



HAL
open science

PCR virale et sévérité des épisodes respiratoires sifflants chez les enfants de moins de trois ans

Maude Auger

► **To cite this version:**

Maude Auger. PCR virale et sévérité des épisodes respiratoires sifflants chez les enfants de moins de trois ans. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01663775

HAL Id: dumas-01663775

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01663775>

Submitted on 14 Dec 2017

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.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2016-2017

**THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'État

PAR

Maude AUGER

NÉ LE 16/11/1989 A MONTVILLIERS

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/10/2017

**PCR VIRALE ET SÉVERITÉ DES ÉPISODES RESPIRATOIRES
SIFFLANTS CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE TROIS ANS**

PRESIDENT DE JURY ET DIRECTEUR DE THESE : Mr le Pr Christophe MARGUET

MEMBRES DU JURY : Mme le Dr Mireille CASTANET

Mme le Dr Marie GUEUDIN

Mr le Dr Matthieu SCHUERS

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havr	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
-------------------------	-----	---------------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Benedetta CORNELIO	Chimie organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
-----------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

Mr Emmanuel HAZARD	UFR	Médecine Générale
---------------------------	-----	-------------------

Mme Lucile PELLERIN	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale
---------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction Mr Antoine
OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray CRMPR

- Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS :

Au professeur Marguet pour son aide au cours de ce travail.

Au Dr Castanet, Gueudin et Schueur pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail.

A toutes les équipes médicales et paramédicales des services de pédiatrie de Rouen et du Havre.

A mes co-internes.

A mes amis et ma famille pour leur soutien.

Et surtout à Philippe et Céline...

Glossaire :

VRS : virus respiratoire syncytial

Rhinovirus : hRV

Entérovirus : hEV

Bocavirus : hBoV

Coronavirus : CoV

Parainfluenzae : PI

Metapneumovirus : hMPV

Adenovirus : Adv

Test de diagnostic rapide : TDR

PCR : Polymérase Chain Reaction.

Table des matières

1. INTRODUCTION :	15
2. PATIENTS ET METHODES :	19
2.1. Patients :	19
2.2. Déroulement de l'étude :	19
2.3. Techniques d'identification virale :	20
2.4. Analyses statistiques :	21
2.5. Critères de jugement :	21
3. RESULTATS :	22
3.1. Caractéristiques de la population :	22
3.2. Gravité de l'épisode.....	25
3.2.1. Durée d'hospitalisation :	25
3.2.2. Les scores de gravité :	26
3.2.3. Coinfections :	27
3.2.4. Réhospitalisation : (n=4).....	28
3.2.5. Nécessité d'un soutien respiratoire.	28
3.2.6. Nécessité d'un transfert en réanimation :	29
3.2.7. Nécessité d'un soutien alimentaire :.....	30
3.3. Traitements prescrits en sortie d'hospitalisation.....	32
3.4. Suivi à 7 jours.....	34
4. Discussion :	38
4.1. Gravité d'un épisode : durée d'hospitalisation et virus	38
4.2. Coinfections :.....	42
4.3. Durée des symptômes :.....	42
4.4. Le virus de la grippe.....	44
4.5. Utilité de la PCR multiplex	45
4.6. Traitement.....	45
5. Conclusion :	48

1. INTRODUCTION :

La dyspnée sifflante du nourrisson est une pathologie fréquente, responsable de nombreuses hospitalisations. Il s'agit d'un ensemble qui comprend les bronchiolites et les épisodes d'asthme du nourrisson, dont le distinguo est fait en France mais peu au niveau international, à l'exception de la première bronchiolite. On parle d'asthme du nourrisson chez les enfants de moins de 3 ans ayant présenté au moins trois épisodes de dyspnée sifflante (HAS 2009) et de bronchiolite chez les enfants de la naissance à 2 ans ayant présenté moins de 3 épisodes de dyspnée sifflante (HAS 2000). Cependant, la définition de la bronchiolite s'affine avec un âge inférieur à 12 mois (NICE Quality Standard 2016) : recommandations anglaise ; recommandations en cours en France)

Cette pathologie concerne l'ensemble des pays du monde. En effet, on estime qu'un nourrisson sur trois sera concerné par cette pathologie au cours de sa première année de vie et que 2 à 3% des enfants atteints nécessiteront une hospitalisation (NICE Quality Standard 2016). En France, le pic de fréquence est hivernal et on estime le taux d'hospitalisation à 35,8 pour 1000 chez les enfants de moins de un an (Che et al. 2012).

Cette pathologie est d'origine virale. La contamination a lieu via le nasopharynx, lors de l'inhalation de gouttelettes contaminées auprès d'un sujet source. Après 4 à 6 jours d'incubation les symptômes d'une infection respiratoire haute se développent : rhinorrhée, fièvre, asthénie. L'infection peut se propager aux voies aériennes basses en 2 ou 3 jours, causant une inflammation des bronches et des bronchioles ainsi qu'une obstruction bronchique. Les symptômes incluent alors : dyspnée, toux, sifflement expiratoire et distension thoracique (Meissner 2016). Parmi les virus responsables de bronchiolite et d'exacerbation d'asthme, le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) est celui responsable du plus grand nombre d'hospitalisation. Il s'agit du premier virus à avoir été

découvert. L'extension du diagnostic virologique par immunofluorescence puis par PCR a permis la mise en évidence d'autres virus : métapneumovirus, rhinovirus, bocavirus, paramyxovirus influenzae, adénovirus et coronavirus (Berry et al. 2015). Ces virus sont mis en évidence de façon isolée ou associée dans les prélèvements nasopharyngés, posant le problème de la responsabilité du virus mis en évidence dans l'épisode infectieux en cours (Rhedin et al. 2014).

Il s'agit d'une pathologie potentiellement grave puisqu'on l'estime responsable d'environ 66000 à 199000 décès par an au niveau mondial, mortalité qui est plus importante dans les pays en voie de développement (Nair et al. 2010). La décision d'une hospitalisation repose sur des facteurs de sévérité : l'âge et la présence de signes de gravité cliniques (Finianos et al. 2016).

Ces critères sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Critères de gravités imposant l'hospitalisation selon les recommandations de l'HAS en 2000 (HAS 2000).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- aspect « toxique » (altération importante de l'état général)- survenue d'apnée, présence d'une cyanose- fréquence respiratoire > 60/minute - âge < 6 semaines - prématurité < 34 SA, âge corrigé < à 3 mois- cardiopathie sous-jacente, pathologie pulmonaire chronique grave - saturation artérielle transcutanée en oxygène (SpO_{2tc}) < 94 % sous air et au repos ou lors de la prise des biberons- troubles digestifs compromettant l'hydratation, déshydratation avec perte de poids > 5 %- difficultés psychosociales- présence d'un trouble de ventilation confirmé par une radiographie thoracique, pratiquée d'après des arguments cliniques. |
|---|

Ces facteurs prédictifs sont pourtant imparfaits, une étude rouennaise de 2014 montrait que 42,1% des 215 nourrissons de moins de trois mois hospitalisés pour bronchiolite n'avaient pas bénéficié d'oxygénothérapie au cours de leur séjour (Vergez 2014). Il existe

donc de réelles difficultés à identifier les enfants nécessitant une hospitalisation en utilisant ces critères. Une étude de 2016 portant sur 1080 enfants Colombiens ne retrouvait à l'inverse que l'hypertension artérielle pulmonaire et la notion de récurrence d'épisodes respiratoires sifflants comme facteurs prédictif de sévérité de l'épisode, ce qui est inadapté à la situation occidentale et française. (Pedraza-Bernal et al. 2016).

De nombreuses études se sont intéressées à la possibilité de prédire la sévérité d'un épisode en se basant sur d'autres outils. Certains biomarqueurs ont été étudiés, comme le KL-6 (produit par les pneumocytes de type II et les cellules épithéliales peribronchiolaires) qui serait corrélé aux lésions pulmonaires et à la gravité d'un épisode de bronchiolite à VRS (Kawasaki et al. 2009). Dans une étude de 2014, Mehta et al. s'intéressait pour leur part au dosage de la lactate déshydrogénase et de l'activité de la caspase dans les sécrétions nasopharyngées. Ceux-ci étaient plus élevés chez les patients hospitalisés en soins intensifs. Ils étaient également plus élevés chez les patients porteurs de VRS (Mehta et al. 2014).

Ces dosages ne sont ni disponibles en routine ni obtenus rapidement.

D'autres études ont essayé de coter un score de gravité en fonction de critères cliniques, c'est le cas des scores de Wang et de PRAM par exemple.

(Wang et al. 1992; Ducharme et al. 2008)

La saturation en oxygène (SpO₂) est également considérée comme un signe de gravité. Cependant cet outil est imparfait car il y a un risque de sous-estimer ou au contraire surestimer la gravité du tableau en se basant uniquement sur la SpO₂. (Quinonez et al. 2017)

D'autres études se sont intéressées à l'utilisation du diagnostic étiologique viral comme facteur prédictif de sévérité, d'autant plus que les diagnostics multiplex sont depuis peu disponible pour une utilisation en routine. Ces études montrent des résultats discordants. La plupart se sont intéressées au VRS et au Rhinovirus qui sont les virus les plus fréquemment retrouvés.

