

Infections au bas âge, antibiothérapie et développement ultérieur d'asthme, quelles relations ?

A. DEHIMI¹, M. BELGHAZI¹, K. OKKA¹, Z. BENARAB¹, M. DJALLEB², B. BIOUD¹;

(1) Service de Pédiatrie,

Centre Hospitalo-Universitaire Saadna Abdenour de Sétif, Algérie,

(2) Service de Pédiatrie,

Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine, Algérie.



Résumé

Les infections ont une relation complexe avec l'asthme. Plusieurs études épidémiologiques ont rapporté une association entre les infections au bas âge et le risque ultérieur d'asthme, de même que la consommation d'antibiotiques au cours des premières années de vie, mais les résultats sont contradictoires et influencés par des biais potentiels. D'une part, les formes sévères d'infections virales nécessitant une hospitalisation augmentent le risque de l'asthme persistant à l'adolescence, d'autre part, les infections virales précoces et répétées qui ne conduisent pas à des infections respiratoires inférieures semblent protéger l'enfant contre le développement de l'asthme. L'utilisation fréquente d'antibiotiques tôt dans la vie constitue également un facteur de risque pour le développement d'un asthme à l'adolescence dans certaines études.

>>> **Mots-clés :**

Infection, antibiotique, asthme, facteurs de risque.

Abstract

Infections have a complex relationship with asthma. Several epidemiological studies have reported an association between infections at an early age and later risk of asthma, as well as antibiotic use in the early years of life, but the results are contradictory and influenced by potential biases. On the one hand, severe forms of viral infections requiring hospitalization increase the risk of persistent asthma in adolescence, on the other hand, early and repeated viral infections that do not lead to lower respiratory infections seem to protect the child from developing asthma. Frequent use of antibiotics early in life is also a risk factor for asthma in adolescence in some studies.

>>> **Keywords :**

Infection, antibiotic, asthma, risk factors.

Introduction

L'asthme est la maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant, entraînant des hospitalisations et une forte demande de soins dans les services d'urgences, avec un impact négatif sur la qualité de vie des enfants. Les infections ont une relation complexe avec l'asthme. Elles ont été associées, selon les études, aussi bien à l'augmentation (par les infections respiratoires virales) qu'à la diminution du risque de développement de l'asthme. Plusieurs études épidémiologiques ont fait ressortir un lien négatif statistiquement significatif entre la survenue d'infections pendant l'enfance et l'apparition d'un terrain atopique, conférant de ce fait un intérêt

pour ce facteur ce qui explique l'augmentation des maladies allergiques. Dans cet article, nous examinerons les relations entre les infections virales, bactériennes et parasitaires, la consommation fréquente d'antibiotiques tôt dans la vie et le risque d'asthme ultérieur chez l'enfant ^(1,2).

Infections virales et asthme

Dans plusieurs études, une relation inverse a été décrite entre l'atopie, y compris l'asthme et l'incidence des infections respiratoires. Dans une cohorte de naissance allemande, les épisodes récurrents de rhinite au début de la vie ont réduit le risque d'asthme d'environ 50 % chez les enfants à l'âge de 7 ans (Illi S et al.) ⁽³⁾. Bien que

plusieurs études suggèrent que les infections virales précoces et répétées entraînent une diminution du risque d'asthme, une infection respiratoire inférieure précoce au virus respiratoire syncytial (VRS) était un facteur de risque important de respiration sifflante à l'âge de 6 ans. Ce risque a diminué avec l'âge et de manière significative à l'âge de 11 ans (Stein RT et al.)⁽⁴⁾.

Wu et al. ont suivi jusqu'en 2005, plus de 95 000 enfants nés entre 1995 et 2000, sur la base des données informatisées du système de santé Medicaid du Tennessee. Le risque d'asthme a été significativement augmenté chez les enfants nés environ quatre mois avant la période hivernale. Ces résultats tendent donc à confirmer la notion selon laquelle les infections virales respiratoires précoces du très jeune enfant représentent un facteur de risque ultérieur d'asthme⁽⁵⁾. Carroll et al. ont effectué une étude rétrospective, ayant porté sur plus de 90 000 enfants dont 18 % avaient présenté une bronchiolite aiguë virale avant l'âge d'un an. La gravité de la bronchiolite a été estimée en fonction du niveau des soins administrés aux enfants (corticostéroïdes oraux à domicile, passage aux urgences, hospitalisation). En fonction de cette classification et par comparaison avec les enfants n'ayant pas présenté de bronchiolite, un risque significatif d'asthme a été démontré à l'âge de 4,5 à 5,5 ans, d'autant plus que la bronchiolite est grave (1,86, 2,81 et 2,82 respectivement)⁽⁶⁾.

