

Infections virales, cytokines et crises d'asthme de l'enfant

L. RÉFABERT, J. DE BLIC, P. SCHEINMANN

RÉSUMÉ

Les virus respiratoires, et les rhinovirus en particulier, sont de très importants facteurs déclenchants de crises d'asthme. Ils agissent en intensifiant la réponse inflammatoire allergique. Leurs mécanismes d'action ne sont pas parfaitement connus mais les virus respiratoires semblent capables d'induire la synthèse de cytokines qui ont une action soit antivirale soit pro-inflammatoire. Les études chez l'homme et l'animal suggèrent que la production locale de cytokines (IL-6, IL-8, IL-11, Rantes, MIP-1 α ...) et l'expression accrue chez l'asthmatique de la molécule d'adhésion ICAM1 jouent un rôle important pour le recrutement et l'activation des cellules de l'inflammation dans les voies aériennes. Une hypothèse, qui reste à démontrer, serait que dans des situations où, comme dans l'asthme, les lymphocytes Th2 prédominent, un excès d'IL4 pourrait inhiber les CD8 cytotoxiques, les cellules NK et les Th1 et ainsi entraîner une diminution des défenses antivirales et une réaction inflammatoire broncho-pulmonaire plus sévère que chez le non-asthmatique.

MOTS-CLÉS: Asthme – Infection – Enfant – Immunité cellulaire – Allergie.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Chez les enfants asthmatiques les infections virales, et non bactériennes à l'exception de *Mycoplasma* et *Chlamydia Pneumoniae*, sont de très importants facteurs déclenchants d'exacerbation. L'étude de Dales et coll. [12] a porté sur une population de 400 000 enfants canadiens de moins de 5 ans. Elle a comparé la relation entre le

SUMMARY

Viral infections, cytokines and asthma attacks in children.

– Respiratory viral infections, particularly rhinoviruses, are very important triggers of asthma exacerbation. The precise mechanisms of virus-induced exacerbations remain poorly understood, although human and animal studies suggest that local production of cytokines (IL-6, IL-8, IL-11, Rantes, MIP1 α ...) and the increased expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) in asthmatic individuals, play an important role in recruitment and activation of inflammatory cells in the airways. One hypothesis, that remains to be demonstrated, would be that, in the presence of Th2 predominance, as occurs in asthma, an excess of IL4 could inhibit the development of cytotoxic CD8, NK and Th1 activity, thereby resulting in decreased IFN production, more severe allergic inflammation and less efficient viral clearance.

KEY-WORDS: Asthma – Infection – Child – Cellular immunity – Allergy.

nombre de consultations et d'hospitalisations pour crises d'asthme et le nombre d'infections respiratoires, la pollution atmosphérique, les données météorologiques et la concentration de certains pneumallergènes dans l'air. Le triplement du nombre d'hospitalisations pour crises d'asthme à l'automne était clairement associé à l'augmentation des infections respiratoires; par contre, il n'existait pas de relation avec la pollution atmo-

Service de Pneumologie et d'Allergologie pédiatriques.
Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres,
75743 PARIS CEDEX 15.

Tirés à part: Dr L. Réfabert, adresse ci-dessus.

RÉFABERT L., de BLIC J., SCHEINMANN P. – Infections virales, cytokines et crises d'asthme de l'enfant. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (4), 327-332.

sphérique ou la concentration de l'air en pneumallergènes. Johnston et coll. [26], constatent également un pic d'hospitalisations pour crises d'asthme viro-induites à l'automne. Afin de préciser les causes des crises d'asthme chez l'enfant, Johnston et coll. [25] ont couplé la culture virale classique à la technique d'amplification génique par PCR pour détecter les virus associés aux crises d'asthme chez 108 enfants âgés de 9 à 11 ans. Une infection virale a été trouvée dans 80 à 85 % des crises d'asthme et les virus le plus souvent détectés étaient les Rhinovirus (RV). Une étude similaire a montré que chez l'adulte, environ la moitié des crises d'asthme étaient causées par une infection virale alors que, sans la PCR, seulement 37 % des crises d'asthme de l'adulte sont attribuées aux infections virales [43]. Chez le nourrisson le virus respiratoire syncytial (VRS) est prépondérant; il est identifié dans 55 à 83 % des crises d'asthme mais cette fréquence diminue rapidement avec l'âge. Ainsi, il est admis que chez les asthmatiques de tout âge, les infections virales et en particulier celles à RV, sont de très importants facteurs déclenchants de crise d'asthme.

