



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 virales et asthme

M. RADERMECKER

RÉSUMÉ

Les infections respiratoires à rhinovirus, parainfluenza, influenza, adénovirus et virus syncytial respiratoire sont des causes fréquentes d'exacerbations asthmatiques surtout chez l'enfant. Tous ces virus peuvent induire une inflammation des bronches qui, en se superposant à l'inflammation allergique propre à l'asthme, peut aggraver l'obstruction et l'hyperréactivité bronchiques des asthmatiques. En outre, les infections virales respiratoires peuvent amplifier la réaction allergique bronchique induite par inhalation d'un allergène et favoriser l'éclosion d'un asthme ou d'un état d'atopie. Certains virus peuvent induire la synthèse d'IgE spécifiques et une réponse immunologique privilégiant le phénotype lymphocytaire TH2 promoteur de l'allergie. L'asthme et l'atopie prédisposent aux infections virales de l'organe de choc, peut-être à la faveur de l'inflammation allergique locale (expression d'ICAM-1, desquamation de la muqueuse, mucostase, etc.) et/ou des effets anti-inflammatoires de l'histamine.

Il existe de toute évidence des relations réciproques entre infection virale des voies respiratoires, asthme et atopie. Les infections virales respiratoires peuvent aggraver ou déclencher une attaque d'asthme voire induire la maladie ou un état d'atopie. Réciproquement, l'asthme et l'atopie prédisposent aux infections de l'organe de choc, c'est-à-dire siège de la réaction allergique.

Dans ce travail, nous aborderons successivement quatre points importants de ces interactions, à savoir : 1) les arguments principalement

SUMMARY

Viral infections and asthma. – Rhinovirus, parainfluenza, influenza, adenovirus and respiratory syncytial virus respiratory tract infections are frequent causes of asthmatic exacerbations, especially in children. All these viruses can induce bronchial inflammation which, by adding to the allergic inflammation specific to asthma, can worsen the obstruction and bronchial hyperreactivity of asthmatic patients. Respiratory viral infections can also amplify the bronchial allergic reaction induced by inhalation of an allergen and facilitate the development of asthma or an atopic state. Some viruses can induce the synthesis of specific IgE and an immunological response favouring the TH2 lymphocyte phenotype, promoting allergy. Asthma and atopy predispose to viral infections of the affected organ, possibly via local allergic inflammation (expression of ICAM1, desquamation of the mucosa, mucostasis, etc.) and/or anti-inflammatory effects of histamine

épidémiologiques permettant d'affirmer le rôle déclenchant ou aggravant des infections virales respiratoires sur la maladie asthmatique, 2) les mécanismes, souvent hypothétiques, permettant d'expliquer le rôle aggravant des infections, 3) les données expérimentales et cliniques suggérant que les infections virales pourraient favoriser l'éclosion d'un état d'atopie, 4) la susceptibilité anormale des sujets souffrant de rhinite allergique ou d'asthme aux infections, surtout virales, des voies respiratoires.

Service de Pneumologie, CHU de Liège, Université de Liège, LIÈGE (Belgique).

Tirés à part : Pr M; Radermecker (même adresse)

RADERMECKER M. – Infections virales et asthme. *Rev. fr. Allergol.*, 1996, 36 (8), 950-954.

LES INFECTIONS VIRALES RESPIRATOIRES PEUVENT DÉCLENCHER UNE ATTAQUE D'ASTHME

Les infections virales des voies respiratoires sont fréquentes surtout chez l'enfant et elles surviennent généralement selon un mode saisonnier. Les principaux virus responsables sont les rhinovirus (RV), les coronavirus (CV), le virus syncytial respiratoire (VSR), les parainfluenza (PI), les influenza (I) et les adénovirus (AV).