Dans une étude multicentrique de 2012, Mansbach et al. retrouvaient une durée d'hospitalisation plus longue chez les enfants porteurs de VRS, seul ou en association avec le rhinovirus (Mansbach et al. 2012), résultat cohérent avec l'étude de Bamberger et al. qui trouvaient également un temps de séjour plus long chez les patients porteur de VRS seul ou en association comparativement à ceux non porteurs de VRS (Bamberger et al. 2012). De la même façon, Marguet et al. retrouvaient la présence de VRS comme facteur prédictif d'un score de gravité plus élevé, d'une durée d'oxygénodépendance et d'hospitalisation plus importante (Marguet et al. 2009). Au contraire Papadopoulos et al ainsi que Ricart et al. mettaient en évidence le rhinovirus comme un facteur de sévérité (Papadopoulos et al. 2002; Ricart et al. 2013), les études suivantes ciblant les RV de type C : (Miller et al. 2009; Lee et al. 2012)

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'utilisation de la virologie respiratoire comme facteur prédictif de gravité et d'en évaluer l'évolution à J7, chez les patients de moins de 3 ans hospitalisés pour bronchiolite ou asthme du nourrisson.

2. PATIENTS ET METHODES :

Cette étude observationnelle prospective monocentrique a été effectuée du 2 novembre 2016 au 31 mars 2017 dans les services de pédiatrie du CHU de Rouen.

2.1. Patients :

Les critères d'inclusions étaient :

- Patient âgé de moins de 3 ans.
- Hospitalisation pour épisode respiratoire sifflant communautaire.
- Présentant des signes typiques de bronchiolite ou d'exacerbation d'asthme : gêne respiratoire, associée à des sibilants ou crépitants diffus à l'auscultation pulmonaire (HAS 2000).

Les critères de non inclusion étaient l'existence de comorbidités susceptibles d'aggraver l'infection respiratoire (bronchodysplasie pulmonaire, mucoviscidose, déficit immunitaire, bronchiolite oblitérante), une hospitalisation pour une autre cause que l'infection respiratoire (infection alors considérée comme nosocomiale), l'existence d'une image de foyer alvéolaire sur la radiographie de thorax associée à une prescription d'antibiothérapie (possible infection pulmonaire bactérienne).

2.2. Déroulement de l'étude :

Les enfants hospitalisés pour une pathologie respiratoire dans un des secteurs de pédiatrie du CHU de Rouen (secteur UHCD, hospitalisation conventionnelle, réanimation) pouvaient bénéficier d'une identification virale. Les données démographiques, cliniques et de gravité étaient recueillies (démographie, clinique, saturation en oxygène, oxygénothérapie, nécessité d'un support nutritionnel, score de PRAM pour les asthmes,

score de Wang pour les bronchiolites). Un suivi à 7 jours pour le devenir était réalisé après la sortie, avec un interrogatoire téléphonique réalisé auprès des parents. Le suivi à 7 jours consistait en un questionnaire téléphonique portant sur la persistance de signes respiratoires (toux, gêne respiratoire, sifflement respiratoire, fièvre), de difficultés alimentaires et sur le recours aux soins nécessaire depuis la sortie d'hospitalisation (consultation en ville ou aux urgences dans la semaine suivant la sortie d'hospitalisation, kinésithérapie respiratoire). Il était également demandé aux parents s'ils considéraient leur enfant comme « guéri », sur une échelle de 0 à 10.

2.3. Techniques d'identification virale :

L'identification des virus respiratoires était réalisée par des prélèvements effectués par écouvillonnage nasal ou aspiration nasopharyngée. Les échantillons étaient analysés par PCR multiplex (GenMark's Respiratory Viral Panel) qui permet la détection des VRS A et B, Métagneumovirus, paramyxovirus influenzae 1,2,3, et 4, Rhinovirus/entérovirus, Bocavirus, Adénovirus, Coronavirus OC43, 229 E, NL63, Influenza A H1, H3, 2009 H1N1, Influenza B. Cette technique d'identification ne permettait cependant pas de différencier les rhinovirus et les entérovirus.

En période épidémique, lorsque le nombre de VRS détecté dépassait 30% des échantillons, une technique de détection rapide du VRS était réalisée (Kit SofiaRSV FIA Quidel). Si celle-ci était négative la PCR multiplex était alors réalisée (période s'étendant du 9 décembre 2016 au 17 janvier 2017).

2.4. Analyses statistiques :

Les comparaisons de variables qualitatives ont été réalisées par un test du χ^2 , les variables quantitatives par un test de Student et la corrélation de deux variables quantitatives par le test non paramétrique de corrélation de Spearman (logiciel BiostaTGV et STHDA).

2.5. Critères de jugement :

L'objectif primaire était l'évaluation de la gravité du tableau respiratoire selon le type de virus. Le critère de jugement principal était le nombre de jours d'hospitalisation (en jours complet pour les hospitalisations conventionnelles et en heures pour les hospitalisations de courte durée).

Les critères secondaires étaient :

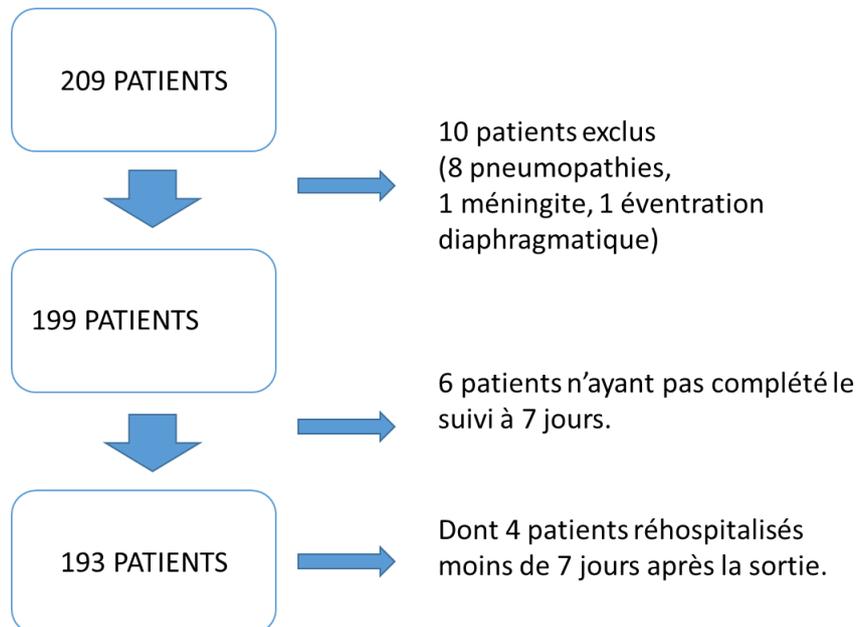
- la nécessité d'un soutien respiratoire (nombre de jours d'oxygénodépendance et nécessité d'un support ventilatoire type lunettes haut débit ou ventilation non invasive) –
- la nécessité d'un soutien alimentaire (hydratation intraveineuse ou sonde nasogastrique).

Cette étude a reçu l'autorisation du comité d'éthique de la recherche de la Société Française de Pédiatrie (CERSFP_2016_036_2_).

3. RESULTATS :

Entre novembre 2016 et mars 2017, 209 enfants ont été inclus. 10 ont été exclus. Le suivi à 7 jours a pu être réalisé pour 193 d'entre eux.

Figure 1, Flow-chart :



3.1. Caractéristiques de la population :

Celles-ci sont rapportées dans le tableau 1. Notre population de patients comprenait une majorité de patients hospitalisés pour un premier ou deuxième épisode sifflant (81,9% de bronchiolite et 18,1% d'exacerbation d'asthme). Il y avait une majorité de garçons avec un sex ratio à 1,64.

L'âge médian était de 3 mois au moment de l'hospitalisation (extrêmes : 0,3-27 mois).

Les patients asthmatiques étaient plus âgés que ceux hospitalisés pour une bronchiolite (9 mois en moyenne contre 2,5 mois, $p < 0,001$), et étaient plus souvent atopiques ($p < 0,001$). Les patients asthmatiques présentaient plus fréquemment une coinfection ($p = 0,01$). Un rhinovirus/entérovirus était plus fréquemment mis en évidence chez les patients asthmatiques (60% versus 27,8%, $p < 0,01$). Le VRS était plus souvent mis en

évidence lors d'un premier ou deuxième épisode respiratoire sifflant (69% versus 48,6%
p=0,02).

Tableau 1 : caractéristiques des 193 patients inclus dans l'étude et comparaison entre le groupe bronchiolite et asthme.

