



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.

Atopie et infections

M. RADERMECKER

RÉSUMÉ

Il existe de toute évidence des relations réciproques et importantes entre atopie et infection. L'atopie prédispose aux infections de l'organe de choc c'est-à-dire le siège de la réaction allergique. Puisque c'est l'inflammation allergique qui fait le lit de ces infections, il importera avant tout de lutter contre celle-ci en éliminant de l'environnement des sujets atopiques les allergènes et les irritants. Dans certains cas, il faudra recourir aux médicaments anti-inflammatoires topiques tels que le cromoglycate ou les corticostéroïdes en spray ou en pommade. Réciproquement, les infections de l'organe de choc aggravent les maladies atopiques en superposant les phénomènes inflammatoires qui leur sont propres à ceux de la réaction allergique, en amplifiant celle-ci et en créant une hyper-réactivité de l'organe cible. Le rôle possible des infections à *Chlamydia pneumoniae* dans la genèse de certains asthmes chroniques sévères pourrait voir attribuer aux macrolides une place dans le traitement voire la prophylaxie de l'asthme.

MOTS-CLÉS: Atopie. – Infections. – Virus. – Asthme.

SUMMARY

Atopy and infections. – There are obviously important and reciprocal relationships between atopy and infections. Atopy predisposes to infections of the target organ, i.e. the site of the allergic reaction. As allergic inflammation prepares the terrain for these infections, it is particularly important to fight against allergic inflammation by eliminating allergens and irritants from the atopic subject's environment. In some cases, topical anti-inflammatory drugs, such as cromoglycate or corticosteroids spray or ointment, must be used. Reciprocally, infections of the target organ accentuate atopic diseases by superimposing their specific inflammatory phenomena onto those of the allergic reaction, by amplifying this reaction and by creating hyperreactivity of the target organ. The possible role of *Chlamydia pneumoniae* infections in the pathogenesis of certain severe forms of chronic asthma could attribute a place to macrolides in the treatment or even the prophylaxis of asthma.

KEY-WORDS: Atopy. – Infections. – Virus – Asthma.

L'atopie est la prédisposition génétique qu'ont certains individus (environ 30 % de la population) à développer des IgE globulines spécifiques vis-à-vis de substances normalement présentes dans l'atmosphère ou l'alimentation (pollen, acariens, protéines animales ou végétales, etc.). Ces

IgE spécifiques prédisposent le porteur aux maladies atopiques (dermatite atopique, urticaire, rhinite, asthme, stomatite, gastroentérite). Celles-ci touchent surtout les organes situés aux frontières du milieu extérieur (peau, voies respiratoires ou digestives) particulièrement exposés aux aller-

Service de Pneumologie-Allergologie, CHU de Liège, 4000 LIÈGE, Belgique.

Tirés à part: Pr M. Radermecker, adresse ci-dessus

RADERMECKER M. – Atopie et infections. *Rev. fr. Allergol.*, 2000, 40 (1), 119-122

gènes atmosphériques et alimentaires et riches en mastocytes. Les maladies atopiques résultent toutes d'une réaction inflammatoire allergique IgE dépendante où mastocytes, éosinophiles et facteurs nerveux jouent un rôle important [13]. Elles ont toutes un équivalent clinique non allergique d'étiologie mal connue mais avec une origine infectieuse suspectée dans certains cas.

Il existe de toute évidence des relations importantes et réciproques entre maladies atopiques et infections. Dans ce travail, nous essayerons d'abord de comprendre comment l'atopie peut faire le lit des infections, ensuite, nous verrons comment les infections des muqueuses ou de la peau peuvent aggraver les maladies atopiques et favoriser l'éclosion de l'état d'atopie.

L'ATOPIE PRÉDISPOSE AUX INFECTIONS DE L'ORGANE CIBLE

Contrairement aux sujets souffrant d'immuno-déficience congénitale ou acquise ou de mucoviscidose, lesquels sont prédisposés aux infections pulmonaires graves et aux septicémies, l'enfant et l'adulte atopiques ne sont anormalement sensibles qu'aux infections de l'organe de choc c'est-à-dire siège de la réaction allergique. Puisque les allergènes sont surtout aériens, ce sont presque exclusivement les voies aériennes hautes, la conjonctive et la peau qui seront particulièrement touchées.