Les infections à VSR sont la cause principale de bronchiolite de l'enfant. Il s'agit d'une maladie grave touchant surtout les jeunes enfants (avant 2 ans), et comportant des symptômes d'obstruction bronchique se continuant souvent par des accès de bronchoconstriction et éventuellement d'asthme [4, 12]. La prévalence de l'asthme serait de 23 p. cent chez des enfants de 3 ans ayant eu précédemment une bronchiolite à VSR contre seulement 1 p. cent chez des contrôles appariés [17]. De même, l'allergie alimentaire ou aux pneumallergènes, diagnostiquée par tests cutanés et dosage d'IgE spécifiques, serait significativement plus fréquente chez les enfants ayant souffert de bronchiolite.

Une association entre infection virale respiratoire et attaque d'asthme est suspectée depuis des décennies car les asthmatiques ont souvent une histoire de rhume ou de toute autre infection respiratoire dans les jours précédant la crise. Les études épidémiologiques visant à confirmer cette association avaient cependant jusqu'à maintenant été peu concluantes en raison d'un taux relativement faible de détection virale [13]. Le rôle majeur des virus respiratoires dans le déclenchement des crises d'asthme de l'enfant (de 9 à 11 ans) a été récemment confirmé par Johnston *et al* [11] qui utilisèrent la polymérase chain reaction (PCR) afin d'augmenter la sensibilité de la technique de détection virale. Chez 114 écoliers, suivis pendant 12 mois, ces auteurs ont noté une relation temporelle entre une infection virale respiratoire démontrée par PCR, immunofluorescence ou culture sur des aspirats naso-pharyngiaux et sérologie dans environ 80 p. cent des cas d'exacerbation asthmatique. Les RV furent de loin les virus les plus fréquemment isolés, suivis par les CV, I, PI et VRS. Le rôle dominant des RV dans le déclenchement des attaques d'asthme pourrait être expliqué par la forte prévalence de ces infections dans la population générale et par le fait que la molécule d'adhésion ICAM-1, récepteur naturel pour les rhinovirus [8], est exprimée sur les cellules de la muqueuse respiratoire au cours de l'inflammation allergique.

Les infections virales respiratoires surtout à RV (et à VSR chez le tout jeune enfant) sont donc une

cause importante d'attaque d'asthme chez l'enfant et l'adulte. Il est également possible que certaines infections respiratoires virales puissent être le point de départ d'un asthme. Bien qu'il existe certaines publications relatant l'apparition d'asthme directement après ou dans les suites d'une infection respiratoire, la validité de cette association n'est pas encore prouvée. Cependant, les infections à VSR de la petite enfance sont un facteur de risque important pour le développement ultérieur d'un asthme et d'une sensibilisation réaginique.

COMMENT UNE INFECTION VIRALE RESPIRATOIRE PEUT-ELLE AGGRAVER OU DÉCLENCHER UNE ATTAQUE D'ASTHME ?

Les mécanismes expliquant l'action asthmogène des virus restent mal connus en dépit de recherches intensives. On sait que les infections naturelles ou expérimentales par les virus parainfluenza et 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.

La majorité des virus respiratoires (parainfluenza, influenza, adénovirus, VSR, etc.) peuvent infecter les voies aériennes basses et y induire une inflammation comportant un effet cytopathique pour l'épithélium respiratoire, la production de cytokines (IL1, IL6, IL8, IFNalpha et bêta, Rantes, GM-CSF, etc.) d'origine épithéliale, la libération de médiateurs proinflammatoires (kinines) et induire la synthèse locale d'IgE. Si l'infection des voies respiratoires hautes ne peut se transmettre aux bronches ou aux bronchioles comme on le croyait jadis pour les rhinovirus, on doit alors penser à des mécanismes indirects tels que bronchoconstriction réflexe ou altérations immunologiques systémiques qui affecteraient secondairement le poumon. Les rhinovirus sont, nous l'avons vu, une cause fréquente d'exacerbation asthmatique et leur cible privilégiée est l'épithélium des fosses nasales. A l'heure actuelle cependant, il semble bien établi que certaines espèces de rhinovirus au moins puissent infecter les voies aériennes périphériques [18]. Comme les autres virus respiratoires, les rhinovirus peuvent induire en effet des symptômes d'irritation et de l'hyperactivité bronchiques. Récemment, il a été démontré, grâce à des biopsies nasales et bronchiques et à des lavages bronchoalvéolaires chez des volontaires infectés expérimentalement par le