Antécédents	TOUS		ASTHME		BRONCHIO		p
Nombre	193		35	18,1%	158	81,9%	
Garçons	120	62,2%	31	88,6%	89	56,3%	<0,001
Age (mois)	3	[1,5-6]	9	[6,5-15,25]	2,5	[1,5-3]	<0,001
Hospitalisation en réa	10	5,2%	9	25,7%	1	0,6%	
Terme de naissance médian SA	39	[38-40]	39	[38-40]	39	[38-40]	0,17
Poids de naissance médian Kg	3,35	[2,96-3,65]	3,33	[3,02-3,62]	3,25	[2,95-3,67]	0,51
Atopie	18	9,3%	9	25,7%	9	5,7%	<0,001
Antécédents atopie	62	32,1%	14	40,0%	48	30,4%	0,27
Antécédents asthme	76	39,4%	21	60,0%	55	34,8%	0,006
Tabagisme passif	85	44,0%	19	54,3%	66	41,8%	0,18
Tabagisme mère grossesse	42	21,8%	10	28,6%	32	20,3%	0,28
Antécédents hospitalisation	38	19,7%	17	48,6%	21	13,3%	<0,001
Clinique							
Score WANG					5,5	+/-2,68	
Score de PRAM			3,47	+/-2,03			
Rhinite	159	82,38%	30	85,71%	129	81,65%	0,56
Fièvre	114	59,07%	23	65,71%	91	57,59%	0,38
Toux	176	91,19%	34	97,14%	142	89,87%	0,17
SpO2%	97	[96-99]	97	[94-98]	98	[96-99]	<0,001
Fréquence respiratoire(/min)	53	[44-60]	50	[42,75-60]	54,5	[45-60,5]	0,07
Crépitant	69	35,75%	8	22,86%	61	38,61%	0,08
Sibilant	128	66,32%	31	88,57%	97	61,39%	0,002
Ronchi	52	26,94%	10	28,57%	42	26,58%	0,81
Paraclinique							
Radio de thorax	177	91,71%	31	88,57%	146	92,41%	0,46
Foyer alvéolaire	10	5,18%	4	11,43%	6	3,80%	0,06
Atélectasie	19	9,84%	2	5,71%	17	10,76%	0,36
Syndrome bronchique	101	52,33%	20	57,14%	81	51,27%	0,53
Virus retrouvés							
Coinfections	59	30,6%	17	48,6%	42	26,6%	0,01
VRS	126	65,3%	17	48,6%	109	69,0%	0,02
VRS A	21	10,9%	3	8,6%	18	11,4%	NA
VRS B	61	31,6%	12	34,3%	49	31,0%	0,7
Rhinovirus/Entérovirus	65	33,7%	21	60%	44	27,8%	<0,001
Métapneumovirus	23	11,9%	6	17,1%	17	10,8%	NA
Adénovirus	10	5,2%	5	14,3%	5	3,2%	NA
Parainfluenzae 4	6	3,1%	2	5,7%	4	2,5%	NA
Parainfluenzae 3	4	2,1%	0	0,0%	4	2,5%	NA
Coronavirus 229A	8	4,1%	1	2,9%	7	4,4%	NA
Bocavirus	7	3,6%	4	11,4%	3	1,9%	NA
Coronavirus oc43	3	1,6%	1	2,9%	2	1,3%	NA
Coronavirus NL63	3	1,6%	0	0,0%	3	1,9%	NA

Les résultats sont exprimés en nombre (%), ou médiane [IQ25-IQ75]

3.2. Gravité de l'épisode

3.2.1. Durée d'hospitalisation :

La durée d'hospitalisation moyenne était de 5,03 jours. Les différentes durées d'hospitalisation selon le type de virus mis en évidence sont détaillées dans le tableau 2. Il n'y avait pas de différence concernant la durée d'hospitalisation entre les patients porteurs de VRS et ceux porteur d'autres virus ($p=0,28$).

Tableau 2 : durée d'hospitalisation en fonction du type de virus.

Virus	Jours hospitalisation		virus seul	Jours hospitalisation		p
	moyenne	σ		moyenne	σ	
VRS n=123	5,22	+/-3,28	n=38	5,40	+/-2,84	VRS/non VRS 0,33
VRS A n=20	5,80	+/-2,84	n=9	6,73	+/-2,34	VRS seul/autres virus 0,28
VRS B n=59	5,21	+/-2,89	n=29	4,90	+/-3,10	
hRV/EV n=64	5,13	+/-3,4	n=44	4,65	+/-3,25	hRV/VRSseul 0,57
Adenovirus n=10	3,83	+/-4,07				hRV/autres virus 0,77
PI4 n=5	5,00	+/-5,09				
PI3 n=4	4,75	+/-2,63				
CoVO 229A n=8	5,01	+/-4,13				
hMPV n=23	4,27	+/-2,98	n=15	3,93	+/-3,28	
Bocavirusn=7	4,59	+/-3,01				
coVo oc43 n=3	3,69	+/-3,17				
CoV NL63 n=3	4,33	+/-2,52				
COINFECTIONS						
coinfection n=57	5,17	+/-3				0.69
non coinfecté n=87	4,85	+/-3,83				

Les résultats sont exprimés en moyenne+/-écart type. VRS = virus respiratoire syncytial, hRV= human rhinovirus, hMPV= human metapneumovirus, CoV= coronavirus

La durée d'hospitalisation n'était pas différente selon que les patients présentaient ou non une coinfection par plusieurs virus respiratoires (5,17 jours en moyenne contre 4,85, $p=0,69$).

La durée d'hospitalisation était corrélée à la durée d'oxygénothérapie ($Rho=0,60$, $p<0,001$). Elle n'était pas corrélée avec le terme ($rho=-0.09$, $p=0.19$) ou le poids de naissance ($rho =-0.02$, $p=0.72$) ou l'âge ($rho =-0,1$ $p=0,14$). Il n'y avait pas non plus de différence concernant la durée d'hospitalisation en fonction de l'exposition passive au tabac in utéro, ou après la naissance.

Tableau 3 : caractéristiques des patients et durée d'hospitalisation

	Durée d'hospitalisation		P	Coeficient de corrélation de Spearman
	moyenne	écart type		
Garçon	4,96	+/-3,52	0,71	
Filles	5,14	+/-3,23		
Antécédents atopie	4,71	+/-3,33	0,54	
Pas d'antécédent d'atopie	5,02	+/-3,35		
Antécédents asthme	5,06	+/-3,81	0,67	
Pas d'antécédents d'asthme	4,83	+/-2,99		
Tabagisme passif	5,17	+/-3,64	0,38	
Pas de tabagisme passif	4,72	+/-3,04		
Tabagisme mère grossesse	4,49	+/-3,05	0,44	
Pas de tabagisme maternel	4,91	+/-3,28		
Age			0,14	rho : -0,1
Terme de naissance médian			0,19	rho : -0,09
Poids de naissance médian			0,72	rho : -0,02
O2			<0,001	rho : 0,60
Score de Wang			0,02	rho : 0,19
Score de PRAM			0,96	rho : 0,009

3.2.2. Les scores de gravité :

Ils ont été cotés à l'admission (tableau 1) le score de Wang (utilisé pour les bronchiolites) était corrélé avec la durée d'hospitalisation ($rho=0,19$, $p=0,02$). Le score de PRAM, que nous avons utilisé pour les asthmatiques, n'était pas corrélé avec la durée d'hospitalisation ($rho = 0.009$, $p=0.96$, sous réserve du faible effectif d'asthmatique dans notre population).

3.2.3. Coinfections :

Parmi les patients ayant eu un virus détecté par PCR multiplex (n= 142), 42% des patients présentaient une coinfection et 58% un seul virus mis en évidence.

Tableau 4 : caractéristiques des patients selon la présence d'un ou plusieurs virus.

	Coinfection		Virus seul		p
Nombre	59	42%	83	58%	
Garçons	38	64,41%	54	65,06%	0,93
Age médian	4	[3-7,25]	2,5	[1,5-6,75]	0,56
Hospitalisation en réa	2	3,39%	3	3,61%	
Terme de naissance médian	39	[38-40]	39	[38-40]	0,8
Poids de naissance médian	3,35	[3,01;3,60]	3,24	[2,93-3,66]	0,48
Atopie	8	13,56%	9	10,84%	0,62
Antécédents atopie	13	22,03%	33	39,76%	0,02
Antécédents asthme	17	28,81%	40	48,19%	0,02
Tabagisme passif	26	44,07%	38	45,78%	0,84
Tabagisme mère grossesse	12	20,34%	20	24,10%	0,59
Antécédents hospitalisation	16	27,12%	17	20,48%	0,36
Clinique					
Score WANG	3,35	[3,01-3,60]	5	[4-7]	0,5
Score de PRAM	2	[2-3]	4	[3-6]	
Rhinite	46	77,97%	67	80,72%	0,69
Fièvre	38	64,41%	49	59,04%	0,52
Toux	55	93,22%	74	89,16%	0,51
SpO2%	97,5	[96-98,75]	97	[96-99]	0,49
Fréquence respiratoire	50	[44,25-62]	54	[44-60]	0,63
Crépitants	15	25,42%	28	33,73%	0,29
Sibilants	44	74,58%	54	65,06%	0,23
Ronchi	15	25,42%	25	30,12%	0,54
Paraclinique					
Radio de thorax	53	89,83%	72	86,75%	0,58
Foyer alveolaire	5	8,47%	3	3,61%	
Atélectasie	5	8,47%	7	8,43%	
Syndrome bronchique	28	47,46%	45	54,22%	0,43

Les résultats sont exprimés en pourcentage, médiane et interquartile.

3.2.4. Réhospitalisation : (n=4)

Dans les 7 jours suivant la sortie d'hospitalisation 4 patients ont nécessité une réhospitalisation. Parmi ces patients, 3 patients étaient porteurs d'un VRS (un VRS B, un coportage VRS A/ VRS B, un VRS détecté par un test rapide) et un patient porteur d'un rhinovirus/entérovirus. Parmi les patients réhospitalisés, deux ont été hospitalisés pour gastro entérite aiguë et deux pour détresse respiratoire.

3.2.5. Nécessité d'un soutien respiratoire.

3.2.5.1. Oxygénothérapie :

En comparant les patients porteurs du VRS de façon isolée et ceux porteurs du Rhinovirus/entérovirus de façon isolée, on constate que les premiers avaient plus fréquemment besoin d'un support ventilatoire au cours de leurs hospitalisation. En effet 70% des patients VRS nécessitaient une oxygénothérapie contre 35% des patients porteurs du rhinovirus/entérovirus ($p = 0.009$).

