

Bronchiolites aiguës

J.C. Granry, L. Dubé, J.P. Monrigal

Unité d'anesthésie et de réanimation polyvalente de l'Enfant, département d'anesthésie-réanimation, CHU, 49033 Angers cedex 01, France
SFAR 2001

POINTS ESSENTIELS

- La bronchiolite aiguë est la maladie infectieuse la plus fréquente chez le nourrisson et représente un véritable problème de santé publique.
- Son étiologie est virale et le virus respiratoire syncytial (VRS) en est le principal agent responsable.
- Certains enfants sont à haut risque de présenter une forme grave de la maladie (prématuré, bronchodysplasie pulmonaire, cardiopathie congénitale...) et doivent être hospitalisés en milieu spécialisé.
- Il n'existe pas de thérapeutique curative spécifique et l'efficacité des traitements habituellement prescrits (bronchodilatateurs, corticoïdes...) n'est aujourd'hui pas prouvée.
- Les indications de la ventilation artificielle sont avant tout cliniques et gazométriques ($\text{pH} \leq 7,25$, $\text{PaCO}_2 \geq 60$ mmHg et/ou $\text{SpO}_2 \leq 90$ %).
- La surinfection bactérienne est fréquente au cours des bronchiolites aiguës graves. L'antibiothérapie initiale (le plus souvent amoxicilline-acide clavulanique) doit être rapidement adaptée aux résultats bactériologiques.
- Dans un contexte épidémique, tout acte anesthésique non urgent chez un enfant enrhumé, fébrile, doit être discuté.
- Le traitement préventif actuel repose sur les anticorps monoclonaux anti-VRS (palivizumab), mais ses indications sont parfaitement limitées (enfant né avant 32 semaines d'aménorrhée et âgé de moins de 3 mois, enfant de moins de 2 ans atteint de dysplasie bronchopulmonaire).

La bronchiolite aiguë est une infection virale respiratoire épidémique saisonnière du nourrisson. Elle est caractérisée par sa grande fréquence (30 % des nourrissons sont atteints chaque année en France, soit environ 460 000 enfants), représentant ainsi une des causes principales d'hospitalisation dans les services pédiatriques en période hivernale.

Habituellement bénignes, certaines formes peuvent être à l'origine d'une détresse respiratoire aiguë, nécessitant une prise en charge dans un contexte d'urgence. Il paraît donc indispensable pour le médecin anesthésiste-réanimateur amené à prendre en charge les détresses vitales, de connaître les facteurs de gravité de cette maladie et ses principes thérapeutiques.

ÉPIDÉMIOLOGIE - PHYSIOPATHOLOGIE

Épidémiologie

Le maximum de fréquence de l'infection se situe entre l'âge de deux et huit mois. L'épidémie est automno-hivernale avec un pic en hiver. Si l'incidence annuelle est, nous l'avons vu, très élevée, la maladie nécessite l'hospitalisation dans moins de 5 % des cas [11] [2]. Parmi ces enfants, 2 à 3 % (mais ce chiffre serait actuellement en augmentation) [3] [4] présentent une détresse respiratoire aiguë nécessitant le recours à une ventilation mécanique [5] [6] [7].

La mortalité de ces formes sévères est évaluée entre 1 et 7 % [8] [9], mais peut atteindre 30 à 40 % chez des nourrissons présentant une pathologie préexistante [10] [11] [12]. La morbidité n'est pas non plus négligeable : plus de 60 % des enfants hospitalisés en réanimation pour une bronchiolite aiguë grave vont présenter une pathologie « asthmatiforme » durant les deux années suivantes [13].

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est le responsable majeur des bronchiolites aiguës. Le VRS est un paramyxovirus à ARN encapsulé, dont il existe deux sous-groupes A et B. Au cours d'une même épidémie, les deux types de VRS peuvent coexister, le sous-groupe A étant à l'origine des formes les plus graves. Il s'agit d'un virus à ARN codant pour dix polypeptides dont deux glycoprotéines de surface : la protéine G, responsable de la fixation du virus sur les récepteurs cellulaires et la protéine F, responsable de la pénétration intracellulaire par fusion [14].