RV16, une inflammation des bronches chez le sujet normal et atopique, caractérisée principalement par une augmentation des lymphocytes T suppresseurs (TCD8 surtout) et des éosinophiles activés. Il est intéressant de constater que, chez les atopiques seulement, cette dernière anomalie pouvait persister plusieurs semaines après l'infection [5].

On peut, à l'heure actuelle, proposer 4 mécanismes pour expliquer l'action asthmogène des virus respiratoires.

Inflammation

Certains virus, tout comme les allergènes et les aéropolluants, peuvent provoquer une inflammation de la muqueuse respiratoire comportant un effet cytopathique pour l'épithélium et la sécrétion de cytokines et de médiateurs proinflammatoires augmentant la perméabilité des capillaires et favorisant la migration des cellules inflammatoires. Il pourra en résulter un certain degré d'obstruction bronchique par desquamation de la muqueuse, augmentation de la production de mucus, muco-stase (diminution de l'activité ciliaire), diapédèse leucocytaire et œdème. Cette inflammation des voies aériennes s'ajoutant à l'inflammation allergique propre à l'asthme, pourrait par un simple phénomène additif expliquer l'aggravation de l'obstruction bronchique souvent observée chez l'asthmatique lors des infections virales.

Production d'IgE anti-virus

Certaines infections virales de l'enfant (RSV et parainfluenza) s'accompagnent de la production d'IgE spécifiques anti-virus dont les taux sont proportionnels à la sévérité de la maladie et au risque de développer de l'asthme [19]. La réaction entre certains virus respiratoires et leurs IgE spécifiques pourrait être un mécanisme expliquant le rôle asthmogène de ces virus bien qu'il ne soit pas démontré que ce conflit immunologique puisse causer la libération de médiateurs à partir des mastocytes ou des basophiles.

Hyperréactivité bronchique

Les infections virales des voies respiratoires hautes, expérimentales ou naturelles, peuvent aggraver ou induire une hyperréactivité bronchique. 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. L'hyperréactivité bronchique des asthmatiques pourrait également résulter d'une inactivation par les virus des récepteurs muscariniques μ_2 des fibres nerveuses post-ganglionnaires, d'une diminution des récepteurs β -adrénergiques ou de la libération de médiateurs bronchoconstricteurs [1].

Amplification de la réaction allergique

Il est actuellement bien démontré que l'inoculation expérimentale de rhinovirus 16 à des volontaires a peu d'effet sur les bronches de l'homme sain mais que chez l'allergique, elle potentialise nettement la réaction bronchique induite par l'inhalation d'histamine ou d'allergène. En effet, Gern et Busse [7] ont observé, 48h après inoculation du virus, une augmentation de la réactivité bronchique non spécifique et spécifique et une probabilité nettement accrue de développer une réaction retardée après administration de l'antigène. Avant l'inoculation virale, un seul des 10 sujets étudiés avait une réaction retardée caractérisée par une chute du VEMS de plus de 15 p. cent 4 à 6 heures après inhalation de l'antigène. Lors de l'infection virale, 8 des 10 sujets développèrent une réaction asthmatique retardée, qui persista chez 5 d'entre eux lors d'un nouveau test réalisé un mois plus tard.

Grâce à des lavages bronchoalvéolaires réalisés avant et après instillation intrasegmentaire d'un antigène, les mêmes auteurs ont pu montrer, chez les volontaires sensibilisés, une augmentation de l'histamine du liquide de lavage 5 min. après administration de l'allergène et 48 h plus tard des taux accrus d'éosinophiles et de Major Basic Protein (MBP). En répétant les mêmes expériences avant, pendant et 1 mois après une infection expérimentale par RV16, ces auteurs observent, en cours d'infection virale et 48 h après instillation de l'allergène, une augmentation significative des taux de l'histamine et des éosinophiles dans le lavage. Ces anomalies persistaient 4 à 6 semaines après l'infection virale.

