



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.

Les exacerbations sévères de l'asthme : quels sont les acteurs saisonniers ? Les infections virales

Severe asthma exacerbations: What are the seasonal actors? Viral infections

C. Mordacq*, S. Lejeune, A. Deschildre

Unité de pneumologie et allergologie pédiatriques, pôle de pédiatrie, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 18 janvier 2016 ; accepté le 19 janvier 2016

Disponible sur Internet le 2 mars 2016

Mots clés : Asthme ; Exacerbation ; Virus ; Rhinovirus

Keywords: Asthma; Exacerbations; Viral infections; Rhinovirus

Les exacerbations sévères sont un problème dans la prise en charge de l'asthme. En effet, indépendamment de la sévérité de l'asthme et de la pression thérapeutique, le risque de survenue d'une exacerbation persiste. Les exacerbations sévères sont responsables de nombreuses hospitalisations, d'une éviction scolaire et d'un coût élevé pour la société. Elles sont un facteur important de morbidité dans l'asthme mais également un facteur de mortalité. Parmi les facteurs déclenchant les exacerbations, les infections virales ont un rôle majeur.

1. La saisonnalité des exacerbations virales

La majorité des exacerbations sévères surviennent au cours de l'automne. L'été est une saison moins propice aux exacerbations d'asthme. La fréquence des exacerbations est fortement liée aux épidémies virales, en particulier chez l'enfant [1]. Les études montrent qu'une infection virale est très fréquemment identifiée dans les voies aériennes supérieures, jusque dans 80 % des cas chez l'enfant [2,3]. Chez l'adulte, les infections virales sont également largement impliquées dans les exacerbations sévères (60 %). Les infections à rhinovirus (RV) sont nettement prédominantes (80 %). Les autres virus impliqués sont entre autres le métapneumovirus, le virus de la grippe, le VRS, le parainfluenza virus, le coronavirus, l'adénovirus [2,4]. Le RV de type C serait associé à des exacerbations plus sévères [4]. Le mois de

septembre est particulièrement propice aux exacerbations d'asthme dans les pays du Nord, et ce en lien avec les infections virales, particulièrement les RV. Jusque 25 % des exacerbations sévères ont lieu pendant ce mois [5]. Ce pic d'exacerbations sévères est multifactoriel. Il survient peu de temps après la rentrée scolaire soit après une période d'été où la pression thérapeutique a souvent été levée ; il s'agit d'une période où l'exposition allergénique est forte. L'infection virale survient alors sur un terrain fragilisé et propice aux exacerbations.

2. Physiopathologie des exacerbations virales

Le lien entre l'infection virale et les facteurs environnementaux a été mis en évidence. Il existe un effet synergique entre l'exposition allergénique et l'infection virale. Ainsi, la combinaison d'une exposition allergénique élevée et d'une infection virale augmente le risque d'hospitalisation pour une exacerbation sévère d'asthme [6]. Les mécanismes immunologiques ne sont pas complètement identifiés pour expliquer cette synergie. Torres et al. ont confirmé, in vitro, sur des cellules épithéliales bronchiques sensibilisées à l'ovalbumine, que l'exposition au virus ou au dsRNA synthétique conduit à l'amplification de la réponse Th2, par le biais de recrutement de cellules dendritiques et du récepteur TLR3 [7]. Subrata et al. ont mis en évidence un profil particulier d'activation des lymphocytes T de patients atopiques (par le biais de l'augmentation de l'expression d'un récepteur de haute affinité pour les IgE spécifiques) au cours d'une exacerbation d'asthme induite par une infection

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : clemence.mordacq@chru-lille.fr (C. Mordacq).

virale. La conséquence est l'activation d'une cascade inflammatoire Th2 qui va amplifier la réponse inflammatoire antivirale et déclencher l'exacerbation [8].