La contamination est essentiellement interhumaine (sécrétions rhinopharyngées, manuportage) et la « durée de vie » du virus est importante (plus de 30 minutes sur la peau, plusieurs heures sur des linges ou du matériel). En période épidémique, 45 % des nourrissons hospitalisés pour une autre pathologie seraient susceptibles d'être infectés par le virus [15]. De plus, celui-ci est caractérisé par l'absence d'immunité après infection, ce qui explique un taux de réinfection élevé (20 % pour les enfants et 3 % pour les adultes). En général, l'incubation de la maladie est de deux à huit jours, mais l'élimination du virus est plus lente (de une à quatre semaines et parfois même plusieurs semaines dans l'appareil respiratoire).

De nombreux autres virus peuvent être responsables de ce type de pathologie :

- virus *influenzae* et para-*influenzae* (type 1 et 3) qui se rencontrent à l'état endémique toute l'année [16] [17] ;

- les adénovirus (sérotypes 3 et 7) sont plus rarement en cause mais peuvent être responsables de formes sévères, avec atteinte cérébrale et myocardique en particulier [18] ;

- et également rhinovirus [19], coronaravirus, etc.

Physiopathologie

Le VRS envahit dans un premier temps le rhinopharynx puis l'épithélium bronchique et bronchiolaire par contiguïté. Si elle n'est pas combattue localement, la prolifération virale est à l'origine d'une nécrose épithéliale avec destruction des cellules ciliées. La formation de

zones nécrotiques plus profondes est possible atteignant la membrane basale et la sous-muqueuse bronchiolaire. À cette atteinte cellulaire, s'associe une infiltration pérbronchiolaire par des cellules lymphocytaires, plasmocytaires et macrophagiques ainsi que des polynucléaires neutrophiles [20] [21]. Un œdème sous-muqueux est alors constant. Tous ces phénomènes peuvent être à l'origine d'une obstruction de la lumière bronchiolaire avec phénomènes de distorsion et/ou d'atélectasie. Chez le nourrisson, le spasme bronchique jouerait un rôle mineur à ce stade, en raison du faible développement de la musculature lisse à cet âge. Enfin, le surfactant serait altéré de façon qualitative et quantitative [22].

Plusieurs mécanismes immunologiques accompagnent ces lésions anatomiques.

- Au niveau du rhinopharynx, la réplication virale serait limitée chez l'adulte grâce aux IgA pharyngées. Chez le nourrisson, l'« immaturité » immunologique locale permettrait l'extension de la maladie virale [23]. L'absence, ou la faible sécrétion, d'anticorps liés à l'âge, de type IgG contre la glycoprotéine G serait majorée par l'infiltration des monocytes et macrophages qui entraîneraient une carence de synthèse de ces immunoglobulines [24].

- Le conflit antigène viral-anticorps est à l'origine de la libération d'histamine (dégranulation mastocytaire) prostaglandines et leucotriènes. Une concentration très élevée d'IgE dans les fosses nasales est corrélée à la gravité et au risque de récurrence de la maladie [25].

- L'étude de la fonction lymphocytaire au cours des bronchiolites a mis en évidence une réponse lymphocytotoxique accrue et une augmentation du taux sérique de l'interleukine 8 au cours des formes graves ventilées artificiellement [26]. En revanche, les concentrations plasmatiques d'IL 4 et d'interféron gamma sont très abaissées chez ces mêmes patients.

Ainsi, les lésions anatomiques associées aux « dysfonctionnements » immunologiques peuvent facilement expliquer les complications observées (mécaniques ou infectieuses en particulier) ainsi que les séquelles décrites à moyen ou long terme (hyperréactivité bronchique, bronchectasies, etc.). Des facteurs préexistants peuvent favoriser la survenue de ces lésions anatomo-physiologiques ; outre les atteintes respiratoires liées aux pathologies pulmonaires néonatales en particulier, il faut insister sur le contexte environnemental néfaste du tabagisme passif et de la pollution atmosphérique [27] [28].

FACTEURS DE GRAVITÉ

La forme habituelle de bronchiolite débute par une rhinopharyngite (rhinite « claire ») peu fébrile. Deux à trois jours plus tard, surviennent les signes respiratoires associant toux sèche, volontiers quinteuse, tachypnée et freinage expiratoire. L'état général est à ce stade conservé mais la toux et la polypnée peuvent limiter l'alimentation. La fièvre est inconstante. Avant un an, l'auscultation pulmonaire révèle surtout des râles crépitants et/ou sous-crépitanants diffus ou localisés. Après l'âge d'un an, les râles sibilants expiratoires sont plus souvent entendus. Chez l'enfant plus grand, l'infection virale se traduit le plus souvent par une rhinopharyngite et une toux avec ou sans fièvre. À l'auscultation, des râles sibilants peuvent être entendus, en particulier sur un terrain asthmatique. Dans tous les cas, l'évolution se fait habituellement en quelques jours vers une guérison clinique, malgré une toux parfois persistante.