Ces expériences démontrent qu'une infection par rhinovirus peut, chez l'homme allergique, aggraver l'hyperréactivité bronchique et amplifier la réponse immédiate et retardée après inhalation d'un allergène, notamment à la faveur d'une augmentation de la libération de médiateurs mastocytaires et du recrutement d'éosinophiles dans les petites voies aériennes. Des cytokines induites par l'infection virale dans les voies aériennes pourraient favoriser la libération de médiateurs de

l'allergie et l'activation des éosinophiles dans les bronches. Il est bien démontré *in vitro* que l'infection de cellules inflammatoires par les rhinovirus s'accompagne d'une sécrétion accrue de cytokines capables d'amplifier la réaction allergique de type I [9].

LES INFECTIONS VIRALES RESPIRATOIRES PEUVENT INDUIRE L'ATOPIE ET L'ASTHME

Frick *et al* [6] furent les premiers à suggérer en 1977 une association entre infection virale respiratoire et l'apparition d'une sensibilisation réaginique chez l'enfant. Plusieurs études réalisées chez l'animal démontrent 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 [16]. Chez l'enfant, nous l'avons vu, les infections à VSR ou à parainfluenza s'accompagnent de la production d'IgE spécifiques anti-virales et comportent un risque évident d'évolution ultérieure vers l'asthme ou l'atopie [17, 19].

Classiquement, les infections virales activent les lymphocytes T en privilégiant la production de cytokines TH1 telles que l'interféron (IFN γ) et l'interleukine 2 qui stimulent considérablement l'activité des macrophages, des lymphocytes T cytolytiques et des lymphocytes NK en vue d'éliminer le virus de l'organisme. Il est possible que certains virus puissent favoriser la sensibilisation réaginique IgE-dépendante en privilégiant la commutation des lymphocytes vers le type TH2 et la sécrétion 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 et finalement la réaction allergique. Enfin, certains virus (CMV, EBV, HIV, etc.) peuvent stimuler la production isotypique d'IgE.

L'ATOPIE ET L'ASTHME PRÉDISPOSENT AUX INFECTIONS DE L'ORGANE DE CHOC

La simple observation clinique suggère déjà que les sujets atopiques souffrant de rhinite ou d'asthme sont plus sensibles aux infections virales et bactériennes de l'organe de choc (muqueuse nasale, bronches). Les patients atteints de dermatite atopique sont très sensibles à certaines

infections cutanées. Cette présomption clinique est parfaitement corroborée par les études épidémiologiques récentes. Les sujets allergiques souffrant de rhinite ou d'asthme et les enfants asthmatiques font des infections respiratoires hautes plus fréquentes, plus sévères et plus durables que les sujets non atopiques [10, 14, 15].

La plupart des études visant à mettre en évidence un déficit immunitaire chez les atopiques se sont soldées par un échec. Tout au plus certains travaux ont-ils montré un léger déficit de l'immunité cellulaire chez certains patients. Tous les auteurs cependant s'accordent à reconnaître chez les atopiques une diminution de la réponse des polynucléaires aux agents chimiotactiques. L'absence de déficit immunitaire important chez les atopiques et le fait que la propension aux infections ne concerne que l'organe de choc (conjonctives, nez, bronches, peau) suggère déjà un trouble local des mécanismes de défense qui pourrait être secondaire à l'inflammation allergique chronique. Les médiateurs de l'anaphylaxie (histamine, leucotriènes, prostaglandines...) ont des effets variés (hypersécrétion muqueuse, ralentissement de l'activité ciliaire, contraction des muscles lisses, augmentation de la perméabilité vasculaire) pouvant expliquer des ulcérations muqueuses, un mauvais drainage des sécrétions, une obstruction des voies aériennes et/ou de l'ostium des cavités sinusales (sinusite). 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 p. cent des rhinovirus humains [8].

