



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

# Infections respiratoires aiguës virales et asthme de l'enfant Aspects épidémiologiques, immunopathologiques et thérapeutiques

L. RÉFABERT, J. DE BLIC, P. SCHEINMANN

## RÉSUMÉ

Les infections virales respiratoires sont de très importants facteurs déclenchants des crises d'asthme. Chez l'enfant les études épidémiologiques les plus récentes, utilisant la PCR, leur attribuent le déclenchement de 80 à 85 % des crises, aussi bien pour les crises modérées que les crises nécessitant une hospitalisation. Le virus respiratoire syncytial et les virus parainfluenzae prédominent chez le nourrisson, les rhinovirus et le mycoplasme chez l'enfant plus grand. Les mécanismes précis de l'induction des crises d'asthme par les virus restent mal compris, toutefois de récentes études montrent une augmentation de l'activation des cellules inflammatoires dans le lavage alvéolaire. Les sujets atopiques, en dehors des périodes d'allergie, ne semblent pas avoir plus de manifestations respiratoires viro-induites que les non-atopiques. En revanche, chez le sujet asthmatique, l'infection virale aggrave les réactions immédiate et retardée de l'hypersensibilité immédiate après test de provocation allergénique, en augmentant la libération des médiateurs mastocytaires et le recrutement des éosinophiles dans les voies aériennes inférieures. Les études chez l'homme et l'animal suggèrent que la production locale de cytokines (IL4, IL8, RANTES, MIP-1a...) et l'expression accrue chez l'asthmatique de la molécule d'adhésion ICAM1 aient un rôle important pour le recrutement et l'activation des cellules de l'inflammation dans les voies aériennes. Une hypothèse, qui reste à démontrer serait que dans des situations où, comme dans l'asthme, les lymphocytes Th2 prédominent, un excès d'IL4 pourrait inhiber les CD8 cytotoxiques, les cellules NK et les Th1 et ainsi entraîner une diminution des défenses antivirales et une réaction inflammatoire broncho-pulmonaire plus sévère que chez le non-asthmatique.

## SUMMARY

**Acute viral respiratory tract infections and childhood asthma. Epidemiological, immunopathological and therapeutic aspects.** – Respiratory viral infections are very important triggers of asthma exacerbation. Recent epidemiologic studies support the hypothesis that they are associated with 80 to 85 % of acute attacks of asthma in children, both in mild exacerbations, and in more severe exacerbations leading to hospital admission. The respiratory syncytial and parainfluenza viruses are predominantly detected in infants, while rhinovirus and mycoplasma are the commonest viruses in children. The detailed mechanism of virus-induced exacerbations remains poorly understood, although recent studies have provided evidence of increased activation of inflammatory cells in bronchial lavage. Allergic individuals, outside of periods of allergy, do not seem to have more virus-induced respiratory manifestations than nonallergic individuals. In contrast, rhinovirus infection may intensify both the immediate and late response to allergen challenge by increasing mast cell mediator release and recruitment of eosinophils in the lower airways. Human and animal studies suggest that local production of cytokines (IL4, IL8, RANTES, MIP-1a...) and the increased expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) in asthmatic individuals, may play an important role for recruitment and activation of inflammatory cells in the airways. One hypothesis, that remains to be demonstrated, would be that in the presence of Th2 predominance, as occurs in asthma, an excess of IL4 could inhibit the development of cytotoxic CD8, NK and Th1 activity, thereby resulting in decreased IFN production, more severe allergic inflammation and less efficient viral clearance.

Service de Pneumologie et d'Allergologie Pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75730 PARIS Cedex 15.

Tirés à part : Dr L. Réfabert (adresse ci-dessus).

Reçu le 31 juillet 1996. Accepté le 21 octobre 1996.

RÉFABERT L., DE BLIC J., SCHEINMANN P. – Infections respiratoires aiguës virales et asthme de l'enfant. Aspects épidémiologiques, immunopathologiques et thérapeutiques. *Rev. fr. Allergol.*, 1996, 36 (7), 775-781.

