

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.

Session : L'asthme du nourrisson toujours d'actualité

Asthme du nourrisson : monopole du virus respiratoire syncytial ?

Infant asthma: sole role of respiratory syncytial virus?

Mots clés : Obstruction bronchique ; Nourrisson ; Virus

Keywords: Airway obstruction; Infant; Virus

Les infections virales respiratoires constituent une part essentielle de la pathologie infectieuse pédiatrique ; leur fréquence, leurs retentissements à long terme sont actuellement mieux précisés. Les conséquences des réponses inflammatoires et immunologiques induites dépendent de la nature de l'agent infectieux, du profil de sécrétion de différentes cytokines et chemokines, de prédispositions génétiques modificatrices et d'anomalies des voies aériennes constitutionnelles ou acquises.

Depuis plus de 40 ans une partie de l'augmentation de la prévalence de l'asthme est attribuée à la survenue de bronchiolites. Le virus respiratoire syncytial (VRS) est responsable de 50 à 90 % des bronchiolites du nourrisson ; puis les rhinovirus, les virus influenza, les virus para-influenza (VPI), les adénovirus [1] et plus récemment les coronavirus et le métapneumovirus humain en sont également la cause [2,3]. Le diagnostic viral est classiquement réalisé par la détection antigénique directe et l'isolement des souches en culture cellulaire. Les techniques de biologie moléculaire, outil plus récent, augmentent la sensibilité de la détection et modifient l'épidémiologie virale classique. Un virus peut être impliqué de différente façon à une expression clinique sifflante : sibilances associées aux in-

fections respiratoires de la prime enfance, récurrences sifflantes après une 1^{re} bronchiolite aiguë, l'initiation de novo d'une atonie, exacerbations aiguës chez l'asthmatique.

1. Sibilances associées aux infections respiratoires du nourrisson

La bronchite sifflante du nourrisson traduit l'obstruction bronchique secondaire à l'agression virale des voies aériennes. Sa liaison est intime avec la survenue ultérieure d'épisodes de sibilance ou *wheezing*. Un suivi prospectif effectué à Houston retrouve 70 % des enfants de moins de 1 an infectés par le VRS, une affection des voies respiratoires basses se développe chez 20 % d'entre eux et seuls 10 % de ces derniers seront hospitalisés [4]. On estime que 0,5 à 2 % des nourrissons seraient hospitalisés chaque année lors de leur primo-infection à VRS. La cohorte de Tucson a permis de préciser l'épidémiologie virale en population générale des infections respiratoires basses. Sur 1246 enfants, 519 ont eu au moins une infection respiratoire basse avant l'âge de 3 ans diagnostiquée et prise en charge par un médecin [5]. L'épidémiologie pour les enfants ayant bénéficié des investigations virologiques (472 enfants sur les 519) confirme la prédominance virale puisque 43,9 % des prélèvements retrouvaient le VRS, 14,4 % les VPI, 14,4 % un virus différent des 2 1^{rs}, chez 27,7 % des enfants aucun virus ne fut identifié lors de l'épisode infectieux mais cette recherche virale ignorait les rhinovirus ou d'autres virus plus récemment mis en cause. Notre équipe a montré que cette identification variait selon l'âge [1], le phénotype clinique et la technique virologique mise en œuvre (Tableau 1 et 2).

Tableau 1
Épidémiologie virale lors des infections respiratoires des voies aériennes hautes et basses du nourrisson (laboratoire de virologie du CHU de Caen, professeur F. Freymuth)

Techniques d'identification virale	Immunofluorescence antigènes viraux et/ou isolement en culture	Génétique moléculaire par PCR ou RT-PCR
Période	Décembre 1980 à décembre 1990	Novembre 2003 à mars 2004
Aspirations nasales	7085	449
Recherche négative (%)	4752 (67,1)	38 (8,5)
Épidémiologie virale (pourcentage [%] de prélèvements positifs)		
Virus respiratoire syncytial	64,0	43,5
Rhinovirus	9,0	31,7
Virus influenza	9,5	9,2
Adénovirus	10,5	2,3
virus para-influenza	7,0	3,3
Entérovirus	?	2,1
Métapneumovirus	?	4,4
Coronavirus	?	3,5

