



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.

Virus et sensibilisation

Virus and sensitization

J. Brouard *, D. Nimal, A. Bessière

*Service de pédiatrie, hôpital Clemenceau, CHU de Caen, avenue Clemenceau,
BP 95182, 14033 Caen cedex 5, France*

Disponible sur Internet le 6 mars 2009

Résumé

Les virus respiratoires peuvent, en se répliquant aussi bien au niveau de l'épithélium respiratoire supérieur qu'inférieur, induire des sifflements. La plupart des études cliniques soulignent qu'une symptomatologie sifflante secondaire à l'atteinte par un virus respiratoire durant la prime enfance est liée à un risque ultérieur d'asthme. Les virus peuvent induire une exacerbation asthmatique par un effet direct sur sa cible principale, l'épithélium, mais aussi d'une réaction immuno-inflammatoire médiée par voie systémique. Par ailleurs, des études ont également montré des résultats discordants dans la capacité d'une infection virale d'induire des réponses allergiques significatives. Est-ce le virus l'initiateur de l'asthme allergique ou les sifflements viro-induits le révélateur d'enfants déjà prédisposés à l'atopie en raison d'anomalies préexistantes pulmonaires et/ou de la réponse immunitaire ?

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme ; Atopie ; Virus

Abstract

Respiratory viruses are able to replicate in both the upper and lower respiratory epithelium, thus inducing wheezing. Most clinical studies suggest that wheezing illnesses due to respiratory viruses in early childhood are linked to a risk for asthma. Viruses may induce asthma exacerbations through direct effects on their main target, the respiratory epithelium, as well as via a systemic immune-inflammatory reaction. On other hand, studies have also yielded conflicting results in regard to the ability of viral infection to enhance subsequent allergic responses. Do early viral illnesses cause allergic asthma or viral wheezing episodes serve to reveal children who are already predisposed to this disease on basis of an abnormal lung physiology and/or immune response?

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Respiratory viral infection; Children; Asthma; Atopy; Allergy

Un virus peut être impliqué de différentes façons à une expression clinique sifflante : sibilances associées aux infections respiratoires de la prime enfance, exacerbations aiguës chez l'asthmatique, induction d'une sensibilisation allergique.

1. Sibilances associées aux infections respiratoires du nourrisson

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 trois ans diagnostiquée et prise en charge par un médecin [1]. 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 virus respiratoire syncytial (VRS), 14,4 % les VPI, 14,4 % un virus différent des deux premiers, chez 27,7 % des enfants aucun virus ne fut identifié lors de l'épisode infectieux. Mais cette épidémiologie varie selon les méthodes diagnostiques utilisées, les saisons, l'âge et le niveau de l'atteinte des voies aériennes qui peut prédominer sur le tractus respiratoire supérieur ou s'étendre sur le tractus respiratoire inférieur. Les sifflements viro-induits dont l'intensité nécessite un recours hospitalier n'ont pas la même

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : brouard-j@chu-caen.fr (J. Brouard).

Tableau 1

Étude prospective comparative, au cours de l'hiver 2003–2004, de l'épidémiologie virale lors d'infections respiratoires associées à un syndrome obstructif expiratoire chez le nourrisson (bronchiolites aiguës et exacerbations asthmatiques).

Tableau clinique	Bronchiolites	Exacerbation inaugurale d'un asthme du nourrisson	<i>p</i>
Nombre d'inspirations nasales	298	61	
Âge moyen en mois (\pm D.S.)	5 (\pm 4)	10,5 (\pm 5,5)	
Épidémiologie virale (%)			
V. Respiratoire syncytial	54,3	25,7	< 0,001
Rhinovirus	29,0	44,6	< 0,01
V. Influenza	3,7	8,1	NS
Adénovirus	0,9	4,0	NS
V. Parainfluenza	2,6	0,0	NS
Entérovirus	1,1	4,0	0,06
Coronavirus	3,5	8,1	NS
Métapneumovirus	4,9	5,5	NS

Laboratoire de virologie du CHU de Caen, Professeur F. Freymuth.

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

signification selon le virus en cause (Tableau 1). Le VRS est bien l'agent majeur de bronchiolites hospitalisées, les rhinovirus lorsqu'ils induisent une expression clinique évoquant ce diagnostic est prédictif d'un asthme ultérieur probablement en raison d'un terrain immuno-allergique déjà particulier, chez le sujet sain le rhinovirus reste l'agent étiologique principal du rhume banal et rarement d'une détresse respiratoire intense.