La durée moyenne d'oxygénothérapie était de 1,7 jours. Il n'y avait pas de différence significative entre la durée d'oxygénothérapie chez les patients porteurs de VRS et ceux porteurs d'un autre virus ($p = 0,6$).

Tableau 5 : Caractéristiques des patients nécessitant une oxygénothérapie.

	Sans oxygénothérapie		Oxygénothérapie		p
Asthme du nourrisson	16	17,4%	18	16,5%	0,58
Garçons	59	64,1%	57	0,61290323	0,87
Age médian	2,5	[1,5;4]	3,5	[2;6]	0,19
Terme de naissance médian	39	[38;40]	39	[38;40]	0,44
Atopie	7	7,6%	11	11,3%	0,27
Antécédents d'atopie	32	34,8%	30	30,9%	0,95
Antécédents d'asthme	35	38,0%	38	39,2%	0,46
Tabagisme passif	38	41,3%	45	46,4%	0,18
Tabac grossesse	20	21,7%	21	21,6%	0,71
Antécédents d'hospitalisation	12	13,0%	25	25,8%	0,01
Total :	92	48.7%	97	51.3%	

Les résultats sont exprimés en nombre, moyenne, médiane et interquartile.

Tableau 6 : Nombre de jours d'oxygénothérapie

Virus	Jour O2	Ecart type	Seul	jour O2	Ecart type
rhinovirus (n=64)	1,88	+/-3,00	hRV (n=38)	1,9	+/-4,06
VRS (n=123)	2,06	+/-2,34	VRS (n=40)	2,3	+/-2,23
VRS A (n=20)	2,45	+/-2,37			
VRS B (n=59)	1,92	+/-2,31			
Metapneumovirus (n=23)	1,37	+/-1,83	hMPV seul (n=15)	1,17	+/-1,83
Autres virus (n=13)	1,38	+/-1,98			

Résultats exprimés en moyenne et écart type.

3.2.5.2. Recours à une ventilation non invasive :

Sur l'ensemble des patients, 14 ont nécessité un support ventilatoire par ventilation non invasive (Lunettes haut débit ou CPAP) et aucun par ventilation invasive.

Le portage de VRS n'était pas associé de façon significative avec la nécessité de ventilation non invasive.

Tableau 7 : recours à une ventilation non invasive (en nombre de patient)

virus	Patients avec CPAP/Inhd n=	Khi deux
Rhinovirus/entérovirus	5	
VRS	8	p=0,5
Métapneumovirus	1	
Total	14	

3.2.6. Nécessité d'un transfert en réanimation :

Dix patients ont nécessité un transfert en réanimation pédiatrique. Sur ces 10 patients 3 étaient porteurs d'un VRS détecté par un test rapide, 2 d'un VRS B, un d'un VRS B, un d'un métapneumovirus, 2 d'une coinfection (Rhinovirus/adénovirus et Rhinovirus/bocavirus) et un patient n'avait pas de virus identifié.

Aucun patient n'a nécessité de ventilation mécanique et d'intubation.

Tableau 8 : caractéristiques des patients hospitalisés en réanimation

	n
Hospitalisation en réanimation	10
VRS +	6
Dont VRS A	1
Dont VRS B	2
Dont VRS rapide +	3
Metapneumovirus	1
Coinfection	2
Pas de virus identifié	1
Caractéristiques des patients hospitalisés en réanimation	
Asthme du nourrisson	1
Garçons	5
Age médian	2,75 [1,25-3,4]
Terme de naissance médian	39 [38,2-40,7]
Atopie	1
Antécédents d'atopie	4
Antécédents d'asthme	7
Tabagisme passif	6
Tabac grossesse	2
Antécédents d'hospitalisation	2

3.2.7. Nécessité d'un soutien alimentaire :

Les patients porteurs du VRS de façon isolée ou en coinfection avaient plus fréquemment besoin d'un support alimentaire par sonde nasogastrique au cours de leurs hospitalisation. En effet 50% des patients « VRS seuls » nécessitaient une sonde nasogastrique contre 20% des patients porteurs du rhinovirus/entérovirus ($p < 0.001$), et 47.1% des patients VRS+ nécessitaient une sonde nasogastrique contre 22.8% des patients VRS-.

Tableau 9 : Caractéristiques des patients ayant nécessité un soutien alimentaire

	SNG		Pas de SNG		p
Asthme du nourrisson	3	4,1%	31	26,7%	<0,001
Garçons	44	60,3%	75	64,7%	0,54
Age médian	2,5	[1,5-3,5]	3,5	[1,9;8,1]	<0,001
Terme de naissance médian	39	[38-40]	39	[38;40]	0,92
Atopie	4	5,5%	14	12,1%	0,13
Antécédents d'atopie	19	26,0%	43	37,1%	0,11
Antécédents d'asthme	26	35,6%	47	40,5%	0,5
Tabagisme passif	34	46,6%	49	42,2%	0,55
Tabac grossesse	15	20,5%	26	22,4%	0,76
Antécédents d'hospitalisation	8	11,0%	29	25,0%	0,02
Total	73		116	100,0%	

Les résultats sont exprimés en nombre, pourcentage, médiane et interquartile.

37,8% des patients (n=73) ont reçu un soutien alimentaire, soit sur sonde nasogastrique soit par hydratation intraveineuse. Il n'y avait pas de différence concernant la durée d'alimentation entérale sur sonde nasogastrique selon que le patient était porteur ou non du VRS (p=0,6).

Tableau 10 : durée du soutien par sonde nasogastrique (en moyenne et écart type)

Virus	Jours SNG		Seul	Jours SNG			P
	moyenne	écart type		moyenne	Ecart type		
Rhinovirus/hEV n=47	1,02	+/-2,68	Hrv seul n=4	1,30	+/-4,05	hRV/VRS seul	0,6
VRS n=58	1,47	+/-2,26	VRS seul N=20	1,70	+/-2,19	VRS seul/autres	0,6
VRS A n=10	1,90	+/-2,38					
VRS B n=26	2,27	+/-1,98					
Metapneumovirus n=6	1,04	+/-2,46	hMPV seul n=5	1,53	+/-2,95		
Autres virus n=4	1,46	+/-2,50					

42,2 % (n=84) des patients étaient hospitalisés sans nécessité d'un soutien respiratoire et que 33,3% (n=63) ne recevaient ni soutien respiratoire, ni soutien alimentaire au cours de leur hospitalisation.

Les patients porteurs de VRS étaient 71.5% à avoir besoin d'un soutien respiratoire ou ventilatoire au cours de l'hospitalisation, versus 54,5% des patients porteurs d'autres virus (p=0,023).

Tableau 11 : caractéristiques des patients et nécessité d'un support (oxygène ou sonde nasogastrique)

	Un support		Deux supports		Aucun support	
Asthme du nourrisson	15	44,1%	3	8,8%	16	47,1%
Garçons	52	43,7%	26	21,8%	41	34,5%
Age médian	3	[2;6,8]	2,5	[1,5;4]	3	[1,5;6]
Terme de naissance médian	39	[38-40]	39	[38-40]	39	[38;40]
Atopie	11	61,1%	2	11,1%	5	27,8%
Antécédents d'atopie	27	43,5%	11	17,7%	24	38,7%
Antécédents d'asthme	30	41,1%	17	23,3%	26	35,6%
Tabagisme passif	35	42,2%	22	26,5%	26	31,3%
Tabac grossesse	18	43,9%	9	22,0%	14	34,1%
Antécédents d'hospitalisation	23	62,2%	5	13,5%	9	24,3%
VRS+	50	40,7%	38	30,9%	35	28,5%
VRS-	28	42,4%	8	12,1%	30	45,5%
Rhinovirus seul	7	35,0%	2	10,0%	11	55,0%
Total	78	41.2%	46	24.3%	65	

3.3. Traitements prescrits en sortie d'hospitalisation

La très grande majorité des patients recevaient une ordonnance de sortie comprenant du matériel pour désobstructions nasopharyngées (96,4% des patients) et de la kinésithérapie respiratoire (88,6% des patients).

Près de la moitié des patients recevaient une ordonnance pour des β 2 mimétiques de courte durée d'action (47,2% des patients).

Tableau 12 : Traitement de sortie des patients

Traitements de sortie	% des patients
Kiné	88,60%
DRP	96,37%
β 2 chambre inhalation	47,15%
β 2 nébulisation	11,40%
Antibiotique	15,54%
Corticoïdes chambre inhalation	19,17%
Corticoïdes nébulisation	9,33%
Corticoïdes Per os	10,36%
Antipyrétiques	43,01%

Parmi les patients hospitalisés pour un premier ou deuxième épisode de bronchiolite 47,5% (n=75) des patients sortaient d'hospitalisation avec une prescription de β 2mimétiques de courte durée d'action en nébulisation ou en spray, 14% (n=23) avec des corticostéroïdes inhalés en spray ou en nébulisation et 4,4% (n=7) avec des corticoïdes per os.

3.4. Suivi à 7 jours.

Symptômes :

Tableau 13 : Symptômes à 7 jours après la sortie d'hospitalisation.

