



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2016) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Automne-hiver : virose et allergie

Fall-winter: Viral infection and allergy

J. Brouard ^{a,b,*}

^a Service de pédiatrie, CHU de Caen, avenue Côte-de-Nacre, 14033 Caen, France

^b EA 4655 U2RM, équipe E3 : « virologie respiratoire comparée », 14032 Caen, France

Reçu le 20 janvier 2016 ; accepté le 23 janvier 2016

Mots clés : Virus ; Bronchiolite ; Asthme ; Atopie ; Immunité innée

Keywords: Viruses; Bronchiolitis; Asthma; Atopy; Innate immunity

Les infections des voies respiratoires inférieures et la sensibilisation atopique ont été identifiées comme deux facteurs de risque indépendants pour l'asthme. La réponse antivirale implique les cellules de l'immunité amenant la synthèse et la libération de médiateurs immuno-inflammatoires, la cellule épithéliale respiratoire y participe également.

1. Sifflements de l'enfance et virus

Une étude épidémiologique normande, chez l'enfant hospitalisé pour une bronchiolite aiguë, a identifié le virus respiratoire syncytial (RSV) dans 64,1 % des cas, un rhinovirus (HRV) dans 26,8 %, le métapneumovirus humain dans 7,6 % et les virus parainfluenza dans 3,4 % [1]. Le lien entre les viroses respiratoires et l'asthme est attesté par les études épidémiologiques. Aux États-Unis, un quart des enfants nés dans le Tennessee entre 1995 et 2000 (total de 95 310) ont été inclus dans la cohorte Tennessee Asthma Bronchiolitis Study (TABS) et évalués à l'âge de cinq ans et demi [2]. Au sein de celle-ci, une naissance quatre mois avant le pic épidémique hivernal est associée à une augmentation du risque de 29 % de développer un asthme ultérieurement, ces résultats sont confirmés sur les cinq années du recueil alors que les épisodes épidémiques ont vu un glissement temporel parfois de six semaines d'une année à l'autre. L'âge du nourrisson lors du pic épidémique hivernal est donc un facteur de risque d'asthme au moins comparable, sinon supérieur, aux autres facteurs connus. En Finlande, une cohorte

prospective néonatale (Espoo Cohort Study) a permis d'évaluer l'impact de l'exposition environnementale durant l'enfance sur le développement d'un asthme à l'âge de 27 ans [3]. Les informations ont été recueillies par questionnaires sur les 12 derniers mois ($n = 2228$) et par les registres d'hospitalisation due aux atteintes respiratoires basses ($n = 2568$). Les atteintes respiratoires basses durant l'enfance sont prédictives d'un risque 2 fois plus élevé de développer un asthme à l'âge adulte (hazard ratio 2,11 ; IC95 % : 1,48–3,00).

2. L'agent infectieux inducteur de sifflement influe-t-il l'évolution respiratoire ultérieure ?

À l'âge d'un an, 82 % des nourrissons de la cohorte TABS [2] n'ont pas eu de consultation médicale pour bronchiolite, 14 % ont eu une bronchiolite en période épidémique à RSV, 4 % une bronchiolite en période où prédomine le HRV. Le diagnostic de bronchiolite par un médecin durant la prime enfance est associé au doublement du risque d'avoir un asthme infantile, ce risque diffère avec la saison d'apparition de la bronchiolite. Comparée à la période du RSV, une bronchiolite s'exprimant durant les mois où prédomine le HRV est associée à une augmentation de 25 % du risque estimé d'asthme infantile [4]. Le RSV est l'agent infectieux majeur des bronchiolites hospitalisées, mais une même sévérité de la séméiologie respiratoire due aux HRV est prédictive d'un asthme ultérieur. Une étude danoise portant sur 8280 paires de jumeaux, couplée à l'étude des bases de données hospitalières, souligne que la prédisposition à l'asthme réside dans la nécessité d'une prise en charge hospitalière d'un épisode viro-induit. Les hospitalisations liées

* Correspondance.

Adresse e-mail : brouard-j@chu-caen.fr

au RSV et l'apparition d'un asthme sont certes corrélées positivement ($r=0,43$), mais les déterminants génétiques pour l'un et l'autre se confondent. La modélisation du sens du lien de causalité entre l'hospitalisation liée au RSV et l'asthme révèle que le modèle « asthme causalité de l'hospitalisation RSV » est plus robuste que le modèle « hospitalisation liée au RSV causalité de l'asthme », y compris en tenant compte de facteurs de confusion (sexe, poids de naissance, tabagisme maternel durant la grossesse) [5].