Duff et coll. [15] ont étudié les facteurs de risque de sifflements chez des nourrissons et des enfants vus en urgence. Chez les nourrissons l'infection par le VRS et le tabagisme passif étaient fréquemment associés aux épisodes aigus de sifflements. Chez les enfants de plus de 2 ans le risque de sifflement était d'autant plus élevé qu'il existait à la fois une atopie et une infection virale, le plus souvent due à un rhinovirus. Ces résultats suggèrent qu'il existe une interaction entre les effets de l'infection respiratoire virale et les réactions inflammatoires allergiques.

ARGUMENTS EXPÉRIMENTAUX: L'INFECTION VIRALE AGGRAVE LES PHÉNOMÈNES INFLAMMATOIRES ALLERGIQUES

L'atopie seule n'explique pas les exacerbations d'asthme viro-induites

L'inoculation nasale de RV entraîne des symptômes identiques chez les sujets allergiques ou asthmatiques bénins et chez les sujets non-allergiques, à condition que l'inoculation soit effectuée en dehors d'une période d'exposition allergénique [14, 30, 40]. Une seule étude a montré une augmentation des symptômes d'asthme chez les asthmatiques infectés par rapport au groupe placebo, mais il n'y avait pas de différence de consommation de bronchodilatateurs entre les deux groupes [25].

En revanche de nombreuses études montrent que l'inoculation de RV entraîne chez l'allergique ou l'asthmatique des modifications de l'inflammation bronchique et des fonctions respiratoires plus importantes que chez les non-allergiques [8, 17, 30]. Récemment Gern et coll. [19] ont montré qu'après inoculation de RV à des sujets allergiques, l'augmentation de l'hyperréactivité bronchique à l'histamine était d'autant plus importante que les fonctions de bases (VEMS et PD20) étaient plus altérées. Autrement dit, s'il ne semble pas que l'atopie isolée rende compte de l'excès de symptomatologie clinique observée lors d'une infection naturelle à RV chez les asthmatiques, il faut prendre en considération l'effet de l'infection virale sur la réponse des voies aériennes inférieures préalablement siège d'une inflammation. Un des mécanismes possibles des exacerbations d'asthme induites par l'infection virale pourrait être la potentialisation des phénomènes inflammatoires.

L'infection virale aggrave les phénomènes inflammatoires allergiques

Après un test de provocation allergénique, chez les patients allergiques, l'infection virale provoque non seulement une augmentation de l'hyperréactivité bronchique à l'histamine mais également une augmentation des réponses immédiate et surtout retardée (mesurée par la diminution de la quantité d'allergène nécessaire pour diminuer de 20 % le VEMS) [18]. Ces résultats obtenus chez des patients atteints de rhinite allergique ont été confirmés chez l'asthmatique [8]. Les biopsies bronchiques itératives montrent que l'infection des voies aériennes supérieures entraîne chez le sujet normal comme chez l'asthmatique une réponse immunitaire, médiée par les lymphocytes T, marquée par une augmentation du nombre des lymphocytes et des éosinophiles dans la sous-muqueuse bronchique. Toutefois chez le sujet asthmatique l'infiltrat à éosinophiles persiste 6 à 8 semaines après l'infection et s'accompagne de la persistance d'une augmentation de l'hyperréactivité bronchique [17]. Ces résultats confirment ceux de Calhoun [7] montrant la persistance, 4 à 6 semaines après une infection virale, d'une sécrétion accrue d'histamine et d'une hyperéosinophilie dans le lavage alvéolaire de patients asthmatiques ayant subi un test de provocation allergénique. L'infection virale aggrave donc les réactions immédiate et retardée de la provocation allergénique, en augmentant la libération des médiateurs mastocytaires et le recrutement des éosinophiles dans les voies aériennes inférieures.

RÔLES DES CYTOKINES

Malgré de solides arguments pour penser que les infections virales potentialisent l'inflammation d'origine allergique des voies aériennes, les mécanismes précis de cette potentialisation sont encore imparfaitement connus. Il est probable que la production locale de cytokines et l'expression accrue chez l'asthmatique de la molécule d'adhésion ICAM1 aient un rôle important pour le recrutement et l'activation des cellules de l'inflammation dans les voies aériennes. Les questions essentielles sont:

1) quelles sont ces cytokines et leurs cellules d'origine?