## INTRODUCTION

La prévalence de l'asthme augmente dans le monde entier et les hospitalisations pour crise d'asthme sont en nombre croissant depuis 20 ans. Bien que la cause de la plupart de ces crises d'asthme reste hypothétique, une exposition allergénique ou une infection respiratoire sont connues pour être responsables du déclenchement de crises ou de l'aggravation d'une hyperactivité bronchique. Parmi les facteurs environnementaux les infections respiratoires tiennent une place très importante. Les plus récentes études épidémiologiques leur attribuent le déclenchement de 80 à 85 p. cent des crises d'asthme de l'enfant. Une revue des études expérimentales chez l'homme et l'animal permettra de détailler les différentes hypothèses physiopathologiques de cette association.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

### Le rôle primordial des infections virales dans le déclenchement des crises d'asthme

Il existe une étroite corrélation saisonnière entre les pics d'infections virales et de crises d'asthme [7]. Les périodes d'augmentation de la consommation des thérapeutiques bronchodilatatrices [34], de chute du débit expiratoire de pointe (DEP) [22] et du volume expiré maximum en une seconde (VEMS) [26] coïncident avec les périodes d'identification virale. Pour Mertsola [33] les sifflements débutent en moyenne 43 heures après les premiers symptômes respiratoires et durent 3,8 jours chez les enfants ayant une virologie positive. Pour Kondo [26] l'obstruction bronchique mesurée par la diminution du VEMS débute dans les 24 premières heures voire avant l'apparition des premiers symptômes respiratoires, s'aggrave progressivement les premiers jours, s'améliore dès les 3-4<sup>e</sup> jours et revient à la normale en 7 à 10 jours.

De nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées afin de préciser quels virus étaient responsables du déclenchement des crises d'asthme chez l'enfant. La synthèse de ces études [36] permet de montrer que n'importe quel virus respiratoire est capable de provoquer une crise d'asthme chez l'enfant et l'adulte asthmatique. Le virus respiratoire syncytial (VRS) est prépondérant chez le nourrisson ; il est identifié dans 55 à 83 p. cent des crises d'asthme du nourrisson déclenchées par un virus. Cette fréquence diminue rapidement avec l'âge. Ainsi, chez l'enfant de plus de 5 ans, le VRS n'est isolé que dans moins de 10 p. cent des cas

[24, 28]. Les virus parainfluenzæ sont retrouvés chez l'enfant préscolaire dans environ un quart des crises d'origine infectieuse. Les adénovirus se rencontrent dans la même tranche d'âge que les virus parainfluenzæ. Leur fréquence faible contraste avec leur potentiel agressif. Certains auteurs ont démontré, chez des enfants ayant une symptomatologie d'asthme sévère, la persistance d'une réplication intra-alvéolaire d'adénovirus [30].

Les rhinovirus (RV), isolés le plus souvent à partir de l'âge de 5 ans, sont les virus dont les taux d'identification sont les plus variables selon les études, reflétant la difficulté d'identification de ces virus par les méthodes classiques (la culture virale est difficile et la sérologie (ELISA) ne détecte que 2/3 des sérotypes [21]). L'utilisation des techniques de biologie moléculaire permet d'augmenter considérablement le taux d'identification virale des RV. Johnston et coll. [22] ont étudié de façon prospective 108 enfants asthmatiques, âgés de 9 à 11 ans. Chaque enfant devait mesurer 2 fois par jour son DEP et noter les symptômes d'infection respiratoire supérieure et inférieure. Au cours des 48 heures suivant la chute du DEP et/ou de l'apparition de signes respiratoires, un prélèvement virologique était effectué à domicile par un investigateur. Outre les méthodes classiques (sérologies, immunofluorescence, culture virale, effet cytopathogène) ces auteurs ont utilisé la polymérase chain reaction (PCR) pour la détection des picornavirus (RV et entérovirus) et des coronavirus. Une infection virale a été trouvée dans 80 à 85 p. cent des crises d'asthme. Dans 2/3 des cas il s'agissait de RV, virus déjà connus pour être responsables de 2/3 des infections respiratoires hautes. Le même type d'étude a été réalisé pour des enfants dont les crises d'asthme nécessitaient une hospitalisation [22 bis]. Les résultats sont similaires avec 78,5 p. cent des épisodes pour lesquels une infection respiratoire (Rhinovirus surtout, mais également grippe, VRS, coronavirus et parainfluenzæ) était mise en évidence. Ces résultats, qui suggèrent donc qu'une majorité des crises d'asthme de l'enfant sont déclenchées par une infection virale, devront toutefois être confirmés par d'autres études, et la signification exacte d'une PCR positive devra être précisée.

En raison d'importantes difficultés méthodologiques, très peu d'études ont comparé les responsabilités respectives des infections virales et de l'exposition aux pneumallergènes lors des crises d'asthme. L'étude très récente de Dales [10] a porté sur une population de 400 000 enfants canadiens de moins de 5 ans. Elle a comparé la relation entre le nombre de consultations et d'hospitalisations pour crises d'asthme et le nombre d'infections respiratoires, la pollution atmosphérique, les données météorologiques et la concen-

tration de certains pneumallergènes dans l'air. Les résultats sont spectaculaires : le triplement du nombre d'hospitalisations pour crises d'asthme à l'automne était clairement associé à l'augmentation des infections respiratoires ; par contre, il n'existait pas de relation avec la pollution atmosphérique ou la concentration de l'air en pneumallergènes. Johnston et coll [22bis], constatent également un pic d'hospitalisations pour crises d'asthme viro-induites à l'automne.

