

Du virus à l'asthme

From virus to asthma

J. Brouard^{a,*}, A. Vabret^{b,c}, L. Pellerin^a

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

^b Laboratoire de virologie, CHU de Caen, avenue Clemenceau, 14033 Caen, France

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

Disponible sur Internet le 7 mars 2013

Résumé

Les liens de causalité entre infection virale et asthme sont complexes. Les infections virales augmentent le risque d'asthme mais le statut asthmatique augmente aussi le risque de réponses sévères à une infection virale. Les infections virales respiratoires ont un rôle clef dans l'ontogénie des exacerbations asthmatiques, malgré cela il n'existe actuellement aucun traitement spécifique modifiant cette évolution clinique en dehors d'un contrôle rigoureux de l'inflammation bronchique chez l'asthmatique.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

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

Abstract

Causal links between viral infection and asthma are complex. Viral infections increase the risk of asthma exacerbations but the asthmatic condition also increases the risk of severe responses to a viral infection. The role of respiratory viral infections in exacerbations of asthma is still speculative; in spite of this, there is currently no specific treatment, which can modify this clinical evolution, apart from strict control of bronchial inflammation in asthmatic patients.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Viral infection; Asthma; Bronchiolitis; Atopy; Innate immunity

1. Introduction

Les infections respiratoires virales ne donnent lieu qu'à des affections modérées et limitées dans le temps qui s'inscrivent dans l'éducation immunitaire du nourrisson. Cependant, les infections des voies respiratoires inférieures et la sensibilisation atopique ont été identifiées comme deux facteurs de risque indépendants pour l'asthme. La plupart des études épidémiologiques soulignent l'association entre la symptomatologie sifflante secondaire à une agression virale durant la petite enfance et le risque ultérieur de développement d'un asthme. Le développement des techniques moléculaires d'identification virale a permis d'élargir considérablement l'identification des différents virus en cause. La réponse antivirale implique les

cellules de l'immunité amenant la synthèse et la libération de médiateurs immuno-inflammatoires, la cellule épithéliale bronchique y participe également. Mais l'initiateur primitif de l'asthme est-il le virus ? Les sifflements viro-induits ne révèlent-ils que les enfants déjà prédisposés à un asthme ultérieur ? Le phénotype siffleur épisodique viro-induit durant la prime-enfance est-il fixé ou n'est-il qu'une étape évolutive vers un asthme tardif déclenché par des facteurs multiples ? Enfin, la genèse du remodelage bronchique implique-t-elle les virus ?

2. Sifflements de l'enfance et virus

2.1. Les infections virales, particulièrement avec le virus respiratoire syncytial (VRS) et les Rhinovirus (RV), sont les plus fréquentes causes de sifflements chez le jeune enfant

En Normandie, chez l'enfant hospitalisé pour une bronchiolite aiguë, le VRS est trouvé dans 64,1 % des cas, le RV

* Auteur correspondant.

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

dans 26,8 %, le métapneumovirus humain (hMPV) dans 7,6 % et les virus para-influenza (PIV) dans 3,4 % [1]. La définition de l'asthme préscolaire est certes clinique mais le phénotype viro-induit reste le plus fréquent à ces âges. Il a le plus souvent un bon pronostic à long terme. Ainsi, dans la cohorte de Tucson, l'infection à VRS augmente le risque de sifflement persistant à l'âge de six ans, mais ce facteur n'est plus significatif dès l'âge de 13 ans. Les infections virales sévères pourraient endommager le poumon immature et entraîner un remodelage tissulaire ou encore promouvoir une réponse immune génératrice d'une inflammation persistante des voies aériennes particulièrement chez les sujets ayant un terrain particulier. Pour certains, une altération de la fonction respiratoire pourrait précéder l'expression des premiers symptômes respiratoires, faisant de cette perturbation fonctionnelle plus une cause qu'une conséquence de l'asthme. Ainsi, récemment cette même équipe montre que l'existence d'une fonction respiratoire perturbée chez le nourrisson est associée au risque de syndrome obstructif à l'âge adulte [2].

2.2. 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 [3]. 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. Enfin, sur ces cinq saisons, il a été constaté, d'une part, une progression de l'incidence annuelle des bronchiolites et, d'autre part, une augmentation strictement parallèle du risque cumulé d'asthme à l'âge de cinq ans. 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.