	Total	VRS	Autres virus	p
Toux	88 (57,5%)	49 (49%)	39(73,6%)	0,003
Sifflement	33 (21,7%)	18 (18,2%)	15 (28,3%)	0,15
Gêne respiratoire	34 (22,5%)	18 (18,4%)	16 (30,2%)	0,096
Fièvre				
Guérison>7,5	95 (65,6%)	71 (74,7%)	28 (56%)	0,02
Alimentation>7,5	127 (87,6%)	84 (86,6%)	43 (82,7%)	0,52
Nombre de séance de kiné (moy±σ)	3,4 +/-2,36	3,6 +/-2,39	3,08 +/-2,32	0,19
Consultation depuis la sortie	85 (46,2%)	56 (46,7)	29 (45,3)	0,86

A 7 jours de la sortie d'hospitalisation 57,5% des parents décrivaient la persistance d'une toux, 21,7% celle d'un sifflement respiratoire et 22,5% d'une gêne respiratoire. La persistance d'une toux était plus fréquemment décrite chez les enfants non porteurs du VRS (73.6%) versus ceux porteurs de VRS (49%), (p=0,003). Il n'y avait pas de différence significative selon le type de virus concernant la présence d'un sifflement ou d'une gêne respiratoire à 7 jours de la sortie d'hospitalisation.

Interrogé sur le degré de guérison de leur enfant (échelle entre 0 et 10) 95,6% des parents cotaient une guérison >7,5. Cette « guérison » était plus fréquemment décrite chez les enfants porteurs de VRS (74,7% contre 56% p=0,02).

Figure 2 : Répartition des patients en fonction du « degré de guérison »

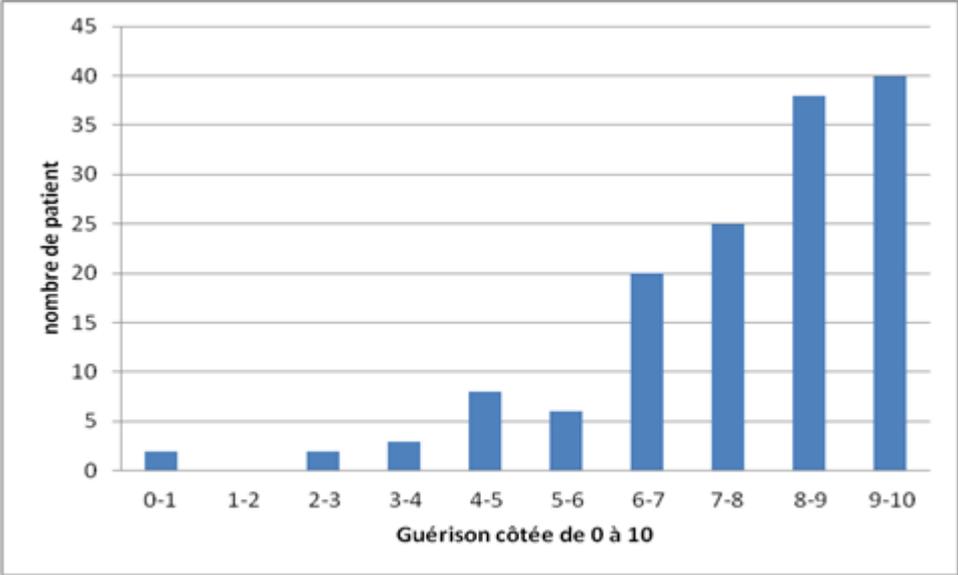


Figure 3 : Répartition des « degrés de guérison » en fonction de la présence de VRS ou non

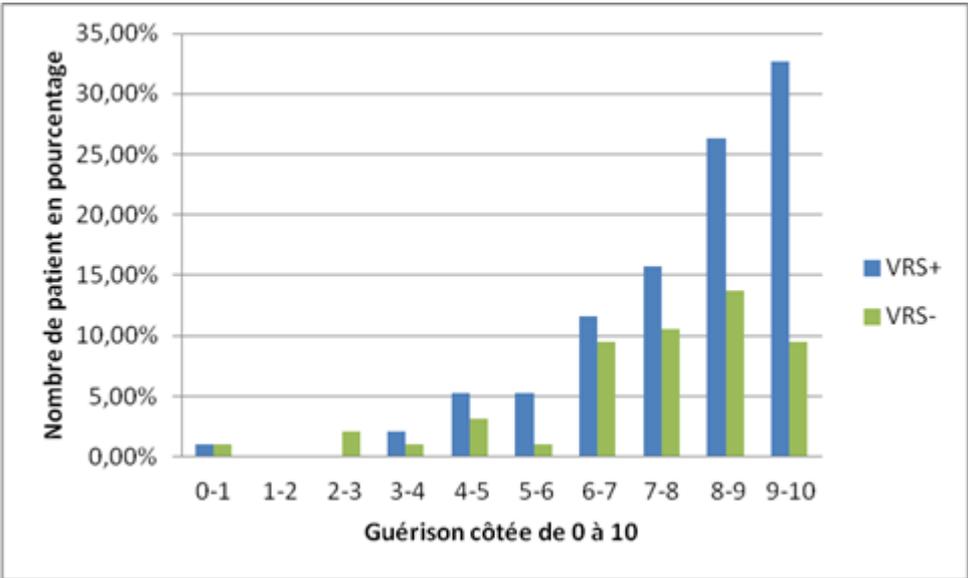


Tableau 14 : Caractéristiques des patients et taux de guérison.

	Guéri		Non Guéri		p
Asthme du nourrisson	6	26,09%	17	73,91%	0,35
Garçons	35	37,63%	58	62,37%	0,29
Age médian	2,25	[1,45]	3	[1,5;5,7]	0,52
Atopie	4	28,57%	10	71,43%	NA
Antécédents d'atopie	14	28,57%	35	71,43%	0,29
Antécédents d'asthme	17	29,31%	41	70,69%	0,29
Tabagisme passif	25	36,23%	44	63,77%	0,67
Tabac grossesse	11	35,48%	20	64,52%	0,89
Antécédents d'hospitalisation	4	12,90%	27	87,10%	0,005
VRS+	42	42,42%	57	57,58%	0,004
VRS-	10	19,23%	42	80,8%	0,004
Total	52	34,4%	99	65,6%	

Consultations :

A 7 jours de la sortie, 46.2% des enfants avaient consulté de nouveau un médecin depuis la sortie d'hospitalisation. Un médecin généraliste pour 33.7% des enfants, un pédiatre pour 7.6% des enfants et 3.8% avaient consulté aux urgences pédiatriques.

Retentissement sur la vie professionnelle.

Au cours de l'hospitalisation : 65,6% des parents (n=132) avaient dû suspendre leur activité professionnelle. Dans 11,9% des cas (n=24) avec un arrêt de travail délivré par un médecin, 11,4% (n=23) avaient recours à des « congés annuels », 18,9% des patients il s'agissait d'un « congé sans solde », et enfin 23,4% des parents (n=47) utilisaient des « journées enfant malades ».

Le nombre médian de séances de kinésithérapie respiratoire après la sortie d'hospitalisation était de 3 (IIQ 25;75 = [2 ;5]). Parmi les parents interrogés, 77,5% décrivaient une amélioration suite aux séances de kinésithérapie respiratoire. Il était

ensuite demandé lors de l'entretien téléphonique, de coter l'amélioration clinique ressentie après une séance de kinésithérapie respiratoire entre 0 et 10 (0 pas d'amélioration et 10 une amélioration totale) : la médiane était de 7 (IIQ 25;75 = [3,62 ;8]).

4. Discussion :

Dans notre étude, la PCR multiplex permettait de mettre en évidence un portage viral chez la très grande majorité des enfants. Le VRS restait le virus le plus souvent mis en évidence, avec une prédominance chez les enfants hospitalisés pour un premier ou deuxième épisode respiratoire sifflant. Le rhinovirus/entérovirus arrivait en seconde position avec au contraire une prédominance chez les enfants asthmatiques connus.

La durée de séjour n'était pas influencée par le type de portage viral. Le seul critère associé de façon significative à la durée d'hospitalisation était le score de gravité (score de Wang) en début d'hospitalisation.

4.1. Gravité d'un épisode : durée d'hospitalisation et virus

En prenant la durée de séjour comme critère de jugement, nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant la gravité de l'épisode respiratoire selon de type de virus. Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les types de virus concernant le nombre de jours d'oxygénothérapie ou de soutien alimentaire. Cependant le VRS était l'étiologie qui nécessitait le plus de recours à au moins un des deux soins de supports étudiées (oxygénothérapie et alimentation entérale), ainsi on peut se demander si ces hospitalisations n'étaient pas évitables. L'analyse des résultats montre qu'un enfant porteur de VRS à 3 risques sur 4 d'avoir un soin de support (oxygène ou alimentation entérale). Ainsi la décision d'hospitalisation apparaît d'autant plus justifiée que le patient est VRS+. A l'inverse une décision d'hospitalisation sans VRS n'a pas la même valeur pronostique et s'il n'existe pas de critères « vitaux », l'hospitalisation peut être retardée et l'enfant surveillée en hospitalisation de courte durée.