L'effet potentialisateur de l'infection virale sur l'inflammation allergique est illustré par plusieurs études. Duff et coll. [13] ont étudié la relation entre trois facteurs déclenchants (infection virale, allergie respiratoire, tabagisme passif) et les épisodes aigus de sifflement chez des enfants vus en urgence. Chez les enfants de plus de 2 ans le risque de sifflement était d'autant plus élevé qu'il existait à la fois une atopie et une infection virale. D'autres études ont montré qu'il existait une libération d'ECP au cours des infections respiratoires chez l'enfant asthmatique [25, 40], témoignant de l'activation des éosinophiles. Ces résultats suggèrent qu'il existe une potentialisation ou tout du moins une interaction entre les effets de l'infection respiratoire virale et les réactions inflammatoires allergiques.

### **INFECTION VIRALE DES CELLULES DES VOIES AÉRIENNES INFÉRIEURES**

La porte d'entrée des rhinovirus (RV) est constituée par le nez et les yeux qui permettent à l'infection de s'établir. L'application d'interféron alpha dans le nez permet de prévenir la symptomatologie nasale de l'infection naturelle à RV, ce qui confirme que les voies aériennes supérieures sont bien le site de départ de cette infection. Le récepteur cellulaire utilisé par 90 p. cent des RV pour l'attachement et la pénétration des cellules épithéliales est la molécule d'adhésion ICAM1 [17, 42]. In vitro les anticorps monoclonaux anti-ICAM1 inhibent l'infection des cellules épithéliales par la majorité des RV, même en présence d'une très forte concentration de virus. Bien qu'aucune étude in vivo n'ait été réalisée il n'est pas impossible qu'il s'agisse là d'une voie pharmacothérapeutique prometteuse. L'ICAM1 est une glycoprotéine située à la surface des leucocytes, elle facilite les interactions entre les lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigènes, et l'attachement des leucocytes à l'endothélium, permettant la migration des cellules inflammatoires [37]. Son expression est augmentée par certaines cytokines telle que l'IL-1, le TNF- $\alpha$  et l'INF- $\gamma$  [43], ce qui confirme sa participation aux phénomènes

inflammatoires déclenchés par l'infection virale. Chez les sujets polliniques l'expression de l'ICAM1 serait augmentée et chez les asthmatiques en crise les taux circulants de la forme soluble de l'ICAM1 seraient augmentés par rapport aux asthmatiques stables et aux sujets témoins [21]. L'augmentation de l'expression de l'ICAM1 chez les sujets atopiques ou asthmatiques fournit une explication potentielle à la plus grande susceptibilité de ces patients aux infections par les rhinovirus. La majorité des virus respiratoires (VRS, grippe, adénovirus, parainfluenzæ) infectent les voies aériennes inférieures. Il est probable que les RV en soient également capables. Il a été récemment montré que les RV provoquaient une infection prolongée de cellules épithéliales pulmonaires [24] et bronchiques [43]. Ces infections s'accompagnaient d'une replication virale mais sans effet cytopathogène (comme sur les voies aériennes supérieures [14]) ce qui souligne le rôle possible des médiateurs.

### **ARGUMENTS EXPÉRIMENTAUX : L'INFECTION VIRALE AGGRAVE LES PHÉNOMÈNES INFLAMMATOIRES ALLERGIQUES**

De nombreuses études expérimentales par inoculation nasale de virus ont été réalisées in vivo chez l'adulte et même chez l'enfant. Ces inoculations n'ont pas toutes montré de différence de symptômes, d'hyperréactivité bronchique, d'infiltration cellulaire entre les différents groupes de patients. Ces résultats contradictoires ont été attribués à la variété des souches virales utilisées, aux méthodes d'inoculation, à l'hétérogénéité des patients et/ou aux méthodes de mesure de l'hyperréactivité bronchique [2]. Les résultats les plus significatifs ont été obtenus avec le RV 16 sauvage sur des sujets atopiques.