2.3. Les sifflements viro-induits nécessitant un recours médical n'ont pas la même conséquence selon le virus en cause

À l'âge d'un an, 82 % des nourrissons de la cohorte TABS [3] n'ont pas eu de consultation médicale pour bronchiolite, 14 % ont eu une bronchiolite en période épidémique à VRS, 4 % une bronchiolite en période où prédominent le RV. 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 VRS, une bronchiolite s'exprimant durant les mois où prédominent le RV est associée à une augmentation de 25 % du risque estimé d'asthme infantile [4]. Le VRS reste bien l'agent majeur des bronchiolites hospitalisées, mais la même gravité dans la sémiologie d'atteinte par les RV est prédictive d'un asthme ultérieur alors

que chez le sujet non prédisposé le RV reste l'agent étiologique principal du rhume banal et rarement responsable d'une détresse respiratoire intense. L'analyse de données de patients hospitalisés pour atteintes respiratoires sifflantes, stratifiées selon l'âge et le mois de survenue, le statut atopique, permet d'identifier deux populations [5]. Les enfants de moins de trois ans sont principalement hospitalisés entre décembre et mars, avec un taux d'identification virale supérieur à 80 % où le VRS domine sans que ces patients soient plus atopiques que les témoins. Ceux âgés de trois à 18 ans sont hospitalisés particulièrement de septembre à novembre, l'identification virale est plus faible à 60 %, quasiment exclusivement de RV, et plus spécifiquement par rapport aux témoins le terrain atopique prédomine (taux d'IgE et sensibilisation). Une synergie entre l'exposition allergénique et l'agression virale est probable.

2.4. La relation entre les sifflements viro-induits de la petite enfance et le développement ultérieur d'un asthme dépend du virus en cause au sein d'une population d'enfants à risque atopique

Ainsi dans la cohorte américaine COAST, l'Odd Ratio (OR) d'asthme ultérieur est de 3,0 si l'infection est à VRS et 6,6 lors de RV. De plus, 63 % des nourrissons de moins de 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 [6]. Ces données ont été confirmées par le suivi à six ans, les infections respiratoires par RV responsables de respiration sifflante au cours de la petite enfance constituent le facteur prédictif le plus significatif de développement d'un asthme [7].

2.5. Qui du virus ou de la réponse génétique de l'hôte (modulée éventuellement par d'autres facteurs environnementaux) est en cause dans la relation virus pourvoyeur d'asthme ?

Pour essayer de répondre à l'importance de la part génétique, une étude a porté sur des paires discordantes de jumeaux homozygotes [8], seule différait pour l'un d'eux l'hospitalisation pour bronchiolite sévère. Après un suivi en moyenne à 7,6 ans, il n'existe aucune différence entre eux en termes : de prévalence de l'asthme (18 % de survenue dans le suivi), d'utilisation des traitements antiasthmiques, de survenue d'une atopie, d'évaluation de la fonction respiratoire. Ce résultat, s'oppose donc à un effet spécifique de l'infection sévère à VRS dans le développement de l'asthme et de l'allergie. Cependant, la prévalence élevée d'incidence d'asthme dans cette population peut être le témoin d'une contribution génétique concernant l'apparition de l'asthme mais aussi de la bronchiolite sévère. Certaines études montrent une probabilité d'hospitalisation pour bronchiolite à VRS significativement plus élevée chez les jumeaux monozygotes que ceux dizygotes. Sur une étude de 8280 paires de jumeaux, il a été démontré que le modèle statistique « asthme cause d'hospitalisation liée au VRS » est plus solide que le modèle « hospitalisation à VRS cause d'asthme » [9].

3. Les interactions entre l'infection virale et l'atopie

3.1. Infection virale et risque allergique

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 diagnostic de la bronchiolite à VRS, (excluant notamment 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 [10]. Cependant, une étude suédoise cas-témoins portant sur le suivi à 18 ans d'enfants hospitalisés pour bronchiolite à VRS avant l'âge de six mois, souligne une augmentation de prévalence conjointe de l'asthme (39 % versus 9 %) et de l'atopie (41 % versus 14 %) chez les enfants hospitalisés par rapport aux témoins [11]. Cette différence serait le fait soit d'un mécanisme initiateur de la bronchiolite sévère vers l'asthme ; soit au contraire un facteur protecteur de l'absence infection sévère VRS chez les nourrissons non hospitalisés sur la survenue de l'asthme et de l'allergie.