La simple observation clinique démontre déjà la réalité de cette association: la dermatite atopique prédispose aux infections staphylococciques et virales de la peau et l'allergie respiratoire haute ou basse se complique souvent d'exacerbations infectieuses surtout virales (rhino-pharyngite, sinusite ou bronchites).

Cette présomption clinique est parfaitement corroborée par des études épidémiologiques. Les sujets allergiques souffrant de rhinite ou d'asthme font des infections respiratoires hautes plus fréquentes, plus durables et plus sévères que les sujets non atopiques [10, 11].

Quelles sont les raisons de cette susceptibilité anormale de l'organe de choc aux infections?

L'absence de tout déficit immunitaire important chez les atopiques et le fait que la propension aux infections ne porte que sur l'organe de choc (conjonctive, nez, bronche, peau) suggèrent déjà un trouble local des mécanismes de défense qui pourrait être secondaire à l'inflammation allergique chronique.

L'inflammation de la muqueuse respiratoire entraîne une hypersécrétion muqueuse, une réduction de l'activité ciliaire, une desquamation de la muqueuse pouvant expliquer des ulcérations, un mauvais drainage des sécrétions, une obstruction des voies aériennes et/ou de l'ostium des cavités sinusales. Par ailleurs, au cours de la réaction allergique, les cellules épithéliales et endothéliales de la muqueuse respiratoire expriment la molécule d'adhésion ICAM-1 qui est le récepteur naturel pour 90 % des rhinovirus humains [5].

Une hypothèse toute différente permettant d'expliquer la susceptibilité des atopiques aux infections de l'organe de choc serait l'existence d'une susceptibilité anormale de leurs leucocytes à toute une série d'actions inhibitrices de l'histamine. Outre son action pro-inflammatoire bien connue et liée à la stimulation des récepteurs H1 et H2 des muscles lisses, de l'endothélium capillaire, de l'épithélium bronchique et de certaines glandes, l'histamine inhibe, à des concentrations physiologiques, diverses fonctions des leucocytes humains. Il est bien démontré *in vitro* et *in vivo* que l'histamine peut par un effet H2 inhiber une série de fonctions des cellules inflammatoires telles que cytotoxicité, prolifération des lymphocytes, sécrétion de TNF par les lymphocytes et les monocytes, le chimiotactisme des polynucléaires et leur sécrétion d'enzymes lysosomiales [2].

On peut dès lors penser que l'histamine, un des principaux médiateurs libérés au siège des réactions allergiques, exerce, par ses effets H2-anti-inflammatoires, une action inhibitrice sur les lymphocytes et les polynucléaires diminuant ainsi les mécanismes locaux de défense de l'organe de choc. Chez l'asthmatique comme chez le bronchiteux chronique, ce serait donc les lésions tissulaires secondaires à l'inflammation des bronches qui seraient le principal responsable de la propension de celles-ci aux infections.

Cette conclusion semble bien corroborée par les faits cliniques montrant que toute inflammation se complique souvent d'infection. Ainsi, l'eczéma de contact, les brûlures du second et troisième degré se compliquent souvent d'infections staphylococciques, la bronchite chronique fait le lit des infections locales par le trio infernal (pneumocoque, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella cathartalis*), l'iléite de Crohn s'infecte souvent, l'ulcère gastro-duodénal est souvent associé à une infection de la muqueuse gastrique à *Helicobacter pylori*, les coronaropathies artérioscléreuses à *Chlamydia pneumoniae*, etc.