Facteurs de gravité prédictifs

Les principaux facteurs de risque des bronchiolites aiguës sévères et à l'origine d'une hospitalisation prolongée sont bien connus [29] [30] : âge inférieur à six mois, prématurité ; pathologies ou malformations cardiaques ou pulmonaires préexistantes ; reflux gastro-œsophagien et déficit immunitaire.

Récemment, une équipe a montré que les enfants présentant un terrain personnel ou familial « atopique » (asthme, allergie, dermatite atopique, urticaire, etc.) avaient un risque majoré d'atteinte bronchiolaire virale, mais également une évolution plus sévère de la maladie [31].

Facteurs de gravité

Cliniques

Ils sont en premier lieu respiratoires :

- tachypnée supérieure à $60 \text{ c}\cdot\text{min}^{-1}$ chez un nourrisson ; irrégularités du rythme respiratoire, voire apnées ; signes de lutte (battement des ailes du nez, tirage intercostal, balancement thoraco-abdominal) ; cyanose ($\text{SpO}_2 < 90 \%$) ; mais aussi :

- épuisement, troubles de la conscience. Des convulsions peuvent survenir témoignant d'une atteinte encéphalique virale. Une étude récente retrouve cette symptomatologie chez 1,8 % des 487 patients présentant une bronchiolite à VRS [32] ;

- troubles vasomoteurs (marbrures) et hémodynamiques (temps de recoloration allongé).

Notons ici qu'une altération importante de l'état hémodynamique avec signes d'insuffisance cardiaque doit faire évoquer le diagnostic de myocardite ou la décompensation d'une cardiopathie méconnue jusqu'alors (communication interauriculaire). Une échocardiographie peut mettre en évidence chez certains enfants une régurgitation tricuspидienne avec une élévation de la pression artérielle pulmonaire [33]. Celle-ci disparaît lors de la guérison de la maladie respiratoire. Plus rarement, des troubles du rythme (tachycardie supraventriculaire) peuvent être observés au cours des bronchiolites à VRS [34].

- troubles digestifs (vomissements, ballonnement abdominal) parfois responsables d'une perte de poids et/ou une déshydratation ;

- hyperthermie supérieure à 39°C . Celle-ci serait corrélée à un tableau clinique plus sévère, des anomalies radiologiques plus marquées et à une hospitalisation plus prolongée [35] ;

- enfin, certains signes de gravité peuvent être liés à une atteinte « plurivirale ». Dans la série de Tristram et al., trois des quatre patients infectés à la fois par le VRS et un adénovirus sont décédés malgré les manœuvres de réanimation [36].

Radiologiques

On peut observer a) une distension parenchymateuse liée à l'obstruction bronchique et/ou bronchiolaire incomplète. L'atélectasie caractérise l'obstruction totale ; b) une atteinte pariétale bronchique ou bronchiolaire, traduite par des opacités hilifuges, péribronchiques ; c) surtout une atteinte alvéolaire avec opacités diffuses ou localisées mal systématisées, au sein desquelles peuvent exister des bronchogrammes aériens (*figure 1*).

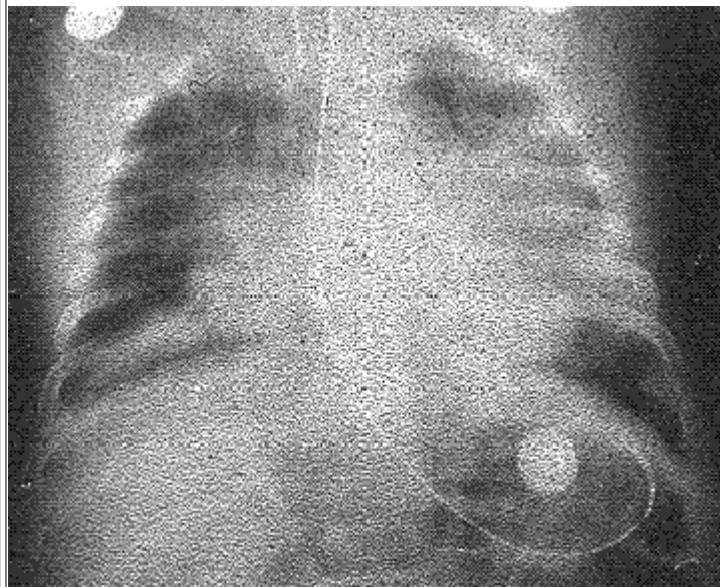
Une atteinte alvéolaire majeure (« poumons blancs ») témoigne bien entendu de la gravité de la maladie. Les atelectasies « périphériques », fréquentes, accompagnent souvent une surinfection bactérienne et peuvent secondairement se compliquer de broncheectasies [37].