Le nombre de patients inclus (n=193) peut avoir limité la puissance de l'étude sur ce point. De plus ces résultats sont susceptibles d'avoir été biaisés par plusieurs éléments : tout d'abord, on peut envisager que le résultat de l'analyse virologique – transmis au praticien - ait eu une influence sur la décision de prolonger une hospitalisation ou non. De plus, pour chaque virus mis en évidence deux facteurs peuvent avoir des conséquences sur l'action du virus :

- La charge virale, qui peut être détectée par PCR quantitative, et serait liée avec la probabilité de développer des symptômes suite à une infection virale (DeVincenzo et al. 2010).
- L'existence au sein de chaque virus de plusieurs sérotypes. Le VRS par exemple est divisé en deux groupes : Les VRS A et B, chacun divisés en sous-groupes, ils comprennent 10 génotypes pour le groupes A et 13 génotypes pour le groupe B(Jartti et Gern 2017). Ces génotypes pourraient être liés à des facteurs de virulence différents(Hotard et al. 2015). De même façon il existe pour les rhinovirus plus de 100 sérotypes distincts (Jensen et al. 2015), qui pourrait avoir des probabilités différentes d'induire un tableau respiratoire parlant cliniquement (notamment les phénotypes C et A seraient plus sévères) (Lee et al. 2012)

Les résultats de notre étude sont en accord avec l'étude espagnole de 2010 de Calvo et al. qui ne trouvait également pas de différence concernant la durée de séjour selon l'infection par VRS, HRV ou HboV, avec des durées de séjour comparable à celles de notre étude (5,0+/-2,3 jours pour le VRS, 4,3+/-2,4 jours pour le rhinovirus et 5,6 +/-2,1 jour pour le HboV). En revanche les patients porteurs de rhinovirus seul nécessitaient moins souvent une oxygénothérapie (Calvo et al. 2010).

Dans une précédente étude réalisée dans la région Marguet et al. retrouvaient la présence de VRS comme étant associée à un score de gravité plus élevé, une durée d'oxygénodépendance et d'hospitalisation plus importante. La durée d'hospitalisation médiane était de 3 [3-4.7] jours pour le rhinovirus et de 6 [5-8] jours pour le rhinovirus. (Marguet et al. 2009)

Au contraire Bamberger et al. retrouvaient des scores de gravité plus élevés à l'admission, chez les patients porteurs du VRS, seul ou en association. Une durée de séjour plus importante était également retrouvée chez les patients porteurs du VRS seul (Bamberger et al. 2012).

Mansbach et al. retrouvaient également une probabilité de séjour de plus de 3 jours plus faible chez les patients présentant un HRV seul ou en association avec un virus autre que le VRS (Mansbach et al. 2012).

Ricart et al, dans une étude de 2013 portant sur 410 enfants hospitalisés pour bronchiolite, retrouvaient le rhinovirus comme facteur de sévérité en analyse univariée, mais ne retrouvaient pas ce résultat en analyse multivariée, où seuls les critères cliniques étaient prédictifs d'une sévérité accrue (prématurité, bronchodysplasie, cardiopathie congénitale, prématurité, présence de fièvre) (Ricart et al. 2013).

Le part que joue les différents virus dans la sévérité d'un épisode respiratoire sifflants, est d'autant plus difficile à mettre en évidence que la gravité d'un épisode respiratoire semble être liée à de nombreux facteurs extérieurs au virus. Si les prédispositions liées au jeune âge ou à un terrain pathologique prédisposant (cardiopathie, bronchodysplasie, mucoviscidose) sont identifiés (Meissner 2016), de nombreux facteurs individuels semblent émerger au fil des avancées biomédicales. Des facteurs génétiques individuels jouent un rôle dans la susceptibilité aux infections virales

respiratoires. Il a notamment été montré que le polymorphisme de gènes impliqués dans le système immunitaire et dans l'épithélium respiratoire avaient une importance dans la sévérité d'infection à VRS (Jensen et al. 2015; Hasegawa et al. 2016). De la même façon des études se sont intéressées au transcriptome (étude des transcrit d'ARN), dans le sang ou dans les voies aériennes supérieures. La surexpression des certains ARN impliqués dans la production d'interférons a été mise en évidence chez des patients atteints d'infection sévère à VRS, comparée à des sujets sains, ou atteints d'infection à VRS non sévère. Le microbiome respiratoire, c'est-à-dire la colonisation des voies aériennes par des microbes saprophytes, y compris bactéries pourraient également avoir une influence sur les symptômes respiratoires. (Hasegawa et al. 2016). A titre d'exemple, la présence de certaine bactéries comme *Moraxella Catarrhalis* et *Streptococcus Pneumoniae* en association avec le rhinovirus contribuerait ainsi à une infection plus sévère (Kloepfer et al. 2014)

Enfin l'environnement influence également les infections respiratoires basses, que ce soit via la présence d'allergène ou l'exposition à des toxiques (tabac, polluants) par exemple Merianos et al retrouvait une probabilité plus importante d'être hospitalisé chez les enfants pris en charge aux urgences pédiatriques si ils était soumis à un tabagisme passif. Ces enfants avaient également une probabilité plus importante de recevoir un traitement a type de corticoïdes où de bénéficier d'une radiographie thoracique. (Jartti et Gern 2017; Merianos et al. 2017).

4.2. Coinfections :

Nous n'avons pas retrouvé d'associations entre coinfections et sévérité de l'épisode respiratoire.

Une revue de la littérature en 2014, conduite par Goka et al, incluant 19 études, concluait à l'absence de preuve suffisante pour se prononcer sur le lien entre la sévérité d'un épisode et la présence d'une coinfection sur les examens (Goka et al. 2014).

Ces résultats posent la question de l'utilisation du terme coinfection, car si parfois les deux virus mis en évidence dans les aspirations nasopharyngées peuvent avoir tous les deux un rôle pathogène conjoint, il s'agit parfois d'un simple « co-portage » ou un virus est responsable de l'épisode en cours, et l'autre un simple témoin d'un portage asymptomatique ou d'une infection déjà guérie. La durée du portage nasopharyngé n'est pas la même selon les virus. A titre d'exemple le VRS est mis en évidence entre 6 et 9 jours après le début de l'infection, tandis que le rhinovirus peut être retrouvé pendant 4 à 5 semaines (Jartti et al. 2004; Takeyama et al. 2016). Récemment, Deschildre et al ont cependant montré qu'il s'agissait souvent de réinfections (Engelmann et al. 2013). Ce point est en accord avec la notion de terrain et de l'immunité innée.

4.3. Durée des symptômes :

Dans notre cohorte, plus de la moitié des parents décrivaient la persistance de symptômes respiratoire à 7 jours de la sortie d'hospitalisation. L'interrogatoire téléphonique n'était pas complété par un examen médical. Cette cotation de la persistance des symptômes est donc soumise à la subjectivité des parents. Le symptôme

le plus fréquemment décrit à 7 jours de la sortie d'hospitalisation était la toux, puis la gêne respiratoire et enfin les sifflements expiratoires audibles.

Il existe peu de littérature concernant le devenir à court et moyen terme des enfants atteints de bronchiolite, notamment concernant les virus autres que le VRS. Dans une revue de la littérature de 2013 Thompson et al estimait la durée moyenne des symptômes des enfants atteints de bronchiolite entre 8 à 15 jours, et 90% des enfants ne présentaient plus de symptômes après 21 jours d'évolution (Thompson et al. 2013). Une autre étude de 2005, conduite auprès d'enfants de moins d'un an consultant aux urgences pédiatriques pour un premier épisode de bronchiolite estimait que 25% des enfants restaient symptomatiques après 21 jours d'évolution. Parmi les facteurs associés à la durée d'évolution des symptômes seuls les antécédents d'eczéma étaient associés à une durée d'évolution proche de la significativité. (Petruzella et Gorelick 2010). Une autre étude conduite en médecine ambulatoire, incluant des enfants âgés de 2 à 23 mois atteint de bronchiolites retrouvait des résultats superposables, avec 18% des enfants symptomatiques après 21 jours et 9% après 28 jours. La durée d'évolution des symptômes n'était associée ni à l'âge, ni au sexe, ni au poids ni à la fréquence respiratoire (Swingler et al. 2000).

Dans notre cohorte, il existait une différence significative de durée des symptômes entre les différents virus puisque la persistance des symptômes après 7 jours était moins souvent décrite chez les patients porteurs de VRS que chez ceux porteurs d'autres virus. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la durée du portage nasopharyngée du VRS est plus courte que celle d'autres virus, notamment du rhinovirus.

De nombreuses études ont étudiées le devenir au long terme des enfants atteint de bronchiolite sévère, notamment concernant la relation entre épisodes respiratoire viral sifflant et asthme. Des études longitudinales ont montré un surrisque d'asthme en cas de

wheezing lié au Rhinovirus dans l'enfance (Kotaniemi-Syrjänen et al. 2003; Jackson et al. 2008; Jartti et Gern 2017). La relation entre épisodes sifflant causés par le VRS et développement d'un asthme dans l'enfance a également été démontrée. (Stein et al. 1999; Henderson et al. 2005; Ruotsalainen et al. 2013).

Ce lien est d'ailleurs plus fort pour le rhinovirus, car le fait de présenter une bronchiolite à rhinovirus dans l'enfance augmente plus le risque de développer un asthme que le fait de présenter une bronchiolite à VRS.

SI l'association entre VRS/hRV et asthme est bien démontrée, le lien de causalité est plus difficile à mettre en évidence. On ignore en effet si cette association est causée par un rôle direct du virus dans le développement de lésions pulmonaires qui prédisposeraient à l'asthme ou si au contraire le terrain prédisposant à l'asthme (essentiellement atopie) est antérieur à l'épisode viral (Jartti et Gern 2017).