Tableau 2

Étude prospective comparative, au cours de l'hiver 2003–2004, de l'épidémiologie virale lors des bronchiolites aiguës et des exacerbations asthmatiques (laboratoire de virologie du CHU de Caen, professeur F. Freymuth)

Tableau clinique	Bronchiolites	Exacerbations asthmatiques	<i>p</i>
Nombre d'inspirations nasales	298	61	
Âge moyen en mois (\pm DS)	5 (\pm 4)	10,5 (\pm 5,5)	
<i>Épidémiologie virale (pourcentage %)</i>			
Virus respiratoire syncytial	54,3	25,7	< 0,001
Rhinovirus	29,0	44,6	< 0,01
Virus influenza	3,7	8,1	NS
Adénovirus	0,9	4,0	NS
virus para-influenza	2,6	0,0	NS
Entérovirus	1,1	4,0	0,06
Coronavirus	3,5	8,1	NS
Métapneumovirus	4,9	5,5	NS

Technique d'identification par biologie moléculaire : 91,5 % de recherche virale positive.

2. Virus initiateur de l'asthme ou de l'atopie

L'opinion prévalente est que les infections virales de la prime enfance n'induisent pas l'asthme atopique, elles ne sont qu'un marqueur d'une population à risque par le déclenchement précoce d'une 1^{re} exacerbation aiguë asthmatique [5,6]. La recherche clinique a surtout porté sur des populations composées de nourrissons hospitalisés, cela peut expliquer certains résultats discordants. L'épidémiologie virale dépend de la technique utilisée (Tableau 3) mais elle diffère de celle des bronchiolites aiguës virales avec la présence significativement plus importante des picornavirus (Tableau 2). Chez les nourrissons à haut risque génétique de maladie respiratoire allergique, lorsque des sibilants sont associés à l'infection, le virus est plus l'indicateur prédictif de l'asthme que l'initiateur par son effet délétère direct. Cette relation retrouvée avec le VRS (OR = 3,0) s'accroît avec le rhinovirus (OR = 6,6) : 63 % des nourrissons de moins de 1 an ayant sifflé lors de la saison hivernale continueront à le faire à 3 ans vs 20 % pour ceux qui resteront indemnes [7]. Les arguments d'une augmentation de l'asthme comme conséquence d'une atopie liée à l'infection virale sont faibles. Une méta-analyse retenant des critères stricts de la bronchiolite à VRS, excluant les études portant sur les enfants âgés de plus de 1 an et celles ne disposant pas de preuve virologique, souligne que les sifflements récurrents ne sont ni en

rapport avec une élévation ultérieure du risque atopique, ni liés à une fréquence plus élevée des antécédents familiaux d'atopie [6]. Cependant une étude suédoise, avec un recul de 13 ans, conclut par une analyse multivariée qu'une bronchiolite à VRS est le facteur de risque indépendant d'asthme et d'acquisition d'une sensibilisation allergénique [8]. Une interprétation différente peut être opposée : les nourrissons non hospitalisés lors d'une épidémie hivernale à VRS ont de fait un facteur protecteur non identifié du risque de développer ultérieurement un asthme ou une allergie.