### **L'atopie seule n'explique pas les exacerbations d'asthme viro-induites**

Il n'est pas certain que les sujets allergiques soient hypersensibles, hyperréactifs à l'infection virale. Autrement dit, il n'est pas certain que l'infection virale à elle seule suffise à entraîner une exacerbation d'asthme. L'inoculation nasale de RV entraîne des symptômes de rhinite, une hyperréactivité nasale à l'histamine [12] et une réponse cellulaire immédiate T (lymphocytes auxiliaires et cytotoxiques) et NK [41] identiques chez les sujets allergiques et chez les sujets non allergiques aux pollens, à condition que l'inoculation soit

effectuée en dehors de la saison pollinique. L'inoculation de RV 16 chez des adultes asthmatiques atopiques et des sujets témoins, entraîne une infiltration de la muqueuse bronchique par des lymphocytes T, CD3, CD4, CD8, et des éosinophiles, des symptômes de rhinite mais pas d'asthme, des fonctions respiratoires de base préservées mais une hyperréactivité bronchique à l'histamine [15]. L'absence d'exacerbation d'asthme après inoculation virale chez des asthmatiques bénins en dehors d'une période d'exposition allergénique a été également notée dans d'autres études [29, 41]. Une seule étude a montré une augmentation des symptômes d'asthme chez les asthmatiques infectés par rapport au groupe placebo, mais il n'y avait pas de différence de consommation de bronchodilatateurs entre les deux groupes [5]. Les sujets atopiques, en dehors des périodes d'allergie, ne semblent donc pas avoir plus de manifestations respiratoires viro-induites que les non atopiques. Autrement dit, il ne semble pas que l'atopie isolée rende compte de l'excès de symptomatologie clinique observée lors d'une infection naturelle à RV chez les asthmatiques. Il faut donc considérer l'effet de l'infection virale sur la réponse des voies aériennes inférieures aux allergènes. Un des mécanismes possibles des exacerbations d'asthme induites par l'infection virale pourrait être la potentialisation des phénomènes inflammatoires allergiques.

### **L'infection virale aggrave les phénomènes inflammatoires allergiques**

Après un test de provocation allergénique, chez des patients allergiques l'infection virale provoque non seulement une augmentation de l'hyperréactivité bronchique à l'histamine mais également une augmentation des réponses immédiates et surtout retardées (mesurée par la diminution de la quantité d'allergène nécessaire pour diminuer de 20 % le VEMS) [16]. Ces résultats obtenus chez des patients atteints de rhinite allergique ont été confirmés chez l'asthmatique [5]. Les biopsies bronchiques itératives montrent que l'infection des voies aériennes supérieures entraîne chez le sujet normal comme chez l'asthmatique une réponse immunitaire, médiée par les lymphocytes T, marquée par une augmentation du nombre des lymphocytes et des éosinophiles dans la sous-muqueuse bronchique. Toutefois chez le sujet asthmatique l'infiltrat à éosinophiles persiste 6 à 8 semaines après l'infection et s'accompagne de la persistance d'une augmentation de l'hyperréactivité bronchique [15]. Ces résultats confirment ceux de Calhoun [4] montrant la persistance, 4 à 6 semaines après une infection virale, d'une sécrétion accrue d'histamine et d'une hyperéosi-

nophilie dans le lavage alvéolaire de patients asthmatiques ayant subi un test de provocation allergénique. L'infection virale aggrave donc les réactions immédiate et retardée de l'hypersensibilité immédiate après test de provocation allergénique, en augmentant la libération des médiateurs mastocytaires et le recrutement des éosinophiles dans les voies aériennes inférieures.

### **POURQUOI LES INFECTIONS VIRALES DÉCLENCHENT-ELLES DES CRISES D'ASTHME UNIQUEMENT CHEZ L'ALLERGIQUE ?**

Malgré de solides arguments pour penser que les infections virales potentialisent l'inflammation d'origine allergique des voies aériennes, les mécanismes précis de cette potentialisation sont encore à déterminer. Il est probable que la production locale de cytokines et l'expression accrue chez l'asthmatique de la molécule d'adhésion ICAM1 aient un rôle important pour le recrutement et l'activation des cellules de l'inflammation dans les voies aériennes. Les questions essentielles sont : 1) quelles sont ces cytokines et leurs cellules d'origine ? 2) pourquoi existe-t-il une réponse différente à l'infection virale des voies aériennes d'un allergique et d'un non-allergique ?