2) pourquoi existe-t-il une réponse différente, à l'infection virale, des voies aériennes d'un allergique et d'un non-allergique?

Une hypothèse permettant de répondre aux deux questions est que les lymphocytes T des patients allergiques et des non-allergiques pourraient sécréter des cytokines différentes en réponse aux protéines des virus respiratoires comme c'est le cas lors de la réponse des lymphocytes T à un allergène. Classiquement les infections virales stimulent la voie Th1 (lymphocytes T helper 1) avec sécrétion d'interféron gamma (INF- γ) et d'interleukine-2 (IL-2) qui stimulent les réponses cellulaires et contribuent à libérer les voies aériennes des virus [49]. Certains virus pourraient potentialiser l'inflammation allergique en stimulant la réponse Th2, entraînant la sécrétion d'IL4, d'IL5, d'IL10 et d'IL13. Tel est le cas de la protéine G du VRS, source d'éosinophilie pulmonaire chez la souris [2]. Par ailleurs il a été montré que les CD8 infectés par un virus étaient capables, sous l'influence d'IL-4 ou d'un allergène de sécréter de l'INF- γ et de l'IL-5 et que ceci était associé à une éosinophilie respiratoire chez la souris [11]. On n'a pas démontré de manière directe que les virus respiratoires déclenchaient une réponse TH2, mais chez le nourrisson siffleur, après infection par le VRS, on constate d'une part que les lymphocytes réagissent aux allergènes [50], et d'autre part qu'il existe une activation de la réponse Th2 [51]. Ces deux études très récentes confirment les travaux de Welliver qui avait détecté des IgE anti-VRS et parainfluenzae dans les sécrétions nasales des nourrissons siffleurs [47]. Deux études récentes concernent les rhinovirus. La première montre une élévation du taux d'IgE totales circulantes [39] et la deuxième une augmentation du taux d'ECP (Eosinophil Cationic Protein), d'IL-8, d'IL-6 dans l'expectoration induite de patients asthmatiques [20]. Il est donc

probable que dans des situations où, comme dans l'asthme, les Th2 prédominent, un excès d'IL4 pourrait inhiber les CD8 cytotoxiques, les cellules NK et les Th1 et ainsi entraîner une diminution des défenses antivirales et une réaction inflammatoire broncho-pulmonaire plus sévère que chez le non-asthmatique.

Une autre hypothèse serait que les virus aient de multiples points d'impact sur la cascade inflammatoire, comme par exemple une interaction sur les mécanismes de transcription d'un grand nombre de cytokines. De nombreuses études ont démontré que les virus pouvaient induire la sécrétion d'une grande variété de cytokines pro-inflammatoires provenant de diverses cellules présentes dans les voies aériennes. Ces résultats ont été obtenus avec les RV, le VRS, le virus parainfluenzae et le virus de la grippe. *In vivo*, au cours des crises d'asthme, les virus entraînent la sécrétion d'IL-1 [36], d'IL-11 [16] et d'IL-8 [27, 45]. Les cellules épithéliales respiratoires sont un des principaux point d'impact des virus respiratoires et il est probable qu'elles sont une des premières sources de cytokines au cours des infections virales. *In vitro* les cellules épithéliales sécrètent de l'IL-6 et de l'IL-8 [1, 4, 42] du GM-CSF [42], du TNF α [4], MIP-1 α (macrophage inflammatory protein) [38] et Rantes [1, 38]. Ces cytokines ont un rôle important pour la survie et le recrutement des cellules inflammatoires et pourraient donc potentialiser l'inflammation de l'asthme. L'IL-8 est fortement chimotactique pour les polynucléaires neutrophiles. La présence en grande quantité de neutrophiles et d'IL-8 dans les sécrétions nasales d'enfants au cours de crise d'asthme [45] et la relation entre l'élévation du taux d'IL-8 dans l'expectoration induite et l'augmentation de l'hyperréactivité bronchique (diminution de la PC20) [20] suggèrent un rôle majeur de cette cytokine dans le processus inflammatoire des crises d'asthme viro-induites. L'IL-6 et l'IL-11 peuvent induire la différenciation des lymphocytes B et stimuler l'activation des lymphocytes T. L'IL-11 est sécrétée en grande quantité par les cellules épithéliales *in vivo* après infection par un rhinovirus et peut provoquer une hyperréactivité bronchique chez la souris [16]. De plus le taux d'IL-11 dans les sécrétions nasales est significativement plus élevé chez les enfants ayant des sibilances au cours de l'infection virale. Ces données suggèrent que l'IL-11 a un rôle important dans les mécanismes qui conduisent aux crises d'asthme déclenchées par les virus. Le GM-CSF est sécrété par un grand nombre de cellules des voies aériennes et joue un grand rôle dans la survie des