Biologiques

Ce sont avant tout, les gaz du sang qui témoignent de la gravité de la maladie respiratoire. Chez un nourrisson tachypnéique, une normocapnie doit déjà être considérée comme un facteur de gravité. De même que pour les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou les asthmes aigus graves, les critères de décision d'une ventilation artificielle tiennent compte des valeurs gazométriques sanguines suivantes : $\text{pH} \leq 7,25$, $\text{PaCO}_2 \geq 60$ mmHg et/ou $\text{SpO}_2 \leq 90$ % (prélèvement artériel ou capillaire artérialisé).

Les autres examens courants (numération leucocytaire, protéine C réactive...) n'ont pu être à priori liés à la gravité de la maladie.

Figure 1. Nourrisson 6 mois - bronchiolite aiguë sévère. Atteinte alvéolo-interstitielle diffuse.



Seuls des examens spécialisés, comme la diminution de la fonction lymphocytaire (déficit quantitatif et qualitatif des lymphocytes CD8 qui régulent la synthèse d'IgE) et l'augmentation de l'interleukine 8 plasmatique sont considérés par certains comme des indices de gravité [26].

Pour d'autres auteurs, il n'existe aucun paramètre clinique ou paraclinique à l'admission permettant de prédire la durée de l'hospitalisation [38] [39].

Microbiologiques

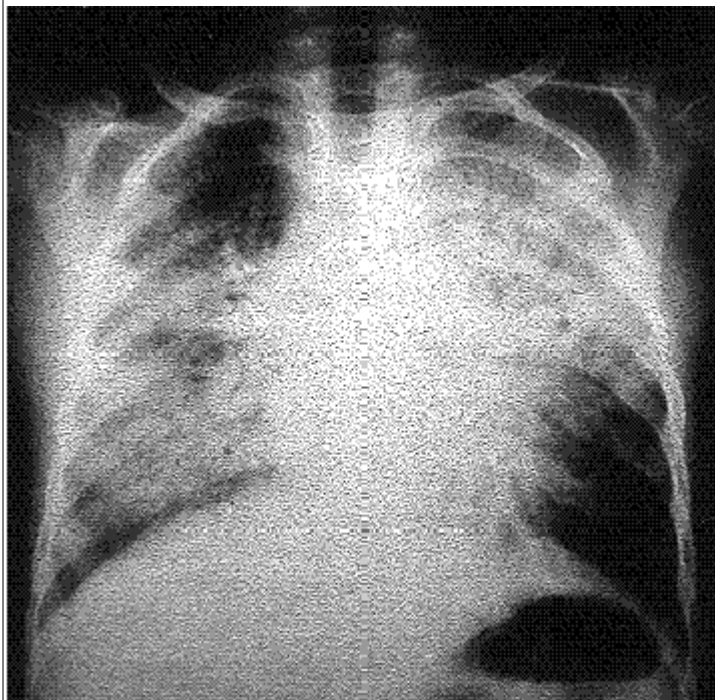
Les adénovirus [40] et le virus de la rougeole sont plus fréquemment à l'origine de formes graves de la maladie, de même que le VRS de groupe A [41].

En pratique, et en fonction de ces critères, deux tableaux cliniques nécessitant l'admission en unité de soins intensifs pédiatriques peuvent être décrits.