Une hypothèse permettant de répondre aux deux questions est que les lymphocytes T des patients allergiques et des non-allergiques pourraient sécréter des cytokines différentes en réponse aux protéines des virus respiratoires comme c'est le cas lors de la réponse des lymphocytes T à un allergène. Classiquement les infections virales stimulent la voie Th1 (lymphocytes T helper 1) avec sécrétion d'interféron-gamma (INF- $\gamma$ ) et d'interleukine-2 (IL-2) qui stimulent les réponses cellulaires et contribuent à libérer les voies aériennes des virus. Certains virus pourraient potentialiser l'inflammation allergique en stimulant la réponse Th2, entraînant la sécrétion d'IL-4, d'IL-5, d'IL-10 et d'IL-13. Tel est le cas de la protéine G du VRS, source d'éosinophilie pulmonaire chez la souris [1]. Par ailleurs il a été montré que les CD8 infectés par un virus étaient capables, sous l'influence d'IL-4 ou d'un allergène de sécréter de l'INF- $\gamma$  et de l'IL-5 et que ceci était associé à une éosinophilie respiratoire chez la souris [9]. On n'a pas démontré de manière directe que les virus respiratoires déclenchaient une réponse Th2 mais on se rappelle que Welliver avait détecté des IgE anti-VRS et parainfluenzae dans les sécrétions nasales des nourrissons sifflants [46]. Bien qu'aucune étude ne concerne les RV, il est probable que dans des situations où, comme dans l'asthme, les Th2 prédominent, un

excès d'IL-4 pourrait inhiber les CD8 cytotoxiques, les cellules NK et les Th1 et ainsi entraîner une diminution des défenses anti-virales et une réaction inflammatoire broncho-pulmonaire plus sévère que chez le non-asthmatique.

Une autre hypothèse serait que les virus aient de multiples points d'impact sur la cascade inflammatoire, comme par exemple une interaction sur les mécanismes de transcription d'un grand nombre de cytokines. De nombreuses études ont démontré que les virus pouvaient induire la sécrétion d'une grande variété de cytokines pro-inflammatoires provenant de diverses cellules présentes dans les voies aériennes. Ces résultats ont été obtenus avec les RV, le VRS ou le virus de la grippe. In vivo les virus entraînent la sécrétion de kinines [38], d'IL-1 [39] et d'IL-8 [44]. In vitro les cellules épithéliales respiratoires secrètent de l'IL-6, de l'IL-8 du GM-CSF [6, 35, 43], de l'INF- $\alpha$  [20] et  $\gamma$  [45]. Johnston *et al.* ont montré qu'il existait une expression accrue de mRNA d'IL-8 après infection par un RV de cellules épithéliales pulmonaires et des cellules mononucléées sanguines [31]. L'IL-8 est chémoattractif pour les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes. L'IL-6 peut induire la différenciation des lymphocytes B et peut stimuler l'activation des lymphocytes T. Le GM-CSF est sécrété par un grand nombre de cellules des voies aériennes et joue un grand rôle dans la survie des éosinophiles. Ces trois cytokines dont l'expression est accrue chez l'asthmatique [31], auraient d'autant plus de conséquences que les voies aériennes sont déjà infiltrées par des lymphocytes et des éosinophiles et qu'elles le sont encore plus après une provocation allergénique. D'autres cytokines [RANTES, macrophage inhibitor protein (MIP-1 $\alpha$ )] chémoattractives pour les éosinophiles dont l'expression est accrue chez l'asthmatique [11] seraient également sécrétées dans les sécrétions nasales d'enfants infectés par un virus [24]. Ainsi chez l'asthmatique ayant un système inflammatoire déjà activé, l'effet des virus serait beaucoup plus important que chez un patient non-asthmatique.

## TRAITEMENT

### Les vaccins

Les seuls vaccins disponibles contre les virus respiratoires sont ceux de la rougeole et de la grippe. Le vaccin anti-grippal protège efficacement contre les exacerbations d'asthme induites par le virus de la grippe. Même si les rhinovirus sont probablement principalement responsables des exacerbations d'asthme viro-induites, le virus de la grippe a une part non négligeable [22 *bis*].

En attendant le développement des vaccins anti-VRS et anti-rhinovirus, la vaccination anti-grippale doit donc être proposée à tous les asthmatiques.

### Interférons

L'application nasale d'interféron- $\alpha$  prévient efficacement la rhinite induite par les rhinovirus lorsqu'il est appliqué peu de temps avant ou après l'infection, et il est bien toléré en cure courte [18]. Son utilisation continue est par contre mal supportée [19]. L'interféron- $\alpha$  ne modifie pas l'expression de l'ICAM1 mais diminue la susceptibilité des cellules épithéliales à l'infection [43].

L'interféron- $\gamma$  n'a aucun effet protecteur, il favorise même les rhinites induites par les rhinovirus, en augmentant l'expression de l'ICAM1 [43].

L'interféron- $\beta$  inhibe la réplication intra-épithéliale du VRS et agit en synergie avec le TNF- $\alpha$  [32].