3. Infections respiratoires chez l'asthmatique

La reconnaissance du rôle prépondérant des virus chez l'asthmatique lors de ces infections est récente. La détection moléculaire des virus a permis d'y souligner la 1^{re} place du rhinovirus mais tous les virus capables de produire une infection aiguë des voies respiratoires peuvent être responsables d'une exacerbation asthmatique. Il est important de différencier ces exacerbations viro-induites d'un asthme mal contrôlé. Dans le 1^{er} cas, il existe une chute brutale et précoce des débits de pointe puis une récupération linéaire sur plusieurs jours, la réponse aux bronchodilatateurs est médiocre. Un asthme mal contrôlé présente une variabilité des débits de pointe annoncia-

Tableau 3

Identification virale et des bactéries atypiques lors d'exacerbations asthmatiques (laboratoire de virologie du CHU de Caen, professeur F. Freymuth)

Techniques d'identification virale	Immunofluorescence antigènes viraux et/ou isolement en culture	Génétique moléculaire par PCR ou RT-PCR
Période	1993–1997 (prospectif)	1993–1997 (rétrospectif)
Aspiration nasale	132	132
Recherche négative (pourcentage %)	86 (65,2)	24 (18,2)
<i>Épidémiologie (pourcentage [%] prélèvements positifs)</i>		
Virus respiratoire syncytial	37,0	20,6
Rhinovirus	22,0	45,6
Virus influenza	16,0	5,1
Adénovirus	5,0	4,4
Virus para-influenza	11,0	3,7
Entérovirus	9,0	9,6
Coronavirus	0,0	4,4
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	?	4,4
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	?	2,2

trice de l'exacerbation, la réponse aux bronchodilatateurs est nettement plus marquée [9]. La relation entre grippe et asthme reste un sujet de controverse. Nos études épidémiologiques dans cette pathologie l'ont régulièrement située en 3^e position avec une prévalence oscillant entre 5 et 15 % (Tableau 2 et 3), récemment une étude sur les décès pédiatriques liés à la grippe a retrouvé que 20 % d'entre eux présentaient une pathologie respiratoire chronique dont la moitié un asthme isolé [10].

4. Conclusion

L'importance des virus respiratoires est maintenant bien établie dans la pathogénie de l'asthme, l'intérêt demeure dans la poursuite des recherches portant sur l'inflammation générée et les mécanismes précis sous-jacents. Seules des études sur des cohortes d'enfants constituées dès la naissance permettront de limiter les biais d'interprétation et de sélection. Trois facteurs influencent significativement la survenue de l'asthme : une dysrégulation de la sécrétion de cytokines, les infections virales des voies aériennes supérieures et inférieures, les interactions entre gènes et l'environnement durant une courte période critique du développement immunitaire et pulmonaire.

Références

- [1] Brouard J, Freymuth F, Toutain F, et al. Rôle des infections virales et des infections à *Chlamydia pneumoniae* au cours de l'asthme du nourrisson et du jeune enfant. À propos d'une étude épidémiologique chez 118 enfants. *Arch Pediatr* 2002;9(suppl 3):365s–371s.
- [2] Vabret A, Mourez T, Dina J, et al. Detection of the new human coronavirus NL63 in France. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1225–9.
- [3] Bach N, Cuviron D, Brouard J, et al. Infections respiratoires aiguës à métagroupe humain chez l'enfant : étude descriptive et comparative avec le virus respiratoire syncytial. *Arch Pediatr* 2004;11:212–5.
- [4] Glezen WP, Taber LH, Frank AL, et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140:543–6.
- [5] Stein RT, Sherill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541–5.
- [6] Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, et al. Long-term effects of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000;89:654–60.
- [7] Lemanske Jr. RF, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:571–7.
- [8] Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:137–41.
- [9] Reddel H, Ware S, Marks G, et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999;353:364–9. Erratum in. *Lancet* 1999;353:758.
- [10] Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004. *N Engl J Med* 2005;353:2559–67.

J. Brouard*
D. Nimal
A. Vabret
A. Arion
N. Bach
J.F. Duhamel
F. Freymuth

*Service de pédiatrie, CHU de Caen, avenue Clémenceau,
14033 Caen cedex, France*
Adresse e-mail : brouard-j@chu-caen.fr (J. Brouard).

Disponible sur internet le 11 mai 2006

*Auteur correspondant.

0929-693X/\$ - see front matter © 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.arcped.2006.03.082