· Le *premier tableau* correspond à un enfant nécessitant une surveillance rapprochée et des soins continus avec l'objectif d'éviter si possible la ventilation artificielle. Cet enfant présente une détresse respiratoire d'aggravation progressive. Il est fébrile. La toux est rebelle avec une tachypnée superficielle. On note des râles sibilants diffus, associés ou non à des râles crépitants. L'alimentation orale est impossible. La SpO₂ est supérieure à 90 % et la PaO₂ supérieure à 80 mmHg avec un apport d'oxygène modéré (FIO₂ \leq 0,4). Le pH est supérieur à 7,30 et la PaCO₂ inférieure à 60 mmHg. La surveillance doit être particulièrement attentive associant des examens cliniques fréquents, un monitoring cardiorespiratoire continu avec détection des apnées, des gazométries régulières (et/ou un monitoring des PO₂ et PCO₂ cutanées).

· Le *second tableau* est celui d'un enfant avec une détresse respiratoire majeure nécessitant d'emblée une ventilation mécanique. L'enfant est épuisé et présente des signes cliniques d'hypoxie et d'hypercapnie. Les signes de gravité gazométriques ont été décrits plus haut. Au maximum, la radiographie de thorax découvre deux poumons « blancs » réalisant un véritable SDRA (bronchiolite « oblitérante ») ([figure 2](#)).

Figure 2. Enfant 5 ans - infection pulmonaire à adénovirus. Syndrome de détresse respiratoire aiguë. Hypoxémie majeure.



CERTAINS DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS SONT PARTICULIÈREMENT IMPORTANTS À RECONNAÎTRE

Une toux quinteuse peut en imposer pour une coqueluche. Le contexte épidémique, les examens paracliniques (hyperlymphocytose, PCR coqueluche) peuvent aider à affirmer ou

infirmier le diagnostic. Il faut savoir en outre que coqueluche et bronchiolite aiguë peuvent survenir de façon concomitante chez un même enfant.

Une staphylococcie pleuro-pulmonaire peut à la phase initiale faire évoquer le diagnostic de bronchiolite. Une dermatose surinfectée, associée à une altération de l'état général avec fièvre élevée, une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et une CRP élevée sont en faveur d'une infection systémique à staphylocoque. Les images radiologiques typiques (bulles intra parenchymateuses) peuvent être plus tardives.

En cas de « bronchiolite » traînante ou récidivante chez un nourrisson, il faut savoir évoquer :

- une cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit et hyperdébit pulmonaire (échocardiographie) ;
- une anomalie vasculaire (double arc aortique, artère sous-clavière droite rétro œsophagienne, tronc artériel brachiocéphalique...) (tomodensitométrie) ;
- une mucoviscidose (le test de la sueur doit être réalisé au moindre doute) ;
- une pathologie d'inhalation « chronique » par reflux gastro-œsophagien (fibroscopies œsogastrique et bronchique) ;
- un corps étranger intra bronchique (fibroscopie) ;
- et enfin un « asthme » du nourrisson mais dont le diagnostic formel est difficile à affirmer.

En tout état de cause, si le diagnostic de bronchiolite aiguë apparaît initialement probable, la recherche directe des antigènes viraux dans les sécrétions nasopharyngées par immunofluorescence permet le diagnostic en quelques heures ; l'identification du VRS, des virus *influenzae* et para *influenzae*, des adénovirus et du cytomégalovirus est ainsi aujourd'hui possible. L'isolement viral sur culture cellulaire ne semble plus d'actualité. Les examens sérologiques ne permettent qu'un diagnostic rétrospectif, nécessitant deux prélèvements à au moins dix jours d'intervalle. Les techniques récentes de biologie moléculaire devraient permettre d'améliorer la qualité et la rapidité des résultats.

PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

Hors ceux spécifiques à la réanimation, ils ont été clairement précisés au sein de la récente conférence de consensus « Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson » [\[42\]](#).

Certains principes généraux sont applicables à toutes les formes de bronchiolites

La position de l'enfant optimale serait le proclive dorsal à 30° avec la tête en légère extension.

La désobstruction rhinopharyngée est essentielle. Elle ne doit pas être négligée en milieu hospitalier, utilisant des sondes d'aspiration fines maniées avec beaucoup de douceur pour éviter le saignement intra nasal. En cas d'instillations nasales, c'est le sérum physiologique qui doit être utilisé.

Au cours des bronchiolites aiguës sévères, l'arrêt de l'alimentation est indispensable

Elle ne peut en effet que majorer la détresse respiratoire préexistante et expose à un risque d'inhalation.