### Les traitements anti-inflammatoires

Il faut rappeler ici que la corticothérapie inhalée n'est pas un traitement reconnu de la crise d'asthme. L'utilisation de fortes doses de corticoïdes inhalés dès le début d'un rhume ne permet pas d'éviter la survenue de crises d'asthme déclenchées par les infections virales [8, 47]. Toutefois l'intérêt d'une corticothérapie inhalée n'est plus à démontrer pour le traitement de fond des asthmes modérés à sévères quels que soient le (ou les) facteur(s) déclenchant(s) (viral ou autre). Dans notre expérience, un asthme bien équilibré par une corticothérapie inhalée en traitement de fond ne fait pas ou très peu de crises d'asthme au cours des infections respiratoires. L'utilisation continue de nédocromil (antiasthmatique de la classe des cromones, Tilade®) ne permet pas de prévenir les crises d'asthme déclenchées par les infections virales. Cependant ce traitement permet, par rapport à l'administration d'un placebo, de diminuer l'intensité et la durée des symptômes et d'augmenter la durée des périodes asymptomatiques [27]. L'étude faisant état de la plus grande efficacité thérapeutique utilisait une corticothérapie orale dès le début des signes d'infection respiratoire supérieure, avant l'apparition de sifflements [3]. Toutefois cette étude ne comportait pas de groupe placebo et d'autre part il paraît difficile de recommander une corticothérapie orale au moindre rhume. L'étude de Johnston *et al.* [22 *bis*] nous indique que les périodes de rentrée scolaire coïncident avec les pics d'hospitalisations pour asthme chez l'enfant (et dans une moindre mesure chez l'adulte). Ces résultats très récents, qui confirment ceux d'autres études [48-50], doivent inciter les médecins, les enfants asthmatiques et

leurs parents, à une grande vigilance durant les premières semaines de rentrée scolaire, et l'intérêt d'un renforcement « préventif » des thérapeutiques anti-inflammatoires (éventuellement systématique pour les asthmes les plus sévères ou les plus à risque de crise grave) devra être évalué.

## CONCLUSION

S'il n'est pas évident que les virus participent à la genèse de l'asthme, en revanche il est clairement démontré que l'infection respiratoire virale, et non bactérienne, est une très importante cause d'exa-

acerbation d'asthme. Les rhinovirus en particulier sont considérés comme les principaux virus associés aux crises d'asthme, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

De nombreuses études expérimentales suggèrent qu'un des mécanismes du déclenchement des crises d'asthme par les virus est la potentialisation des phénomènes allergiques des voies respiratoires.

En attendant le développement de nouveaux vaccins et/ou de thérapeutiques spécifiques, les anti-inflammatoires inhalés restent les traitements qui permettent le mieux de préparer la muqueuse respiratoire aux conséquences des infections virales.