Castro et al. ont étudié le profil des cytokines produites par les cellules mononucléées sanguines de 206 enfants hospitalisés pour bronchiolite aiguë grave à virus respiratoire syncytial (VRS), au décours immédiat de la bronchiolite, puis aux âges de deux, quatre et six ans et ont évalué le devenir atopique ou non de ces enfants. À l'âge de trois ans, 32 % des enfants avaient développé une sensibilisation à un ou plusieurs trophallergènes et/ou aéro-allergènes courants et à l'âge de six ans, 48 % avaient développé une dermatite atopique (DA) et 48 % un asthme médicalement diagnostiqué⁽⁷⁾.

Le VRS n'était pas le seul virus responsable de bronchiolites aiguës du nourrisson. Il faut noter que plusieurs études épidémiologiques n'ont évalué que d'une manière générale l'exposition aux virus respiratoires, c'est-à-dire ne tenant pas compte, du type de virus concerné, de sa virulence, de la sévérité de l'infection et de la charge virale. Les études de sérologie, la culture de virus ou encore la méthode de la « réaction en chaîne par polymérase » (PCR) ont fait de plus en plus clairement ressortir que, dans la majorité des cas, deux virus respiratoires constituent les causes les plus fréquentes des maladies liées à la sibillance, soit le rhinovirus et le VRS^(8,9). Le risque d'asthme pourrait d'ailleurs être plus élevé chez les enfants ayant présenté des bronchiolites à rhinovirus que chez les enfants ayant présenté des bronchiolites à VRS. Valkonen et al. ont suivi, pendant plus de trois ans, plus de 400

enfants hospitalisés pour bronchiolite aiguë virale. À un, deux et trois ans de suivi, le risque des sifflements persistants était plus important chez les enfants dont la bronchiolite était due à une infection par un autre virus que chez les enfants hospitalisés pour bronchiolite à VRS⁽¹⁰⁾.

Ces données suggèrent que les infections virales précoces et répétées qui ne conduisent pas à des infections respiratoires inférieures semblent protéger l'enfant contre le développement de l'asthme, et qu'il existe une relation positive entre la bronchiolite et le risque d'asthme, précoce notamment et montrent que le risque d'asthme est d'autant plus élevé que la bronchiolite est grave⁽¹¹⁾.

Infections bactériennes et asthme

Peu d'études ont relativement tenté d'investiguer l'association possible entre l'occurrence des infections bactériennes et le développement de l'asthme et des allergies. Plusieurs d'entre elles s'intéressant au rôle que peuvent jouer les infections du tractus gastro-intestinal sur le développement des maladies allergiques et ont montré que les infections à *Helicobacter pylori*, ainsi qu'au parasite *Toxoplasma gondii* pouvaient être inversement associées à la prévalence d'atopie, de rhinite allergique et d'asthme^(8,9). Les résultats montrent clairement que la protection observée ne représente pas uniquement le résultat d'une exposition à un seul micro-organisme, mais fort probablement à plusieurs d'entre eux. Par ailleurs, bien que des travaux aient réfuté l'association entre l'immunisation au Bacille de Calmette et Guérin ou BCG (vaccination contre la tuberculose) et le développement de maladies allergiques dans les populations industrialisées, l'intérêt pour la bactérie *Mycobacterium* se poursuit compte tenu des caractéristiques potentiellement immunomodulatrices de ce micro-organisme⁽⁸⁾.

Les infections bactériennes chroniques particulièrement à *Chlamydia pneumoniae* chez l'enfant semblent jouer un rôle important dans le développement de l'asthme dans la vie adulte. Les données disponibles concernent surtout l'association, d'une part entre infection bactérienne chronique des voies respiratoires et asthme sévère et d'autre part entre infection bactérienne et exacerbations d'asthme^(12,13).

Infections parasitaires et asthme

Jusqu'à présent, les études ayant recherché une association entre les infections parasitaires et les maladies allergiques ont été principalement réalisées dans les régions tropicales et dans les pays en développement, où certaines infections sont endémiques. Il existe une évidence modérée qui suggère que, dans ces régions, les infections parasitaires sont inversement associées au développement de l'allergie (Schaub B et al.)⁽⁸⁾.

Il a été mis en évidence que les infections parasitaires, notamment par des vers, favorisent le développement des lymphocytes Th2, lesquels en contrepartie stimulent les lymphocytes Th1 qui sont présumés avoir un rôle dans la prévention de l'atopie ⁽¹²⁾.

Antibiothérapie et asthme

Plusieurs études épidémiologiques ont étudié l'association entre la consommation précoce d'antibiotiques et l'asthme, mais les résultats sont incohérents et affectés par des biais potentiels. Des études ont rattaché l'utilisation d'antibiotiques au début de la vie à un risque accru d'asthme et de symptômes respiratoires ⁽¹⁴⁻²⁰⁾. Il a été suggéré que l'utilisation d'antibiotiques au début de la vie pourrait augmenter le risque d'asthme en diminuant la diversité microbienne et en perturbant la microflore intestinale normale ^(18, 19, 21).