4.4. Le virus de la grippe.

Dans notre étude nous ne retrouvions aucun patient porteur du virus de la grippe, ce qui est étonnant puisque l'étude a été réalisée dans une période incluant l'épidémie de grippe (de mi-décembre à mi-février au cours de l'année 2016-2017) (INVS 2017). D'autres études semblables mettent en évidence ce virus dans les aspirations nasopharyngées de patients hospitalisés pour bronchiolite ou infection respiratoire. Cependant il s'agit d'une faible proportion de patient (Stempel et al. 2009; Laurent et al. 2012; Hasegawa et al. 2014; Calvo et al. 2015; Finianos et al. 2016). Cette différence pourrait être en lien avec la sélection de nos patients, à savoir uniquement des épisodes respiratoires sifflants, une population jeune, mais également la non inclusion de patients suspects de foyer pulmonaire bactérien. En effet la principale complication pulmonaire de la grippe est la surinfection pulmonaire, soit bactérienne due à une surinfection, ou virale par un

mécanisme pathogène direct du virus (Cox et Subbarao 1999). La responsabilité du virus de la grippe dans les épisodes sifflants est donc peu claire : ce virus cause-t-il directement des bronchiolites, ou seulement des foyers pulmonaires ?

4.5. Utilité de la PCR multiplex

La PCR multiplex permet une détection rapide et fiable des virus respiratoires.

Cependant il existe des limites à son utilisation en pratique quotidienne, notamment quant à la possibilité de prédire la sévérité d'un épisode respiratoire sifflant. Si la plupart des études vont dans le sens d'une sévérité plus importante pour le VRS, cette différence de sévérité ne semble pour le moment pas assez pertinente pour prédire la nécessité d'une hospitalisation. Par contre elle apparaît comme une aide à la décision d'une hospitalisation lorsque la question se pose.

Dans le cadre de la gestion des lits, cet outil est pertinent pour le regroupement de patient en chambre double, permettant de limiter la transmission virale nosocomiale en s'assurant que les patients regroupés sont porteurs du même virus respiratoire.

Du point de vue de la science fondamentale, la caractérisation des virus semble être importante, à la lumière du développement de nouvelles thérapeutiques antivirales.

4.6. Traitement

Traitements « symptomatiques » :

Concernant les bronchiolites, la prise en charge médicamenteuse par β 2-mimétiques, corticoïdes inhalés ou per os et antibiotiques n'est pas recommandée. Le traitement repose sur la prise en charge de la détresse respiratoire : désobstruction nasopharyngée, oxygénothérapie en cas de désaturation et réhydratation (HAS 2000;

NICE Quality Standard 2016) . Pourtant dans notre étude près de la moitié des bronchiolites sortaient d'hospitalisation avec un traitement par bronchodilatateurs et 14% avec des corticostéroïdes inhalés.

La majorité des patients se voyait prescrire de la kinésithérapie respiratoire. L'utilisation de ces techniques de désobstruction par kinésithérapie respiratoire dans les épisodes respiratoires sifflants est controversée. Elle est recommandée par la HAS (recommandation d'expert de grade C), mais n'est pas recommandée dans les pays Anglo-saxon (HAS 2000; NICE Quality Standard 2016). En effet il n'existe pas à ce jour d'études ayant fait la preuve de son efficacité, la diversité des techniques de kinésithérapie respiratoire rendant difficile l'évaluation de son efficacité (Sterling et al. 2015).

Par contre dans notre étude les parents avaient un bon ressenti des séances de kinésithérapie (amélioration évaluée à 7/10), posant la question d'une amélioration du confort.

Les techniques de ventilation non invasive, incluant les lunettes à haut débit et la pression expiratoire positive continue, se sont développées dans la prise en charge de la bronchiolite depuis quelques années. Il n'existe pourtant pas de preuves claires de leur efficacité.

Traitements antiviraux :

Pour le moment la cible de ces traitements en développement est le VRS, du fait de sa très grande fréquence. Actuellement il existe deux thérapeutiques commercialisées ciblant le VRS.

Le palivizumab, un anticorps humanisé dirigé contre le VRS est administré par voie IM de façon mensuelle. Il s'agit d'un traitement préventif qui a montré son efficacité pour

réduire les hospitalisations liées au VRS chez des enfants « à risque ». Compte-tenu de son coût élevé et de son administration invasive, il est actuellement indiqué seulement chez les enfants avec un terrain prédisposant : « enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risques particuliers du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygène-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale, enfant de moins de deux ans atteints de bronchodysplasie ou de cardiopathie congénitale » (HAS 2007).

La ribavirine est un analogue de la guanosine avec une activité anti viral de large spectre, elle est notamment utilisée dans le traitement de l'hépatite C, il présente un effet contre le VRS et une étude datant de 1985 a montré une efficacité par voie nébulisée dans les infections virales à VRS. Les dernières revues de la littérature de la Cochrane database ne recommandaient pas son utilisation compte-tenu de résultats contradictoires des différentes études réalisées sur le sujet (Ventre et Randolph 2010). En France son administration n'est pas recommandée du fait de son coût élevé, de difficultés de réalisation des aérosols et de l'absence de preuves suffisantes de son efficacité (HAS 2000).

Traitements à l'étude

Les traitements actuellement en cours de développement ont plusieurs modes d'action :

Immunoglobulines : monoclonales ou polyclonales.

Antiviraux : inhibiteurs de fusion, analogues de la nucleoside

Vaccins : pourrait cibler soit les enfants, soit les mères au cours de la grossesse, pour permettre une protection lors des premiers mois de vie (Mazur et al. 2015; Mejias et Ramilo 2015).

5. Conclusion :

Le VRS reste le virus le plus fréquemment mis en évidence au cours des épisodes respiratoires sifflants des nourrissons, mais les techniques plus récentes de détection par PCR multiplex permettent une détection rapide et en routine des autres virus en causes. Cet accès au diagnostic virologique n'est pas toujours d'interprétation facile et les différences cliniques qui en découlent sont encore mal connues. Du point de vue de la gravité de l'épisode respiratoire évaluée sur la durée d'hospitalisation, notre étude ne retrouve pas de différence concernant la sévérité en fonction du type de virus retrouvé dans le portage nasopharyngé. Cependant on retrouvait plus de recours au soins de support (oxygénothérapie et sonde nasogastrique) chez les patients VRS +. Dans l'état actuel des connaissances il ne paraît pas possible d'utiliser la PCR multiplex pour juger de la nécessité d'hospitalisation dans le cas des épisodes respiratoires sifflants des nourrissons de moins de trois ans, cela reste tout de même une aide à la décision clinique. De plus le développement des techniques de détection virologique semble un prérequis indispensable au développement de futurs traitements.

BIBLIOGRAPHIE

- Bamberger E, Srugo I, Abu Raya B, Segal E, Chaim B, Kassis I, et al. What is the clinical relevance of respiratory syncytial virus bronchiolitis?: findings from a multi-center, prospective study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. déc 2012;31(12):3323-30.
- Berry M, Gamielien J, Fielding B. Identification of New Respiratory Viruses in the New Millennium. *Viruses*. 6 mars 2015;7(3):996-1019.
- Calvo C, García-García ML, Pozo F, Paula G, Molinero M, Calderón A, et al. Respiratory Syncytial Virus Coinfections With Rhinovirus and Human Bocavirus in Hospitalized Children: *Medicine*. oct 2015;94(42):e1788.
- Calvo C, Pozo F, García-García M, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study: Bronchiolitis and new viruses. *Acta Paediatrica*. 16 févr 2010;99(6):883-7.
- Che D, Nicolau J, Bergounioux J, Perez T, Bitar D. Bronchiolite aiguë du nourrisson en France: bilan des cas hospitalisés en 2009 et facteurs de létalité. *Archives de pédiatrie*. 2012;19(7):700–706.
- Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 9 oct 1999;354(9186):1277-82.
- DeVincenzo JP, Wilkinson T, Vaishnav A, Cehelsky J, Meyers R, Nochur S, et al. Viral Load Drives Disease in Humans Experimentally Infected with Respiratory Syncytial Virus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 15 nov 2010;182(10):1305-14.
- Ducharme FM, Chalut D, Plotnick L, Savdie C, Kudirka D, Zhang X, et al. The Pediatric Respiratory Assessment Measure: a valid clinical score for assessing acute asthma severity from toddlers to teenagers. *J Pediatr*. avr 2008;152(4):476-480, 480.e1.
- 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*. 1 nov 2013;188(9):1165-7.
- Finianos M, Issa R, Curran MD, Afif C, Rajab M, Irani J, et al. Etiology, seasonality, and clinical characterization of viral respiratory infections among hospitalized children in Beirut, Lebanon: Molecular Viral Epidemiology of Respiratory Viruses in Lebanon. *Journal of Medical Virology*. nov 2016;88(11):1874-81.
- Goka EA, Vallely PJ, Mutton KJ, Klapper PE. Single and multiple respiratory virus infections and severity of respiratory disease: A systematic review. *Paediatric Respiratory Reviews*. déc 2014;15(4):363-70.
- HAS. Conférence de consensus. Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. 2000.