## RÉFÉRENCES

- Alwan W.H., Record F.M., Openshaw P.J.M. – Phenotypic and functional characterization of T cell lines specific for individual respiratory syncytial virus proteins. *J. Immunol.*, 1993, 150, 5211-5218.
- Bardin P.G., Johnston S.L., Pattermore P.K. – Viruses as precipitants of asthma symptoms. II Physiology and mechanisms. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 809-822.
- Brunette M.G., Lands L., Thibodeau L.P. – Child asthma, prevention of attacks with short term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. *Pediatrics*, 1988, 81, 624-629.
- Calhoun W.J., Dick E.C., Schwartz L.B., Busse W.W. – A common cold virus, rhinovirus 16, potentiates airway inflammation after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *J. Clin. Invest.*, 1994, 94, 2200-2208.
- Cheung D., Dick E.C., Timmers M.C., de Klerk E.P.A., Spaan W.J.M., Sterk P.J. – Rhinovirus inhalation causes long-lasting excessive airway narrowing in response to methacholine in asthmatic subjects in vivo. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 1490-1496.
- Choi A.M.K., Jacoby D.B. – Influenza virus A infection induces interleukine-8 gene expression in human airway epithelial cells. *Fed. Eur. Biochem. Soc. Lett.*, 1992, 309, 327-329.
- Clough J.B., Holgate S.T. – Episodes of respiratory morbidity in children with cough and wheeze. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 150, 48-53.
- Connett G., Lenney W. – Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch. Dis. Child.*, 1993, 68, 85-87.
- Coyle A.J., Erard F., Bertrand C. – Virus specific CD8 cells can switch to IL-5 production and induce airway eosinophilia. *J. Exp. Med.*, 1995, 181, 1229-1233.
- Dales R.E., Schweitzer I., Toogood J.H., Drouin M., Yang W., Dolovitch J., Boulet J. – Respiratory infections and the autumn increase in asthma morbidity. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9, 72-77.
- Denburg J.A. – Asthma : The inflammatory response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 153, S11-S13.
- Doyle W.J., Skoner D.P., Fireman P., Seroky J.T., Green I., Ruben F., Kardazke D.R., Gwaltney J.M. – Rhinovirus 39 infections in allergic and nonallergic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 968-978.
- Duff A.L., Pomeranz E.S., Gelber L.E., Price W., Farris H., Hayden F.G., Platts-Mills T.A.E., Heymann P.W. – Risk factor for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoking, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics*, 1993, 92, 535-540.
- Fraenkel D.J., Bardin P.J., Sanderson G., Lampe F., Johnston S.L., Holgate S.T. – Immunohistochemical analysis of nasal biopsies during rhinovirus experimental colds. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 150, 1130-1136.
- Fraenkel D.J., Bardin P.G., Sanderson G., Lampe F., Johnston S.L., Holgate S.T. – Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 151, 879-886.
- Gern J.E., Busse W.W. – The effects of rhinovirus infections on allergic airway responses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, S40-S45.
- Greve J.M., Davis G., Meyer A.M., Forte C.P., Tost S.C., Marlor C.W., Kamark M.E., McClelland A. – The major human rhinovirus receptor is ICAM1. *Cell.*, 1989, 56, 839-847.
- Hayden F.G., Albrecht J.K., Kaiser D.L., Gwaltney J.M. – Prevention of natural colds by contact prophylaxis with intranasal alpha2-interferon. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 71-75.
- Hayden F.G., Mills S.E., Johns M.E. – Human tolerance and histopathologic effects of long term administration of interferon alpha-2. *J. Infect. Dis.*, 1983, 148, 914-921.
- Isaac D. – Production of interferon in respiratory syncytial virus broncholitis. *Arch. Dis. Child.*, 1989, 64, 92-95.
- Johnston S.L., Bardin P.G., Pattermore P.K. – Viruses as precipitants of asthma symptoms III. Rhinoviruses, molecular biology and prospects for future intervention. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 237-246.
- Johnston S.L., Pattermore P.K., Sanderson G., Smith S., Lampe F., Josephs L., Symington P., O'Toole S., Myint S.H., Tyrrell Q.A.J., Holgate S.T. – Community study of role of viral infection in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Brit. Med. J.*, 1995, 310, 1225-1228.
- Johnston S.L., Pattermore P.K., Sanderson G., Smith S., Campbell M.J., Josephs L.K., Cunningham A., Robinson S., Myint S.T., Ward M.E., Tyrrell D.A.J., Holgate S.T. – The relationship between upper respiratory infection and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 154, 654-660.
- Johnston S.L. – Natural and experimental rhinovirus infections of the lower respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, S46-S52.
- Johnston S.L. – Viral infection in children with existing asthma. – *Proceedings of the XVth world congress of asthmology*, pp. 102-107. Seattle, Hogrefe and Huber, 1996.
- Koller D.Y., Herouy Y., Götz M., Hagel E., Urbanek R., Eichler I. – Clinical value of monitoring eosinophil activity in asthma. *Arch. Dis. Child.*, 1995, 73, 413-417.
- Kondo S., Ito M., Satto M., Sugimori M., Watanabe H. – Progressive bronchial obstruction during the acute stage of respiratory tract infection in asthmatic. *Chest.*, 1994, 106, 100-104.
- König P., Eigen H., Ellis M.H., Blake K., Geller D., Shapiro G., Welch M., Scott C. – The effect of nedocromil sodium on childhood asthma during the viral season. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 1879-1886.
- Le Roux P., Scheinmann P. – Infections et crises d'asthme. – *Allergologie Pédiatrique*, pp. 299-301. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1994.