2. Virus initiateur de l'asthme ?

Cette relation est retrouvée avec le VRS (OR = 3,0) et s'accroît avec le rhinovirus (OR = 6,6) : 63 % des nourrissons de moins d'un an ayant sifflé lors de la saison hivernale continueront à le faire à trois ans, alors que 20 % de ceux qui n'ont pas sifflé durant leur première année le feront à l'âge de trois ans [2]. Ces données issues de la cohorte américaine Childhood Origins of Asthma (COAST) ont été confirmées par un suivi prolongé à six ans, les infections respiratoires par rhinovirus responsables de respiration sifflante au cours de la petite enfance constituent le facteur prédictif le plus significatif de développement d'un asthme [3]. L'analyse des données indique que les infections par le rhinovirus seul, qu'elles interviennent la première, la deuxième ou la troisième année, augmentent de manière significative le risque d'asthme à six ans : celui-ci est multiplié respectivement par 2,7 ; 6,5 ; 31,7. Les infections par VRS seul ne sont pas associées à un risque accru d'asthme lorsqu'elles surviennent au cours de la première et de la deuxième année. En revanche, au cours de la troisième année, les infections par VRS uniquement multiplient le risque d'asthme par 9,9. Ces résultats se retrouvent dans l'évaluation du risque d'asthme en cas d'infections conjointes par VRS et rhinovirus (risque respectivement : 2,7 ; 12,6 ; 25,6).

3. Infection virale initiateur de l'allergie ?

Divers résultats suggèrent que les antibiothérapies précoces, le plus souvent prescrites pour en réalité une atteinte virale, pourraient majorer les risques atopique et asthmatique ultérieur des enfants. Il est aussi possible comme l'ont suggéré d'autres études que le recours fréquent aux antibiotiques chez les enfants appelés à devenir allergiques et/ou asthmatiques ne soit que le reflet d'un terrain génétique prédisposant ces enfants à la fois à un risque accru d'infections et d'atopie et ne soit pas la cause directe de leurs allergies et/ou de leur asthme. On peut en rapprocher l'étude de Bisgaard et al. qui souligne une corrélation entre une colonisation bactérienne précoce trachéale chez les nourrissons qui développeront ultérieurement un asthme [4]. Il y a peu d'argument pour penser qu'une infection virale précoce induise directement une atopie. Une méta-analyse retenant des critères stricts de la bronchiolite à VRS, excluant les études portant sur les enfants âgés de plus d'un 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 [5]. Cependant, une étude suédoise souligne une augmentation conjointe de l'asthme et de l'atopie (avec une positivité des tests cutanés et des IgE). Cela serait un argument en faveur d'un mécanisme de démarrage commun de ces deux phénomènes. Dans cette étude, 47 enfants hospitalisés pour bronchiolite sévère à VRS ont été suivis. À l'âge de 13 ans, ces enfants ont plus de manifestations asthmatiques par rapport aux témoins (43 % vs 8 %). Cette population va aussi avoir plus de signes d'atopie, de rhinoconjonctivites allergiques (39 % vs 15 %), de *prick-tests* positifs (50 % vs 28 %) ainsi que des IgE sériques (45 % vs 26 %), également avec ce recul de 13 ans [6]. 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. Les taux de la protéine cationique des éosinophiles, du *macrophage-inflammatory protein-1a* (MIP-1a) et de l'IL-4 sont dans certaines études significativement plus élevés dans les sécrétions nasales des nourrissons infectés par des virus respiratoires divers que dans les sécrétions nasales des enfants témoins non infectés [7]. Ces résultats suggèrent que les infections virales des voies respiratoires orientent les réponses immunitaires locales vers des réponses du type TH2-prédominant, susceptibles de favoriser les risques de sensibilisation par les aéroallergènes présents dans l'environnement des jeunes enfants.

Dans une étude prospective de 455 enfants à risque élevé d'atopie et/ou d'asthme, suivis de la naissance jusqu'à l'âge de deux ans, Lee et al. montrent que les prévalences des sensibilisations aux allergènes courants et de l'asthme sont positivement corrélées avec le portage viral des enfants pendant les deux premières années de vie [8]. Les virus les plus pertinents sont les virus para-influenzae et le VRS. L'hypothèse selon laquelle ce serait un terrain atopique préexistant qui pourrait être responsable de l'augmentation de la fréquence des

infections et non l'inverse, est étayée par les résultats d'une étude prospective où le risque d'asthme persistant à l'âge de cinq ans a été augmenté chez les enfants ayant présenté des bronchiolites aiguës virales, mais seulement lorsque ces enfants avaient des *prick-tests* positifs à un ou plusieurs aéroallergènes et/ou trophallergènes avant l'âge de deux ans [9].

L'asthme et l'atopie sont a priori des entités différentes avec des composantes génétiques distinctes même s'ils sont épidémiologiquement souvent liés. L'influence des infections virales peut être de compréhension délicate lors d'une augmentation conjointe d'incidence. L'influence des mécanismes liés à l'hôte mais également aux cascades physiopathologiques différentes selon le virus en cause nécessite la poursuite des études afin d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques.

Références

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667–72.
- [4] Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bønnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007;357:1487–95.
- [5] Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: A quantitative review. *Acta Paediatr* 2000;89:654–60.
- [6] 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.
- [7] Kristjansson S, Bjarnarson SP, Wennergren G, Palsdottir AH, Arnadottir T, Haraldsson A, et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses during the first 3 months of life promote a local TH2-like response. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:805–11.
- [8] Lee KK, Hegele RG, Manfreda J, Wooldrage K, Becker AB, Ferguson AC, et al. Relationship of early childhood viral exposures to respiratory symptoms, onset of possible asthma and atopy in high risk children: The Canadian asthma primary prevention study. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:290–7.
- [9] Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1105–10.