En outre, l'excès de mucus pourrait entraver la migration et la capacité de phagocytose des macrophages et des polynucléaires. Il est donc logique de penser que chez l'asthmatique comme chez le bronchiteux chronique, ce sont les lésions tissulaires secondaires à l'inflammation des bronches qui seraient le principal responsable de la propension de celles-ci aux infections. L'aspergillose bronchopulmonaire allergique est un exemple démonstratif d'une infection pouvant compliquer l'atopie et qui est favorisée par la stagnation du mucus.

Une hypothèse toute différente permettant d'expliquer la susceptibilité des atopiques aux infections de l'organe de choc serait l'existence d'une sensibilité 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 semble bien inhiber, à des concentrations physiologiques, diverses fonctions des leucocytes humains. Il est bien démontré *in vitro* 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 α par les lymphocytes et les monocytes, le chimiotactisme des polynucléaires et leur sécrétion d'enzymes lysosomiales. Chez l'homme, l'administration prudente d'histamine I.V. inhibe pendant plusieurs heures la prolifération des lymphocytes T et la migration des polynucléaires neutrophiles mesurées *ex vivo*. Ce phénomène n'est pas influencé par les anti-H1 mais il peut être prévenu par l'administration préalable de cimétidine, un anti-H2 [2, 3].

Ces effets anti-inflammatoires de l'histamine pourraient avoir une importance clinique toute particulière chez les atopiques. En effet, les neutrophiles des patients atopiques sont anormalement sensibles à l'action inhibitrice de l'histamine laquelle est par ailleurs libérée en plus grande quantité que chez les sujets normaux. Il ne serait donc pas impossible 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.

RÉFÉRENCES

- Bardin P.G., Johnston S.L., Pattemore P.K. – Viruses as precipitants of asthma symptoms II. Physiology and mechanisms. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 809-822.
- Bury Th., Radermecker M.F. – Depression of PMN chemotaxis and T-lymphocyte proliferation following histamine inhalation in man. *Eur. Respir. J.*, 1989, 2, 829-833.
- 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.
- Carlsen K.H. – Viruses and childhood asthma. *Eur. Respir. Top*, 1995, 1, 101-102.
- 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 in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 151, 879-886.
- Frick O.L., Asthon F.A., Mills J. – Virus infection associated with onset of allergic sensitization in infants. *Ann. Allergy*, 1977, 38, 449-456.
- Gern J.E., Busse W.W. – The effects of rhinovirus infections on allergic airways responses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, S40-S45.
- Greve J.M., Davis G., Meyer A.M., Forte C.P., Yost S.C., Marlow C.W., Kamarck M.E., McClelland A. – The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell*, 1989, 56, 839-847.
- Ida S., Hooks J.J., Siraganian R.P., Notkins A.L. – Enhancement of IgE-mediated histamine release from human basophils by immune-specific lymphokine. *J. Exp. Med.*, 1979, 145, 892-896.
- 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 (abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, A50.
- Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G. *et al.* – Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br. Med. J.*, 1995, 310, 1225-1229.
- Martinez F.D., Wright A.L., Taussing L.M., Holberg C.J., Halonen M., Morgan W.J. – The Group of Health Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 133-138.
- Minor T.E., Dick E.C., Baker J.W., Ouellette J.J., Cohen M., Reed C.E. – Rhinovirus and influenza type A infections as precipitants of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1976, 113 (2), 149-153.
- 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.
- Porro E., Calamita P., Rana I., Montini L., Criscione S. – Atopy and environmental factors in upper respiratory infections: an epidemiological survey on 2304 school children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 1992, 24 (2), 111-120.
- 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.
- Sigurs N., Bjarnason R., Siburbergsson 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.
- Stark J.M., Graziano F.M. – Lower airway responses to viruses. In W.W. Busse and S.T. Holgate, editors. *Asthma and Rhinitis*. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1995, 1229-1243.
- 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.