éosinophiles. Ces trois cytokines dont l'expression est accrue chez l'asthmatique [31], auraient d'autant plus de conséquences que les voies aériennes sont déjà infiltrées par des lymphocytes et des éosinophiles et qu'elles le sont encore plus après une provocation allergénique. D'autres cytokines (Rantes, MIP-1 α) chémotactiques pour les éosinophiles dont l'expression est accrue chez l'asthmatique [13] sont également sécrétées dans les sécrétions nasales d'enfants infectés par un virus [8]. Ainsi chez l'asthmatique ayant un système inflammatoire déjà activé, l'effet des virus serait beaucoup plus important que chez un patient non asthmatique.

INFECTIONS VIRALES ET GENÈSE DE L'ASTHME

S'il est clairement démontré que l'infection respiratoire virale, et non bactérienne, est une très importante cause d'exacerbation d'asthme, en revanche le rôle des virus dans la genèse de l'asthme est l'objet de controverse. On se souvient que F. Martinez avait suggéré en 1994 que les infections virales de la petite enfance conféraient une protection contre le développement de l'asthme. Pour étayer cette hypothèse il se basait sur le fait que le nombre de frères et sœurs d'une fratrie était inversement proportionnel au risque d'atopie [32] et concluait que l'augmentation de l'incidence de l'asthme était due à la diminution de la taille des fratries. Quatre ans plus tard une étude permet de le contredire [5]. Si le fait que la taille de la fratrie soit inversement proportionnelle au risque d'atopie n'est pas remis en cause, en revanche cette étude montre que plus les enfants ont d'infections dans la petite enfance plus ils risquent d'être atopiques.

L'augmentation de l'incidence de l'asthme est due à une augmentation de l'atopie. L'atopie est due à une augmentation de la réponse lymphocytaire Th2 et une diminution de la réponse Th1. On a vu que les infections virales de la petite enfance favorisent le développement de la réponse Th1. Cependant, il existe dans le sang du cordon des enfants qui vont développer une atopie, un taux bas d'interféron gamma (une des principales cytokines associées aux lymphocytes Th1). Ceci suggère que ces enfants naissent avec un phénotype Th2. Ainsi, si les infections virales sont importantes pour le développement de l'atopie et l'asthme [50, 51], elles ne sont certainement pas seules et des phénomènes prénataux seraient déterminants.

TRAITEMENTS

Les vaccins

Les seuls vaccins disponibles contre les virus respiratoires sont ceux de la rougeole et de la grippe. Le vaccin anti-grippal protège efficacement contre les exacerbations d'asthme induites par le virus de la grippe. Une étude très récente a montré sa quasi innocuité chez l'asthmatique [34]. Même si les rhinovirus sont probablement principalement responsables des exacerbations d'asthme viro-induites, le virus de la grippe à une part non négligeable. En attendant le développement des vaccins anti-VRS et anti-rhinovirus, la vaccination anti-grippale doit donc être proposée à tous les asthmatiques.

Interférons

L'application nasale d'interféron α prévient efficacement la rhinite induite par les rhinovirus lorsqu'elle est réalisée peu de temps avant ou après l'infection, et est bien tolérée en cure courte [21]. Son utilisation continue est par contre mal supportée [22]. L'interféron α ne modifie pas l'expression de l'ICAM1 mais diminue la susceptibilité des cellules épithéliales à l'infection [42]. L'interféron γ n'a aucun effet protecteur, il favorise même les rhinites induites par les rhinovirus, en augmentant l'expression de l'ICAM1 [42]. L'interféron β inhibe la réplication intra-épithéliale du VRS et agit en synergie avec le TNF α [33].