- HAS. Avis de la commission de la transparence sur le palivizumab. 2007.
- HAS. Asthme de l'enfant de moins de 36 mois: diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus. 2009 [cité 9 oct 2017]; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/asthme_de_lenfant_de_moins_de_36_mois_-_argumentaire.pdf
- Hasegawa K, Dumas O, Hartert TV, Camargo CA. Advancing our understanding of infant bronchiolitis through phenotyping and endotyping: clinical and molecular approaches. *Expert Rev Respir Med.* août 2016;10(8):891-9.
- Hasegawa K, Mansbach JM, Teach SJ, Fisher ES, Hershey D, Koh JY, et al. Multicenter Study of Viral Etiology and Relapse in Hospitalized Children With Bronchiolitis: The Pediatric Infectious Disease Journal. août 2014;33(8):809-13.
- Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* août 2005;16(5):386-92.
- Hotard AL, Laikhter E, Brooks K, Hartert TV, Moore ML. Functional Analysis of the 60-Nucleotide Duplication in the Respiratory Syncytial Virus Buenos Aires Strain Attachment Glycoprotein. *J Virol.* août 2015;89(16):8258-66.
- INVS. Bulletin épidémiologique grippe. Saison 2016-2017. <http://invs.santepubliquefrance.fr;> 2017.
- Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 oct 2008;178(7):667-72.
- Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2017;140(4):895-906.
- Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Koskenvuo M, Ruuskanen O. Persistence of rhinovirus and enterovirus RNA after acute respiratory illness in children. *Journal of Medical Virology.* avr 2004;72(4):695-9.
- Jensen LM, Walker EJ, Jans DA, Ghildyal R. Proteases of human rhinovirus: role in infection. *Methods Mol Biol.* 2015;1221:129-41.
- Kawasaki Y, Aoyagi Y, Abe Y, Go H, Imamura T, Kaneko M, et al. Serum KL-6 levels as a biomarker of lung injury in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Journal of Medical Virology.* déc 2009;81(12):2104-8.
- Kloepfer KM, Lee WM, Pappas TE, Kang TJ, Vrtis RF, Evans MD, et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2014;133(5):1301-7, 1307-3.

- Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy--the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol.* janv 2003;111(1):66-71.
- Laurent C, Dugué AE, Brouard J, Nimal D, Dina J, Parienti J-J, et al. Viral Epidemiology and Severity of Respiratory Infections in Infants in 2009: A Prospective Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* août 2012;31(8):827-31.
- Lee W-M, Lemanske RF, Evans MD, Vang F, Pappas T, Gangnon R, et al. Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 nov 2012;186(9):886-91.
- Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* août 2012;166(8):700-6.
- Marguet C, Lubrano M, Gueudin M, Le Roux P, Deschildre A, Forget C, et al. In Very Young Infants Severity of Acute Bronchiolitis Depends On Carried Viruses. *Morty RE, éditeur. PLoS ONE.* 25 févr 2009;4(2):e4596.
- Mazur NI, Martín-Torres F, Baraldi E, Fauroux B, Greenough A, Heikkinen T, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med.* nov 2015;3(11):888-900.
- Mehta R, Scheffler M, Tapia L, Aideyan L, Patel KD, Jewell AM, et al. Lactate dehydrogenase and caspase activity in nasopharyngeal secretions are predictors of bronchiolitis severity. *Influenza and Other Respiratory Viruses.* nov 2014;8(6):617-25.
- Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *New England Journal of Medicine.* 7 janv 2016;374(1):62-72.
- Mejias A, Ramilo O. New options in the treatment of respiratory syncytial virus disease. *Journal of Infection.* juin 2015;71:S80-7.
- Merianos AL, Dixon CA, Mahabee-Gittens EM. Secondhand smoke exposure, illness severity, and resource utilization in pediatric emergency department patients with respiratory illnesses. *J Asthma.* oct 2017;54(8):798-806.
- Miller EK, Edwards KM, Weinberg GA, Iwane MK, Griffin MR, Hall CB, et al. A novel group of rhinoviruses is associated with asthma hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2009;123(1):98-104.e1.
- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2010;375(9725):1545–1555.
- NICE Quality Standard. Bronchiolitis in Children. 2016.
- Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of Rhinovirus Infection with Increased Disease Severity in Acute Bronchiolitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* mai 2002;165(9):1285-9.

- Pedraza-Bernal AM, Rodriguez-Martinez CE, Acuña-Cordero R. Predictors of severe disease in a hospitalized population of children with acute viral lower respiratory tract infections: Predictors of Severe Respiratory Infections. *Journal of Medical Virology*. mai 2016;88(5):754-9.
- Petruzella FD, Gorelick MH. Duration of illness in infants with bronchiolitis evaluated in the emergency department. *Pediatrics*. août 2010;126(2):285-90.
- Quinonez RA, Coon ER, Schroeder AR, Moyer VA. When technology creates uncertainty: pulse oximetry and overdiagnosis of hypoxaemia in bronchiolitis. *BMJ*. 16 août 2017;358:j3850.
- Rhedin S, Lindstrand A, Rotzén-Östlund M, Tolfvenstam T, Öhrmalm L, Rinder MR, et al. Clinical utility of PCR for common viruses in acute respiratory illness. *Pediatrics*. 2014;133(3):e538–e545.
- Ricart S, Marcos MA, Sarda M, Anton A, Muñoz-Almagro C, Pumarola T, et al. Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity. *Pediatric Pulmonology*. mai 2013;48(5):456-63.
- Ruotsalainen M, Hyvärinen MK, Piippo-Savolainen E, Korppi M. Adolescent asthma after rhinovirus and respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. juill 2013;48(7):633-9.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 14 août 1999;354(9178):541-5.
- Stempel HE, Martin ET, Kuypers J, Englund JA, Zerr DM. Multiple viral respiratory pathogens in children with bronchiolitis. *Acta Paediatrica*. janv 2009;98(1):123-6.
- Sterling B, Bosdure E, Stremmer-Le Bel N, Chabrol B, Dubus J-C. Bronchiolite et kinésithérapie respiratoire: un dogme ébranlé. *Journal Européen des Urgences et de Réanimation*. 2015;27(1):14–20.
- Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. oct 2000;154(10):997-1000.
- Takeyama A, Hashimoto K, Sato M, Kawashima R, Kawasaki Y, Hosoya M. Respiratory syncytial virus shedding by children hospitalized with lower respiratory tract infection: RSV Shedding in Hospitalized Children. *Journal of Medical Virology*. juin 2016;88(6):938-46.
- Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, Buckley DI, Heneghan C, Hay AD, et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 11 déc 2013;347:f7027.
- Ventre K, Randolph A. WITHDRAWN: Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 mai 2010;(5):CD000181.

Vergez M. Assistance respiratoire dans la bronchiolite du nourrisson de moins de 3 mois : à propos d'une cohorte de 240 nourrissons. 2014;

Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis.* janv 1992;145(1):106-9.

ANNEXES :

Score de Wang :

Fréquence respiratoire	Wheezing	Etat général	Tirage
0. 0-30/min	0. Aucun	0. normal	0. Aucun
1. 31-45/min	1. En fin d'expiration ou à l'auscultation	3. Irritable léthargique, difficultés alimentaires	1. Intercostal seulement
2. 46-60/min	2. Sur toute l'expiration ou sans stéthoscope		2. Sus sternal ou xiphoïdien
3. >60/min	3. A l'inspiration et à l'expiration sans stéthoscope		4. Sévère avec battement des ailes du nez
Total =			

(Wang et al. 1992)

Score de PRAM

SaO2	Tirage sus sternal	Contraction muscles scalènes	Murmure vésiculaire	Sibilances
0 >95%	0 absent	0. absente	0. Normal	0. Absentes
0 92-94%	2 Présent	2. Présente	1. Diminué à la base	1. Expiratoires seulement
1 < 92%			2 Diminué à l'apex à la base	2 .Inspiratoires (+/-expiratoires)
			3 Minimal ou absent	3 Audibles sans stéthoscope ou absentes (MV minimal ou absent)
Total =				

(Ducharme et al. 2008)

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

AUGER Maude

PCR VIRALE ET SÉVERITÉ DES ÉPISODES RESPIRATOIRES SIFFLANTS CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE TROIS ANS

Th. D. Méd., Rouen, 2017, 55p

RESUME

Introduction : Les épisodes respiratoire sifflants des enfants de moins de trois ans représentent une cause fréquente d'hospitalisation. Le développement des techniques biomédicales de PCR virale multiplex, permet un diagnostic virologique en routine. L'objectif est d'évaluer l'utilisation de la PCR multiplex dans l'évaluation de la sévérité d'un épisode respiratoire sifflant.

Méthodes : Les enfants de moins de trois ans, hospitalisés au CHU de Rouen entre Novembre 2016 et mars 2017 pour un épisode respiratoire sifflant ont été inclus. Il s'agissait d'une étude prospective, le critère de jugement principal étant le nombre de jours d'hospitalisation. Un suivi téléphonique à 7 jours de la sortie d'hospitalisation était également réalisé pour évaluer l'évolution des symptômes.

Résultats : 199 patients ont été inclus, 193 ont complétés le suivi à 7 jours. L'âge médian était de 3 mois IIQ[1.5 ;6]. La durée moyenne d'hospitalisation était de 5.03 jours. Il n'existait pas de différence significative entre les virus concernant la durée d'hospitalisation. Il n'existait pas non plus de différence significative concernant l'oxygénothérapie ni la nécessité d'un soutien alimentaire. Les patients porteurs du VRS était moins souvent hospitalisés sans nécessité, ni d'un soutien alimentaire, ni d'un soutien ventilatoire que ceux porteurs d'autres virus (27.6% versus 43.9% p =0.023)

Conclusion : Le diagnostic virologique des épisodes respiratoires sifflant du nourrisson, ne permet pas à l'heure actuelle de prédire la sévérité d'un épisode, et donc de prendre des décisions concernant l'indication d'une d'hospitalisation ou de sa durée.

MOTS CLES : Bronchiolite- asthme du nourrisson – PCR Virales

JURY

Président : Pr Christophe MARGUET

Membres : Dr Mireille CASTANET

Dr Marie GUEUDIN

Dr Matthieu SCHUEUR

DATE DE SOUTENANCE : 24 Octobre 2017