29. Lemanske R.F., Dick E.C., Swenson C.A., Vrtis R.F., Busse W.W. – Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyper-reactivity and late asthmatic reactions. *J. Clin. Invest.*, 1989, 83, 1-10.
30. Macek V., Sorli J., Kopriva S., Marin J. – Persistent adenoviral infection and chronic airway obstruction in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 150, 7-10.
31. Marini M., Vittori E., Hollemgorg J., Mattoli S. – Expression of the potent inflammatory cytokines, GM-CSF and IL-6 and IL-8 in bronchial epithelial cells of patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 82, 1001-1009.
32. Merolla R., Rebert N.A., Tsiviste P.T., Hoffmann S.P., Panuska J.R. – Respiratory syncytial virus replication in human lung epithelial cells: inhibition by tumor necrosis factor  $\alpha$  and interferon  $\beta$ . *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 1358-1366.
33. Mertsola J., Ziegler T., Ruuskanen O., Vanto T., Koivikko A., Halonen P. – Recurrent wheezy bronchitis and viral respiratory infections. *Arch. Dis. Child.*, 1991, 66, 124-129.
34. Murray M., Webb M.S.C., O'Callaghan C., Swarbrick A.S., Milner A.D. – Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch. Dis. Child.*, 1992, 67, 482-487.
35. Noah T.L., Becker S. – Respiratory syncytial virus-induced cytokine production by a human bronchial epithelial cell line. *Am. J. Physiol.*, 1993, 265, L472-L478.
36. Pattemore P.K., Johnston S.L., Bardin P.G. – Viruses as precipitants of asthma symptoms I. Epidemiology. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 325-336.
37. Pilewski J.M., Albelda S.M. – Cell adhesion molecules in asthma: homing activation and airway remodeling. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1995, 12, 1-3.
38. Proud D., Nalcerio R.M., Gwaltney J.M., Hendley J.O. – Kinins are generated in nasal secretions during natural rhinovirus colds. *J. Infect. Dis.*, 1990, 161, 120-123.
39. Proud D., Gwaltney J.M., Hendley J.O., Dinarello C.A., Gillis S., Schleimer R.P. – Increased levels of interleukine-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds. *J. Infect. Dis.*, 1994, 169, 1007-1013.
40. Rakes G.P., Arruda E., Ingram J.M., Hoover G.E., Hayden F.G., Platt-Mills T.A.E., Heymann P.W. – Human rhinovirus in wheezing children: relationship to serum IgE and nasal eosinophil cationic protein. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 95, 260 (abstract).
41. Skoner D.P., Whiteside T.L., Wilson J.W., Doyle W.J., Hebermann R.B., Firement P. – Effects of rhinovirus 39 infection on cellular immune parameters in allergic and nonallergic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 732-743.
42. Staunton D.E., Mreluzzi V.J., Rthlein R., Barton R., Marlin S.D., Springer T.A. – A cell adhesion molecule ICAM1 is the major surface receptor for rhinovirus. *Cell.*, 1989, 56, 849-853.
43. Subauste M.C., Jacoby D.B., Richards S.M., Proud D. – Infection of a human respiratory epithelial cell line with rhinovirus: induction of cytokine release and modulation of susceptibility to infection by cytokine exposure. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 549-557.
44. Teran L.M., Johnston S.L., Shute J.K., Church M.K., Holgate S.T. – Increased levels of interleukine-8 in the nasal aspirates of children with virus-associated asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 272.
45. Vrtis R.F., Pack J., Dick E.C., Gleich G.J., Busse W.W. – The effect of recombinant  $\gamma$ -interferon on human eosinophil function: a mechanism for respiratory virus promotion of inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 295.
46. Welliver R.C., Wong D.I., Sun E., Middleton E.J., Vaughan R.S., Ogra P.L. – The development of respiratory syncytial virus specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 841-846.
47. Wilson N.M., Silverman M. – Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch. Dis. Child.*, 1990, 65, 407-410.
48. Storr J., Lenney W. – School holidays and admission with asthma. *Arch. Dis. Child.*, 1989, 64, 103-107.
49. Ashley J.S.A. – Seasonal trends in childhood asthma. *BMJ*, 1983, 287, 1721.
50. Khot A., Burn R., Evans N., Lenney C., Lenney W. – Seasonal variation and time trends in childhood asthma in England and Wales 1975-81. *BMJ*, 1984, 289, 235-237.



## ANNALES DE PÉDIATRIE

Rédaction : 31, bd de Latour-Maubourg, 75343 PARIS Cedex 07

Tél. : 01 40 62 64 00 – Télécopie : 01 45 55 69 20

Administration – Abonnements – Publicité : 15, rue Saint-Benoît, 75278 PARIS Cedex 06

Tél. : 01 45 48 42 60 – Télécopie : 01 45 44 81 55

### ABONNEMENTS 1997

(10 numéros par an)

FRANCE : 1 300 F – Étudiant : 650 FF

ÉTRANGER : 1 590 F – Étudiant : 795 FF

Les abonnements sont payables au comptant et ne sont mis en service qu'après réception du règlement.

Les chèques bancaires en provenance de l'étranger devront être adressés au compte n° 11854-50 CIC, 7, rue Armand Moisant, 75015 PARIS Cedex (France).

Checks drawn on banks in countries other than France should be made payable to account number 11854-50 CIC, 7, rue Armand Moisant, 75015 PARIS Cedex (France).