Les traitements anti-inflammatoires

L'intérêt d'une corticothérapie inhalée n'est plus à démontrer pour le traitement de fond des asthmes modérés à sévères quel(s) que soient le (ou les) facteur(s) déclenchant(s) (viral ou autre). Dans notre expérience, un asthme bien équilibré par une corticothérapie inhalée en traitement de fond ne fait pas ou très peu de crises d'asthme au cours des infections respiratoires. L'utilisation continue de nédocromil ne permet pas de prévenir les crises d'asthme déclenchées par les infections virales. Cependant ce traitement permet, par rapport à l'administration d'un placebo, de diminuer l'intensité et la durée des symptômes et d'augmenter la durée des périodes symptomatiques [29]. L'étude faisant état de la plus grande efficacité thérapeutique utilisait une corticothérapie orale dès le début des signes d'infection respiratoire supérieure, avant l'apparition de sifflements [6]. Toutefois cette étude ne comportait pas de groupe placebo et d'autre part il paraît difficile de recommander à tous les asth-

matiques, une corticothérapie orale au moindre rhume. L'étude de Johnston *et al.* [26] nous indique que les périodes de rentrée scolaire coïncident avec les pics d'hospitalisations pour asthme chez l'enfant (et dans une moindre mesure chez l'adulte). Ces résultats très récents, qui confirment ceux d'autres études [3-41], doivent inciter

les médecins, les enfants asthmatiques et leurs parents, à une grande vigilance durant les premières semaines de rentrée scolaire, et l'intérêt d'un renforcement «préventif» des thérapeutiques anti-inflammatoires (éventuellement systémique pour les asthmes les plus sévères ou les plus à risque de crise grave) devra être évalué.

