



HAL
open science

Asthme allergènes et microbes : mélange détonnant ou étonnant ? Les virus

A. Deschildre, S. Lejeune, I. Engelmann, M. Pichavant, P. Gosset

► **To cite this version:**

A. Deschildre, S. Lejeune, I. Engelmann, M. Pichavant, P. Gosset. Asthme allergènes et microbes : mélange détonnant ou étonnant ? Les virus. *Revue française d'allergologie*, 2019, 59, pp.199 - 200. 10.1016/j.reval.2019.01.010 . hal-03486334

HAL Id: hal-03486334

<https://hal.science/hal-03486334v1>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Asthme allergènes et microbes : mélange détonnant ou étonnant ? : Les virus

Asthma, allergens and microbes: a triggering or astonishing mixture? Viruses

Antoine Deschildre^{*(1, 2)}, Stéphanie Lejeune^(1, 2), Ilka Engelmann⁽³⁾, Muriel Pichavant⁽²⁾,

Philippe Gosset ⁽²⁾

1. Pneumologie et allergologie pédiatriques, pôle de pédiatrie, hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex.
2. CNRS, UMR 8204 ; Inserm, U1019 ; Institut Pasteur de Lille, 59000 Lille
3. Virologie, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex.

*** correspondance :**

Antoine Deschildre

Pédiatrie

Hôpital Jeanne de Flandre

Avenue avinée

CHRU

59037 Lille cedex

Tel : 0320445072

Fax : 0320444107

Mail: antoine.deschildre@chru-lille.fr

Mots clés : asthme, virus, exacerbation, enfant

Key words: asthma, virus, exacerbation, child

Le rôle majeur des virus dans la genèse, la nature et les manifestations de l'asthme est clairement établi. Les Rhinovirus (RV) sont particulièrement impliqués. Mieux connaître les mécanismes expliquant cette relation permettrait de préciser un pan de la diversité de l'asthme et d'aboutir à de nouvelles stratégies, y compris préventives. Nous verrons successivement ces différents aspects.

1. Virus et genèse de l'asthme :

Les virus et précisément les RV ont un impact important dans le développement de l'asthme dans les premières années de vie (1). L'analyse des données de la cohorte néonatale COAST a ainsi permis de préciser les interactions entre un terrain à risque familial (maladie atopique chez un parent au moins) et personnel (sensibilisation allergénique précoce), et l'émergence d'un asthme persistant. Ainsi, à l'âge de 13 ans, le risque d'asthme est multiplié par trois chez les enfants ayant présenté au moins une infection à RV dans les 3 premières années de vie, et par 7,9 chez ceux ayant aussi développé une sensibilisation aux aéroallergènes dans le même temps (1). Cette liaison a été observée dans d'autres cohortes. En revanche, si les infections à VRS favorisent des manifestations respiratoires récurrentes dans la petite enfance, ce risque s'estompe avec le temps (1). Seules les infections sévères pourraient favoriser l'asthme (2).

2. Virus : exacerbations et état stable

Les virus sont les principaux facteurs déclenchant des exacerbations, 60 à près de 100 % selon les séries et l'âge de l'enfant (3). Les RV A et C sont le plus souvent identifiés et

plus de 100 sérotypes de RV sont aujourd'hui identifiés. Les « épidémies » de la rentrée scolaire et l'effet synergique de l'exposition allergénique et de l'infection ont été montrés (4).

La prévalence élevée de portage viral chez le patient asthmatique en état stable, asymptomatique a aussi été observé (3). Dans le travail de Ketshuriani et al, un RV était identifié chez 29% des sujets asthmatiques hors exacerbation, mais également chez 23% chez des sujets sains en dehors de toute symptomatologie clinique (5). Nous l'avons également observé dans la cohorte VIRASTHMA (3). On peut s'interroger sur cette présence et la pathogénicité au niveau des voies aériennes inférieures. Les nouvelles analyses de méta-génomiques permettent d'identifier de plus en plus de virus au sein des voies aériennes, y-compris chez des sujets asymptomatiques, le « virome » des voies respiratoires (7).

3. Immunité innée dans l'asthme

De nombreux travaux ont démontré le défaut d'immunité innée antivirale chez l'asthmatique, en particulier allergique. Il s'agit notamment de la production des interférons (IFN) par les différentes cellules de l'immunité innée et notamment les cellules épithéliales bronchiques. Ainsi, un défaut de production d'interféron par ces cellules (IFN β et λ), mais aussi par les macrophages alvéolaires (IFN α , β et λ) et par les cellules dendritiques (IFN α) (6, 8) a été montré. Ce défaut de production a aussi été identifié dans l'atopie mais paraît toutefois beaucoup plus marqué dans l'asthme sévère (8).