Plusieurs études ont étudié les mécanismes de la susceptibilité aux infections à RV dans l'asthme. Les cellules de l'immunité innée et adaptative localisées au niveau de la muqueuse respiratoire jouent un rôle essentiel dans les défenses antivirales et dans l'inflammation de l'asthme. Une infection virale des voies respiratoires induit classiquement une réponse antivirale associée à une réaction immunitaire de type Th1. Ces réponses sont liées à la production d'IFN de type I (INF- α/β) et d'IFN- γ . Chez les patients asthmatiques, la réponse sera plutôt de type Th2 [7]. Un défaut de réponse chez les asthmatiques pourrait expliquer leur susceptibilité aux infections virales, en particulier au RV. In vitro, Wark et al. ont mis en évidence un déficit de réponse immunitaire innée sur des cellules épithéliales bronchiques de patients asthmatiques. En réponse à l'infection à RV, en comparaison de cellules épithéliales bronchiques saines, ces cellules ont un défaut de production d'IFN β . Il en résulte une augmentation de la réplication virale et défaut de lyse des cellules. Ce déficit impliquerait le défaut de production de réponse de type Th1 (IFN- γ) [9]. La même équipe a également mis en évidence un défaut d'IFN de type III (IFN- λ). L'IFN- λ est produit par les cellules épithéliales bronchiques au cours de la réponse antivirale, en réponse à l'infection à RV. La production de cet IFN a été inversement corrélée avec l'inflammation bronchique, la charge virale et la sévérité des symptômes. In vitro, un défaut de production a été identifié en réponse à l'infection, toujours en comparaison de cellules épithéliales bronchiques saines [10]. Ces anomalies, qui sont l'apanage des asthmes sévères, ne seraient pas en lien avec un défaut d'expression des récepteurs de reconnaissance virale comme le TLR3 [11].

3. Conclusion

Le lien entre infection virale et exacerbation d'asthme sévère est démontré. Les mécanismes immunologiques pouvant expliquer cette susceptibilité ne sont pas complètement identifiés. Mieux les connaître pourrait conduire à de nouvelles options thérapeutiques et adapter la prise en charge thérapeutique selon le phénotype du patient, en particulier en cas d'exacerbations fréquentes favorisées par les virus. Jusqu'à présent, peu d'études ont mis en évidence le bénéfice d'un traitement prophylactique sur la survenue des exacerbations d'asthme induites par les virus. Les biothérapies anti-IgE ou anti-IL5 ont un impact favorable sur les exacerbations [12]. Récemment, Teach et al. ont proposé l'administration d'omalizumab en prévention des exacerbations de l'automne et ont montré son efficacité en particulier en cas d'asthme sévère, avec exacerbation récente. Ils ont de plus rapporté que ce bénéfice était associé à une

restauration de la production d'interféron [13]. Il paraît donc important de tenir compte du facteur viral dans la prise en charge de l'asthme, d'identifier les exacerbateurs fréquents, et dans l'avenir d'intégrer ces données dans le cadre d'un traitement personnalisé ajusté au phénotype.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Teach SJ, Gergen PJ, Szefer SJ, Mitchell HE, Calatroni A, Wildfire J, et al. Seasonal risk factors for asthma exacerbations among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1465–73.
- [2] Engelmann I, Mordacq C, Gosset P, Tillie-Leblond I, Dewilde A, Thumerelle C, et al. Rhinovirus and asthma: reinfection, not persistence. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1165–7.
- [3] Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:314–21.
- [4] Bizzintino J, Lee WM, Laing IA, Vang F, Pappas T, Zhang G, et al. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur Respir J* 2011;37:1037–42.
- [5] Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Kebabdz T, Keith PK, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:132–8.
- [6] Murray CS, Poletti G, Kebabdz T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006;61:376–82.
- [7] Torres D, Dieudonné A, Ryffel B, Vilain E, Si-Tahar M, Pichavant M, et al. Double-stranded RNA exacerbates pulmonary allergic reaction through TLR3: implication of airway epithelium and dendritic cells. *J Immunol* 2010;185:451–9.
- [8] Subrata LS, Bizzintino J, Mamessier E, Bosco A, McKenna KL, Wikstrom ME, et al. Interactions between innate antiviral and atopic immunoinflammatory pathways precipitate and sustain asthma exacerbations in children. *J Immunol* 2009;183:2793–800.
- [9] Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005;201:937–47.
- [10] Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006;12:1023–6.
- [11] Mordacq C, Deschildre A, Tillie-Leblond I, Dewilde A, Pichavant M, Thumerelle C, et al. The profile of dendritic cell and T cell response is related to the viral trigger in children with severe asthma exacerbation. *Eur Respir J* 2012;40(56).
- [12] Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198–207.
- [13] Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes Jr SJ, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1476–85.