3. Infection virale et orientation TH2

L'épithélium respiratoire est la cible principale des virus pneumotropes où s'effectuent la réplication et l'initiation de la réponse immune. Les interférons de type I (IFN α et β), II (γ) et III (λ) y tiennent une place essentielle dans l'immunité innée. L'orientation de la réponse immunitaire T vers le phénotype TH2 ferait intervenir les lésions épithéliales permettant une exposition accrue aux aéro-allergènes, l'augmentation des lymphocytes T produisant l'interleukine (IL)-4 après stimulation par certains aéro-allergènes serait un phénomène acquis en raison du système immunitaire encore modulable. L'analyse du profil de cytokines et de chémokines, dans les sécrétions nasopharyngées, selon le statut virologique et l'âge du nourrisson montre qu'il existe une fenêtre de vulnérabilité. Un nourrisson infecté par le RSV durant ses 3 premiers mois a des concentrations locales plus importantes d'IL-4 en comparaison à des enfants plus âgés. Ce profil TH2 est retrouvé chez les nourrissons de moins de 3 mois infectés par le virus influenza et les virus para-influenza. Ceci suggère que les virus orientent les réponses immunitaires locales vers des réponses de type TH2 chez le nourrisson. Par conséquent, la réponse immunitaire adaptative est dépendante de l'âge, le RSV n'étant pas l'unique responsable d'une orientation vers une réponse de type TH2 post-virale [6]. L'orientation TH2 favoriserait une sensibilisation par des aéro-allergènes présents dans le proche environnement. Au sein d'une cohorte néonatale d'enfants à risque, une corrélation positive a été retrouvée entre la prévalence d'une sensibilisation ou d'un asthme et le portage viral dans les deux premières années de vie [7]. À l'inverse, un terrain atopique préexistant aux infections virales pourrait être responsable de l'augmentation de la fréquence des infections. Ainsi, le risque d'asthme persistant à l'âge de cinq ans semble n'être augmenté après une bronchiolite aiguë qu'en présence de tests cutanés positifs avant l'âge de deux ans [8]. Il existe un effet synergique entre l'infection virale et l'exposition allergénique avec une augmentation

significative et considérable des hospitalisations : l'OR passe de 8,4 lors d'une forte exposition allergénique chez le sujet sensibilisé à 32,8 si une identification virale s'y associe [9]. Caliskan et al. décrivent que des variants (*single nucleotide polymorphisms* [SNP]) du locus 17q 21 sont associés à l'asthme chez les enfants ayant des sifflements liés aux HRV avec l'expression de deux gènes, *ORMDL3* et *GSDMB*, de ce locus (OR : 26,1 ; IC95 % : 5,1–133,0) [10]. Le génotypage a porté sur les cohortes pédiatriques COAST et COPSAC, l'expression de ces polymorphismes ensuite a été évaluée sur les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) de 100 adultes après stimulation ou non par le HRV.

Déclaration de liens d'intérêts

Astra-Zeneca participation réunions d'experts, Novartis participation réunion d'experts.

Références

- [1] Freymuth F, Vabret A, Dina J, et al. Les virus des bronchiolites aiguës. *Arch Pediatr* 2010;17:1192–201.
- [2] Wu P, Dupont WD, Griffin MR, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1123–9.
- [3] Rantala AK, Jaakkola MS, Mäkityrö EM, Hugg TT, Jaakkola JJ. Early respiratory infections and the development of asthma in the first 27 years of life. *Am J Epidemiol* 2015;182:615–23.
- [4] Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, et al. Season of infant bronchiolitis and estimates of subsequent risk and burden of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:964–6.
- [5] Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1091–7.
- [6] Kristjansson S, Bjarnarson SP, Wennergren G, 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.
- [7] Lee KK, Hegele RG, Manfreda J, 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.
- [8] Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, 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.
- [9] Green RM, Custovic A, Sanderson G, et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002;324:763 [Erratum in: *BMJ* 2002; 324: 1131].
- [10] Caliskan M, Bochkov YA, Kreiner-Moller E, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med* 2013;368:1398–407.