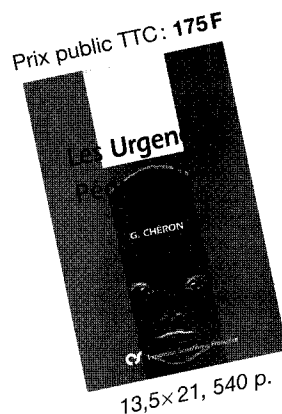
RÉFÉRENCES

- Adachi M., Matsukura S., Tokunaga H., Kokubu F. – Expression of cytokines on human bronchial epithelial cells induced by influenza virus A. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1997, 113, 307-311.
- Alwan W.H., Record F.M., Openshaw P.J.M. – Phenotypic and functional characterization of T cell lines specific for individual respiratory syncytial virus proteins. *J. Immunol.*, 1993, 150, 5211-5218.
- Ashley J.S.A. – Seasonal trends in childhood asthma. *BMJ*, 1983, 287, 1721.
- Becker S., Quay J., Soukup J. – Cytokine (tumor necrosis factor, IL-6, and IL-8) production by respiratory syncytial virus-infected human alveolar macrophages. *J. Immunol.*, 1991, 147, 4307-4312.
- Bodner C., Godden D., Seaton A. – Family size, childhood infections and atopic diseases. *Thorax*, 1998, 53, 28-32.
- Brunette M.G., Lands L., Thibodeau L.P. – Child asthma: prevention of attacks with short term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 1988, 81, 624-629.
- Calhoun W.J., Dick E.C., Schwartz L.B., Busse W.W. – A common cold virus, rhinovirus 16, potentiates airway inflammation after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *J. Clin. Invest.*, 1994, 94, 2200-2208.
- Cheung D., Dick E.C., Timmers M.C., de Klerk E.P.A., Spaan W.J.M., Sterk P.J. – Rhinovirus inhalation causes long-lasting excessive airway narrowing in response to methacholine in asthmatic subjects *in vivo*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 1490-1496.
- Choi A.M.K., Jacoby D.B. – Influenza virus A infection induces interleukine-8 gene expression in human airway epithelial cells. *Fed. Eur. Biochem. Soc. Lett.*, 1992, 309, 327-329.
- Connert G., Lenney W. – Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch. Dis. Child.*, 1993, 68, 85-87.
- Coyle A.J., Erard F., Bertrand C. – Virus specific CD8 cells can switch to IL-5 production and induce airway eosinophilia. *J. Exp. Med.*, 1995, 181, 1229-1233.
- Dales R.E., Schweitzer I., Toogood J.H. *et al.* – Respiratory infections and the autumn increase in asthma morbidity. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9, 72-77.
- Denburg J.A. – Asthma: The inflammatory response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 153, S11-S13.
- Doyle W.J., Skoner D.P., Fireman P. *et al.* – Rhinovirus 39 infection in allergic and nonallergic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 968-978.
- Duff A.L., Pomeranz E.S., Gelber L.E. *et al.* – Risk factor for acute wheezing in infants and children, viruses, passive smoking, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics*, 1993, 92, 535-540.
- Einarsson O., Geba G.P., Zhu Z., Landry M., Elias J.A. – Interleukin-11: stimulation *in vivo* and *in vitro* by respiratory viruses and induction of airways hyperresponsiveness. *J. Clin. Invest.*, 1996, 97, 915-924.
- Fraenkel D.J., Bardin P.G., Sanderson G. *et al.* – Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 151, 879-886.
- Gern J.E., Busse W.W. – The effects of rhinovirus infections on allergic airway responses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, S40-S45.
- Gern J.E., Calhoun W., Swenson C., Shen G., Busse W.W. – Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 155, 1872-1876.
- Grunberg K., Hermelijn H.S., Timmers M.C., de Klerk E.P.A., Dolhain R.J.E.M., Dick E.C., Hiemstra P.S., Sterk P.J. – Experimental Rhinovirus 16 infection. Effects on cell differentials and soluble markers in sputum in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 609-616.
- Hayden F.G., Albrecht J.K., Kaiser D.L., Gwaltney J.M. – Prevention of natural colds by contact prophylactic with intranasal alpha 2-interferon. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 71-75.
- Hayden F.G., Mills S.E., Johns M.E. – Human tolerance and histopathologic effects of long term administration of interferon alpha-2. *J. Infect. Dis.*, 1983, 148, 914-921.
- Isaac D. – Production of interferon in respiratory syncytial virus bronchitis. *Arch. Dis. Child.*, 1989, 64, 92-95.
- Johnston S.L. – Natural and experimental rhinovirus infections of the lower respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, S46-S52.
- Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G. *et al.* – Community study of role of viral infection in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ*, 1995, 310, 1225-1228.
- Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G., Smith S., Campbell M.J., Josephs L.K., Cunningham A., Robinson S., Myint S.T., Ward M.E., Tyrrell D.A.J., Holgate S.T. – The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma, a time-trend analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 154, 654-660.
- Johnston S.L., Papi A., Monick M.M., Hunninghake G.W. – Rhinoviruses induce interleukin-8 mRNA and protein production in human monocytes. *J. Infect. Dis.*, 1997, 175, 323-329.
- Khot A., Burn R., Evans N., Lenney C., Lenney W. – Seasonal variation and time trends in childhood asthma in England and Wales, 1975-1981. *BMJ*, 1984, 289, 235-237.
- König P., Eigen H., Ellis M.H. *et al.* – The effect of nedocromil sodium on childhood asthma during the viral season. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 1879-1886.
- Lemanske R.F., Dick E.C., Swenson C.A., Vrtis R.F., Busse W.W. – Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperactivity and late asthmatic reactions. *J. Clin. Invest.*, 1989, 83, 1-10.
- Marini M., Vittori E., Hollemgorg J., Mattoli S. – Expression of the potent inflammatory cytokines, GM-CSF and IL-6 and IL-8 in bronchial epithelial cells of patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 82, 1001-1009.
- Martinez F.D. – Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood, could they be protective? *Thorax*, 1994, 49, 1189-1191.
- Merolla R., Rebert N.A., Tsiviste P.T., Hoffmann S.P., Panuska J.R. – Respiratory syncytial virus replication in human lung epithelial cells: inhibition by tumor necrosis factor α and interferon β . *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 1358-1366.
- Nicholson K.G., Nguyen-Van Tam J.S., Ahmed A.H., Wiselka M.J., Leese J., Woodhead M.A. – Randomized placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma. *Lancet*, 1998, 351, 326-331.
- Noah T.L., Becker S. – Respiratory syncytial virus-induced cytokine production by a human bronchial epithelial cell line. *Am. J. Physiol.*, 1993, 265, L472-L478.
- Proud D., Gwaltney J.M., Hendley J.O., Dinarello C.A., Gillis S., Schleimer R.P. – Increased levels of interleukine-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds. *J. Infect. Dis.*, 1994, 169, 1007-1013.