Cependant, la preuve reste controversée avec plusieurs études montrant des associations faibles ou nulles entre l'utilisation d'antibiotiques et l'asthme ⁽²²⁻²⁶⁾. Néanmoins, certaines de ces études ne signalant aucune association ont inclus des enfants génétiquement prédisposés suggérant que l'effet négatif de l'utilisation d'antibiotiques sur l'asthme pourrait être plus important chez les enfants sans prédisposition à des affections atopiques ^(22, 24, 25). En outre, d'autres études ont démontré un risque accru d'asthme ou d'atopie par les antibiotiques uniquement dans les sous-groupes des enfants tels que les enfants sans antécédents parentaux d'asthme, les enfants sans infections respiratoires dans la petite enfance et les enfants des zones rurales ^(14, 18). Ces résultats suggèrent que l'impact de l'utilisation d'antibiotiques au début de la vie pourrait ne pas être uniforme chez tous les enfants ^(27, 28).

Conclusion

Le développement de l'asthme est complexe et susceptible d'être influencé par des facteurs génétiques et environnementaux in utero et après la naissance. Les infections respiratoires virales au début de la vie sont une source majeure de morbidité et peuvent définir une trajectoire préjudiciable à la fonction pulmonaire et au développement de l'asthme. Les modifications de la réponse immunitaire aux infections virales chez les individus génétiquement prédisposés constituent très probablement les principaux facteurs impliqués dans l'association entre l'infection virale et l'asthme. L'utilisation fréquente d'antibiotiques au début de la vie pourrait augmenter le risque d'asthme. Des recherches complémentaires s'avèrent nécessaires pour renforcer ces liens.

Date de soumission

10 avril 2023.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Références

1. Von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy, and airway hyper-responsiveness in children. *Eur Respir J*. 1999; 14(1): 4-11.
2. Wjst M, Hoelscher B, Frye C, Wichmann HE, Dold S, Heinrich J. Early antibiotic treatment and later asthma. *European journal of medical research*. 2001; 6(6): 263-71.
3. Illi S, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to schoolage: A birth cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2001; 322(7283): 390-395.
4. Stein RT, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet (London, England)*. 1999; 354(9178):541-545.
5. Wu P, et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008; 178(11): 1123-1129.
6. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchell EF, et al. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:1055-61.
7. Castro, M, et al. Cytokine response after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in early life. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4): 726-733.
8. Schaub B, Lauener R, Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(5): 969-77.
9. Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis--the epidemiological evidence. *Immunobiology*. 2007; 212(6): 433-439.
10. Valkonen H, Waris M, Ruohola A, Ruuskanen O, Heikkinen T. Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: A 3-year follow-up. *Allergy* 2009; 64:1359-65.
11. Guilbert T, Krawiec M. Natural history of asthma. *Pediatric clinics of North America*. 2003; 50(3): p. 523-538.
12. Lajoie P, Leclerc J, Chevalier P. Asthme et allergies chez l'enfant : Rôle des facteurs environnementaux et programmes de prévention. 2013, Institut national de santé publique du Québec. Consultable sur : <http://www.inspq.qc.ca>.
13. Gencay M, et al. Increased frequency of Chlamydia pneumoniae antibodies in patients with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001; 163(5):1097-1100.
14. Kozlarsky AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest* 2007; 131:1753-1759.
15. Verhulst SL, Vael C, Beunckens C, Nelen V, Goossens H, Desager K. A longitudinal analysis on the association between antibiotic use, intestinal microflora, and wheezing during the first year of life. *J Asthma* 2008; 45:828-832.
16. Foliaki S, Pearce N, Björkstén B, Mallol J, Montefort S, von Mutius E, International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III Study Group. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:982-989.
17. Marra F, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics* 2009; 123:1003-1010.
18. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1401 US children. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 310-318.
19. Kuo CH, Kuo HF, Huang CH, Yang SN, Lee M-S, Hung C-H. Early life exposure to antibiotics and the risk of childhood allergic diseases: An update from the perspective of the hygiene hypothesis. *J Microbiol Immunol Infect* 2013; 46:320.
20. Metsala J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and postnatal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:137-145.
21. Huang YJ. Asthma microbiome studies and the potential for new therapeutic strategies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13:453-461.
22. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 166:72-75.
23. Celedon JC, Fuhlbrigge A, Rifas-Shiman S, Weiss ST, Finkelstein JA. Antibiotic use in the first year of life and asthma in early childhood. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1011-1106.
24. Kusel MM, de Klerk N, Holt PG, Sly PD. Antibiotic use in the first year of life and risk of atopic disease in early childhood. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:1921-1928.
25. Wickens K, et al. The association of early life exposure to antibiotics and the development of asthma, eczema and atopy in a birth cohort, in Confounding or causality? *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1318-1324.
26. Mai XM, Kull I, Wickman M, Bergstrom A. Antibiotic use in early life and development of allergic diseases, in Respiratory infection as the explanation. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1230-1237.
27. Kamal M, et al. Antibiotic use in infancy and the risk of asthma in Mexican American children. *J Asthma*. 2015; 52(7):707-714.
28. M. Luz Garcia-Garcia et al. / Arch Bronconeumol. 2016; 52(5): 269-273