3.2. Infection virale et orientation TH2

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 VRS durant ses trois 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 trois mois infectés par le virus influenza et les PIV. Cela 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 VRS n'étant pas l'unique responsable d'une orientation vers une réponse de type TH2 post-virale [12].

L'orientation TH2 favorisait 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 [13]. 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 [14].

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 [15]. La pollution atmosphérique amplifie les effets de l'agression virale chez l'enfant ; l'intensité de l'exposition environnementale au dioxyde d'azote avant l'agression virale est corrélée avec la sévérité de l'exacerbation asthmatique [16].

3.3. Chez l'asthmatique atopique, un déficit de la composante innée de la réponse immunitaire antivirale semble se confirmer

L'épithélium respiratoire est la cible principale des virus pneumotrope où s'effectuent la réplication et l'initiation de la réponse immune. Les interférons de type I (α et β), II (γ) et III (λ) y tiennent une place essentielle dans l'immunité innée. Chez l'atopique, le déficit en IFN- γ est secondaire à l'orientation génétique vers une réponse lymphocytaire TH2, la chute du ratio IFN- γ /IL-4 par les cellules mononucléées périphériques en est un reflet. Ce déficit du ratio IFN- γ /IL-4 au cours de l'infection virale est corrélé au score clinique, à la chute de la fonction respiratoire et à la charge virale [17]. Chez les nouveau-nés à haut risque familial d'atopie, un déficit de l'immunité de type 1 s'associe au profil de réponse immunitaire de type TH2 néonatal [18].

4. Du virus à l'asthme quels autres mécanismes ?

4.1. Une infection latente ou persistante traduit l'échec de l'hôte à éliminer totalement le virus après une infection aiguë

La persistance des RV a été démontrée aux décours des exacerbations asthmatiques chez l'enfant, et sa durée est corrélée à la gravité de la symptomatologie. Plus de 40 % des enfants ont l'ARN du RV détectable au long cours lorsque ce virus est responsable de l'exacerbation, mais son caractère répliquatif et l'identité du sérotype ne sont actuellement pas précisés [19]. Contrairement à certains modèles animaux, aucun élément ne permet de confirmer chez l'homme l'existence d'infection latente à VRS.

4.2. Les infections à virus respiratoire syncytial dans les premières années de vie sont associées à une hyperréactivité ultérieure des voies aérienne

Une étude prospective multicentrique en Europe et au Canada a comparé 146 prématurés ayant reçu un traitement préventif par le palivizumab (Synagis[®]) et 171 prématurés non traités. Entre l'âge de deux et cinq ans, l'effet protecteur vis-à-vis des sifflements dans le groupe traité était de 68 % chez les enfants sans antécédent familial d'asthme et de 80 % chez les enfants sans antécédent familial d'allergie alimentaire ou d'atopie. Aucun effet protecteur de l'hyperréactivité bronchique n'a été observé chez les enfants ayant des antécédents

familiaux d'atopie ou d'allergies alimentaires [20]. Ainsi, le VRS pourrait prédisposer aux sifflements par un mécanisme indépendant de l'atopie.

5. Conclusion

Les liens entre les exacerbations viro-induites et le remodelage ainsi que le développement d'une obstruction bronchique sévère nécessitent des recherches complémentaires. Les études cliniques de prévention des infections virales sévères pourront peut-être permettre de mieux définir les liens qui unissent les infections respiratoires virales de la petite enfance et le développement d'un asthme.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Freymuth F, Vabret A, Dina J, et al. Les virus des bronchiolites aiguës. *Arch Pediatr* 2010;17:1192–201.
- [2] Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a nonselective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758–64.
- [3] 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.
- [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] Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:239–47.
- [6] 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.
- [7] Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, 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.
- [8] Pooririsak P, Halkjaer LB, Thomsen SF, et al. Causal direction between respiratory syncytial virus bronchiolitis and asthma studied in monozygotic twins. *Chest* 2010;138:338–44.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010;65:1045–52.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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].
- [16] Chauhan AJ, Inskip HM, Linaker CH, et al. Personal exposure to nitrogen dioxide (NO₂) and the severity of virus-induced asthma in children. *Lancet* 2003;361:1939–44.
- [17] Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005;201:937–47.
- [18] Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, et al. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999;353:196–200.
- [19] Kling S, Donninger H, Williams Z, et al. Persistence of rhinovirus RNA after asthma exacerbation in children. *Clin Exp Allergy* 2005;35:672–8.
- [20] Simões EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, et al. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:256–62.