LES INFECTIONS AGGRAVENT ET FAVORISENT L'ÉCLOSION DES MALADIES ATOPIQUES

Frick *et al.* [3] furent les premiers à suggérer en 1977 l'existence d'une association entre infection respiratoire virale et l'apparition d'une sensibilisation réaginique chez l'enfant. Plusieurs études réalisées chez l'animal et l'homme montrent qu'une infection expérimentale à l'aide de différents virus respiratoires est capable d'amplifier la réponse immunologique à IgE et la réaction allergique consécutive à la réadministration d'un antigène [1, 4, 12]. Chez l'enfant, les infections à virus syncytial respiratoire ou à *Parainfluenza* entraînent la production d'IgE spécifiques anti-virales et comportent un risque évident d'évolution ultérieure vers l'asthme ou l'atopie [14, 15].

Classiquement, les infections virales activent les lymphocytes T en privilégiant la production de cytokines TH1 telles que l'interféron et l'interleukine 2 qui stimulent fortement l'activité des macrophages, des lymphocytes T cytolytiques et des lymphocytes NK en vue d'éliminer le virus de l'organisme. Certains virus pourraient favoriser la sensibilisation IgE dépendante en privilégiant la commutation des lymphocytes vers le type TH2 et la production de cytokines proallergiques correspondantes (IL4, IL5). On peut également concevoir que les lésions épithéliales provoquées par certains virus respiratoires puissent favoriser la rétention et la pénétration des allergènes, la production d'IgE globulines et finalement la réaction allergique. Enfin, certains virus (CMV, EBV, HIV, etc.) peuvent stimuler la production isotypique d'IgE.

L'aggravation de la maladie atopique par une infection de l'organe de choc est particulièrement bien documentée dans l'asthme. Les infections bronchiques surtout virales sont une cause fréquente d'exacerbations asthmatiques chez l'enfant et l'adulte. Elles jalonnent de façon péjorative le décours de la maladie et parfois en marquent le début. Les rhinovirus sont de loin les principaux agents responsables des exacerbations asthmatiques infectieuses. D'autres virus respiratoires (*Coronavirus*, virus syncytial, *Parainfluenza*, *Influenza*) et les *Chlamydia pneumoniae* jouent un rôle moins important [6, 7].

Comment expliquer ce rôle asthmogène des infections virales respiratoires ?

On sait que les infections naturelles ou expérimentales par les virus *Parainfluenza* ou *Influenza* peuvent provoquer chez l'homme des symptômes respiratoires (toux, expectoration, bronchospasme), une augmentation des résistances des petites voies aériennes et une hyperréactivité bronchique qui peut persister plusieurs semaines après l'infection.

Les virus respiratoires et notamment les rhinovirus peuvent infecter les voies aériennes basses et y induire une inflammation comportant un effet cytopathique pour l'épithélium respiratoire et la libération de cytokines et de médiateurs pro-inflammatoires. On pense que cette inflammation d'origine infectieuse en se superposant à l'inflammation allergique préexistante peut aggraver les phénomènes d'obstruction bronchique déjà présents.

Par ailleurs, l'inflammation liée à l'infection virale peut entraîner une amplification de la réaction allergique et une hyperréactivité bronchique durable [4]. Les mécanismes responsables de cette hyperréactivité sont mal connus et avancés principalement sur la base d'études réalisées *in vitro* ou chez l'animal. Les lésions épithéliales pourraient favoriser la pénétration des allergènes, réduire l'inactivation des tachykinines par les endopeptidases et, par le biais de la mise à nu des fibres vagales afférentes, augmenter le tonus cholinergique des bronches et favoriser les réflexes bronchoconstricteurs.

Il ne faut pas oublier que dans 20 à 30 % des cas d'asthme de l'adulte ou de l'enfant, on ignore totalement la cause de l'inflammation bronchique qui est pourtant, comme dans l'asthme allergique, dépendante des cellules T auxiliaires et qui comporte également un recrutement et une activation des mastocytes/basophiles et des éosinophiles. Cette forme d'asthme pourrait avoir une origine infectieuse virale ou bactérienne. Certains travaux de la dernière décennie suggèrent le rôle potentiel d'une infection chronique à *Chlamydia pneumoniae* dans la genèse de certaines formes d'asthme non allergique sévères [8, 9].