37. Proud D., Nalcerio R.M., Gwaltney J.M., Hendley J.O. – Kinins are generated in nasal secretions during natural rhinovirus colds. *J. Infect. Dis.*, 1990, 161, 120-123.
38. Siddiqui A., Peeples M., Brees B., Moy J. – Respiratory syncytial virus-induced release of RANTES and MIP-1 α by bronchial epithelial and peripheral mononuclear cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 37, 305.
39. Skoner D., Doyle W., Tanner E., Kiss J., Fireman P. – Effect of rhinovirus -39 infection on immune and inflammatory parameters in allergic and non-allergic subjects. *Clin. Exp. Allergy*, 1995, 25, 561-567.
40. Skoner D.P., Whiteside T.L., Wilson J.W. *et al.* – Effects of rhinovirus 39 infection on cellular immune parameters in allergic and nonallergic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 732-743.
41. Storr J., Lenney W. – School holidays and admission with asthma. *Arch. Dis. Child.*, 1989, 64, 103-107.
42. Subauste M.C., Jacoby D.B., Richards S.M., Proud D. – Infection of a human respiratory epithelial cell line with rhinovirus. Induction of cytokine release and modulation of susceptibility to infection by cytokine exposure. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 549-557.
43. Teichtahl H., Buckmaster N., Pertnikova E. – The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. *Chest*, 1997, 112, 591-596.
44. Teran L.M., Johnston S.L., Shute J.K., Church M.K., Holgate S.T. – Increased levels of interleukine-8 in the nasal aspirates of children with virus-associated asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 272.
45. Teran L.M., Johnston S.L., Schroder J.M., Church M.K., Holgate S.T. – Role of nasal interleukin-8 in neutrophil recruitment and activation in children with virus-induced asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 155, 1362-1366.
46. Vrtis R.F., Pack J., Dick E.C., Gleich G.J., Busse W.W. – The effect of recombinant γ -interferon on human eosinophil function, a mechanism for respiratory virus promotion of inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 295.
47. Welliver R.C., Wong D.I., Sun E., Middleton E.J., Vaughan R.S., Ogra P.L. – The development of respiratory syncytial virus specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 841-846.
48. Wilson N.M., Silverman M. – Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch. Dis. Child.*, 1990, 65, 407-410.
49. Wimalasundera S.S., Katz D.R., Chain B.M. – Characterization of the T cell response to human rhinovirus in children: implications for understanding the immunopathology of the common cold. *J. Infect. Dis.*, 1997, 176, 755-759.
50. Noma T., Mori A., Yoshizawa I. – Induction of allergen-specific IL-2 responsiveness of lymphocytes after respiratory syncytial virus infection and prediction of onset of recurrent wheezing and bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98, 1-26.
51. Renzi P., Turgeon J.P., Yang J.P., Drblik S.P., Marcotte J.E., Pedneault L., Spier S. – Cellular immunity is activated with early wheezing in infants after bronchiolitis. *J. Pediatr.*, 1997, 130, 584-593.



BON DE COMMANDE



Les Urgences Pédiatriques

G. CHÉRON

Les urgences hospitalières sont devenues l'un des principaux recours des familles confrontées à un enfant malade. Les premiers instants du contact avec l'hôpital sont source d'angoisse, de douleur et il appartient au pédiatre de mesurer, d'apprécier non seulement les aspects somatiques du motif de consultation, mais aussi le contexte psychologique, d'expliquer les modalités de la prise en charge nécessaire, les étapes de la démarche diagnostique et/ou thérapeutique, d'évaluer la pertinence d'une hospitalisation.

En vente chez votre libraire spécialisé ou par correspondance à **L'Expansion Scientifique Publications** - 15, rue Saint-Benoît, 75278 PARIS Cedex 06

NOM _____ Prénom _____

Adresse _____

Code postal Ville _____

Commande _____ exemplaire(s) de «**Les Urgences Pédiatriques**» au prix unitaire de **175 F + 21 F** de frais de port. Ci-joint un chèque de _____ F.