Virus et phénotype

Chez l'enfant d'âge préscolaire, on décrit un phénotype intermittent sévère caractérisé par la répétition d'exacerbations sévères déclenchées par les viroses sans symptomatologie intercritique, et par la fréquence de l'atopie (9). Chez l'enfant plus grand la répétition des exacerbations est une caractéristique majeure de l'asthme sévère et pourrait être secondaire à un désordre spécifique de l'immunité innée antivirale. Les relations entre immunité innée et adaptative (production d'IgE) a également été montré avec une augmentation des récepteurs

FCεR1 sur les cellules dendritiques et donc de la présentation des allergènes, inversement proportionnelle à la production d'IFN (10). Plutôt que les récepteurs de l'immunité innée (PRR), ce sont des anomalies des voies de signalisation et de régulation qui ont été mises en cause (voie SOCS notamment) (11).

4. Virus et traitement

Si les corticoïdes inhalés diminuent largement le risque d'exacerbation, notamment les plus sévères, la protection n'est pas complète. On décrit dans l'asthme sévère une cortico-résistance. Restaurer les défenses antivirales pourrait permettre de mieux contrôler l'asthme. Un essai clinique mené chez l'adulte avec des nébulisations d'interféron β initiées dès les premiers symptômes de virose, a montré un certain bénéfice chez les patients les plus sévères (12). L'étude PROSE visant à mesurer l'impact d'un traitement par omalizumab encadrant la rentrée scolaire, saison majeure en termes d'exacerbation, a montré le bénéfice de ce traitement et tout particulièrement chez les patients ayant l'asthme le plus sévère (13). Il a aussi été montré que le bénéfice était corrélé à la restauration de la production d'IFN par les cellules mononuclées sanguines évaluée ex-vivo et stimulées par une souche de RV. Ce mécanisme pourrait expliquer en grande partie le bénéfice de ce traitement et n'a pas été rapporté avec d'autres biothérapies. En termes de prévention, aucun traitement n'a à ce jour montré son efficacité. Des travaux sur la vaccination sont en cours. Pour le VRS, il pourrait s'agir d'une vaccination de la mère pendant la grossesse (13). Le bénéfice d'un traitement par corticoïdes généraux chez les nourrissons présentant une bronchiolite à RV, et plus particulièrement en cas de charge virale élevée a été rapporté (14).

Par conséquent, asthme et virus constituent clairement un mélange détonnant. Mieux comprendre leur implication, les interactions avec d'autres pathogènes notamment les bactéries conduira à coup sûr à une meilleure compréhension de la maladie et à des conséquences en terme de prévention et de traitement.

Références

1. Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:501-507.
2. Backman K, Ollikainen H, Piippo-Savolainen E, Nuolivirta K, Korppi M. Asthma and lung function in adulthood after a viral wheezing episode in early childhood. *Clin Exp Allergy*. 2018;48:138-146.
3. 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.
4. Murray CS, Poletti G, Keadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, Custovic A. 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.
5. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, Teague WG. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 314-21.
6. Deschildre A, Pichavant M, Engelmann I, Langlois C, Drumez E, Pouessel G et al. Virus-triggered exacerbation in allergic asthmatic children: neutrophilic airway inflammation and alteration of virus sensors characterize a subgroup of patients. *Respir Res* 2017; 18:191.
7. Wylie KM. The virome of the human respiratory tract. *Clin Chest Med*. 2017;38:11-19.
8. Edwards MR, Strong K, Cameron A, Walton RP, Jackson DJ, Johnston SL. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140:909-920.
9. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(3): 604-10.
10. Durrani SR, Montville DJ, Pratt AS, Sahu S, DeVries MK, Rajamanickam V, et al. Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 489-95.
11. Gielen V, Sykes A, Zhu J, Chan B, Macintyre J, Regamey N, et al. Increased nuclear suppressor of cytokine signaling 1 in asthmatic bronchial epithelium suppresses rhinovirus induction of innate interferons. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136:177-188.

12. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1476-1485.
13. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 ;140:895-906.
14. Lukkarinen MM, Koistinen AP, Turunen RM, Jartti TT. Toward Primary Prevention of asthma: Role of Corticosteroids for the First Rhinovirus Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:1018-9.