En conclusion, en raison des relations réciproques étroites liant atopie et infections, il importe d'essayer de prévenir à tout prix les infections de l'organe de choc.

Dans tous les cas, on recherchera et au besoin on corrigera toute anomalie locale favorisant les infections comme par exemple un foyer infectieux chronique ORL ou des polypes obstruant le drainage des fosses nasales ou des sinus. Puisque c'est l'inflammation allergique même latente de l'organe de choc qui fait le lit de l'infection, on tentera de la diminuer par l'éviction des allergènes et des irritants, et surtout par l'utilisation précoce des médicaments anti-inflammatoires topiques tels que le cromoglycate ou les corticosté-

roïdes en spray ou en pommade. En diminuant la réaction inflammatoire allergique au niveau de l'organe de choc, ces médicaments augmentent sa résistance aux infections. La raréfaction voire la disparition des exacerbations infectieuses dans les maladies atopiques est, comme la suppression de

la dyspnée nocturne dans l'asthme, un excellent critère de la bonne évolution de la maladie. Le rôle possible des infections à *Chlamydia pneumoniae* dans la genèse de certains asthmes non allergiques pourrait voir attribuer aux macrolides une place dans le traitement de ces affections.

RÉFÉRENCES

1. Bardin P.G., Johnston S.L., Pattemore P.K. – Virus as precipitants of asthma symptoms : Physiology and mechanisms *Clin Exp Allergy*, 1992, 22, 809-822.
2. Bury Th., Corhay J.L., Radermecker M.F. – Histamine-induced inhibition of neutrophil chemotaxis and T-lymphocyte proliferation in man. *Allergy*, 1992, 47, 624-629
3. Frick O.L., Atshon F.A., Mills J. – Virus infection associated with onset of allergic sensitization in infants. *Ann. Allergy*, 1977, 38, 449-456
4. Gern J.E., Busse W.W. – The effects of rhinovirus infections on allergic airways responses *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 40-45.
5. Greve J.M., Davis G., Meyer A.M., Forte C.P., Yost S.C., Marlor C.W., Kamarck M.E., McClelland A. – The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell*, 1989, 56, 839-847.
6. Johnston S.L., Pattemore P.K., Lampe F., Holgate S.T. – The role of asthma and atopy in the susceptibility to respiratory viral infection in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, A50.
7. Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G. *et al.* – Community study of the role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br. Med. J.*, 1995, 310, 1225-1229.
8. Laurila A.L., Von Hertzen L., Saikku P. – *Chlamydia pneumoniae* and chronic lung disease. *Scand. J. Infect Dis.*, 1997, 104, 34-36.
9. Mayaud C. – Asthme et *Chlamydia pneumoniae* *Nouv. Presse Med.*, 1997, 26, 27-29.
10. Minor T.E., Baker J.W., Dick E.C. *et al* – Greater frequency of viral respiratory infections in asthmatic children as compared with their nonasthmatic siblings. *J. Pediatr*, 1974, 85, 472-477
11. Porro E., Calamita P., Rana I., Montuni L., Criscione S. – Atopy and environmental factors in upper respiratory infections: an epidemiological survey on 2304 school children. *Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol*, 1992, 24, 111-120.
12. Riedel F., Krause A., Slenczka W., Rieger H.L. – Parainfluenza-3-virus infection enhances allergic sensitization in the guinea pig. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 603-609.
13. Russel M., Dark K., Cummins R., Ellman G., Callaway E., Peeke H. – Learned histamine release. *Science*, 1984, 225, 733-734
14. Sigurs N., Bjarnason R., Siburbergson F., Kjellman B., Bjorksten B. – Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis : a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics*, 1995, 95, 500-505.
15. Welliver R.C., Sun M., Rinaldo D., Ogra P.L. – Predictive value of respiratory syncytial virus-specific IgE response for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J. Pediatr*, 1986, 109, 776-780.