Les apports intraveineux doivent tenir compte des apports de base mais aussi de la fièvre, de la tachypnée, de l'environnement (couveuse radiante) qui augmentent les pertes insensibles. Les apports hydriques recommandés sont de 100 à 120 mL·kg⁻¹·j⁻¹ pour les nourrissons de moins de six mois et 80 mL·kg⁻¹·j⁻¹ au-delà de six mois. Ces apports doivent bien entendu être discutés en fonction de l'état hémodynamique (PVC, échocardiographie) et des résultats de l'osmolarité et du ionogramme plasmatiques. Un risque d'hyperhydratation par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique existe en effet chez ces enfants. Nous le reverrons plus loin.

La kinésithérapie respiratoire a pour objectif prioritaire la désobstruction des voies aériennes. Elle est largement prescrite en France alors qu'elle est contestée dans les pays anglo-saxons. Au cours des bronchiolites aiguës graves, la désobstruction des voies aériennes supérieures se fait, nous l'avons dit, au moyen de sondes d'aspiration nasopharyngée. La kinésithérapie peut aider à la désobstruction des voies aériennes inférieures. Elle comprend deux temps principaux :

- la « progression » des sécrétions, par la méthode d'accélération du flux expiratoire. Celle-ci reproduit le mouvement physiologique de l'expiration : une main est placée sur le thorax et appuie d'avant en arrière puis de haut en bas tandis que l'autre main exerce une contre-pression au niveau de l'abdomen. Ces mouvements sont effectués sous surveillance de la SpO₂ et évalués par l'auscultation ;

- l'« évacuation » des sécrétions par la technique de la toux provoquée doit se faire avec prudence chez l'enfant en détresse respiratoire même modérée. Elle consiste en une compression brève en fin d'inspiration de la face antérieure de la trachée avec la pulpe du pouce ou de l'index [43] [44].

La prescription de kinésithérapie au cours des bronchiolites aiguës sévères dépend de l'état clinique de l'enfant. Un enfant épuisé, manquant de sommeil, et subissant des gestes techniques successifs (voies veineuses, prélèvements, etc.), puis une kinésithérapie « active » associée à des séances d'aérosolthérapie doit faire preuve d'une grande résistance s'il veut éviter la ventilation artificielle.

Certains traitements médicamenteux ne sont pas discutables

Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie par voie nasale (lunettes) ou en aérosols est toujours indiquée au cours des bronchiolites aiguës sévères non ventilées artificiellement. Elle doit permettre de maintenir une SpO₂ > 90 %. L'apport initial nasal d'O₂ est de 2 à 3 L·min⁻¹.

Antibiothérapie

Si le risque de surinfection apparaît faible dans les formes communes de la maladie [45], l'antibiothérapie est quasi systématique au cours des bronchiolites aiguës sévères. Dans ces formes en effet, la colonisation bactérienne est particulièrement fréquente, de l'ordre de 40 à 50 % [46].

Les critères de surinfection bactérienne habituellement retenus sont les suivants :

- fièvre élevée supérieure ou égale à 38,5°C ;
- infection aiguë (otite) ;
- sécrétions bronchiques mucopurulentes ;
- foyer pulmonaire radiologique ;
- pathologie pulmonaire ou cardiaque préexistante [\[47\]](#) ;
- élévation de la protéine C réactive et/ou des polynucléaires neutrophiles.

L'antibiotique utilisé en première intention doit être actif sur les germes habituellement isolés au cours de cette pathologie (*Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* et *Branhamella catarrhalis*). Il s'agit le plus souvent de l'association amoxicilline-acide clavulanique.

Les autres traitements médicamenteux n'ont pas fait la preuve de leur efficacité

Bronchodilatateurs

La conférence de consensus rappelle qu'aucun des bronchodilatateurs actuellement disponibles (adrénaline, théophylline, anticholinergiques de synthèse et bêta 2 mimétiques) n'a d'AMM pour le traitement des bronchiolites et conclue que « ces médicaments n'ont pas leur place dans la stratégie de prise en charge de la première bronchiolite ».

Les données de la littérature sont en effet très disparates à ce sujet. Contre leur utilisation, certains auteurs insistent sur le fait que, avant l'âge de dix-huit mois, les bronches ne contiennent que peu ou pas de muscles lisses et que les bêta 2-récepteurs sont peu ou pas fonctionnels à cet âge [\[48\]](#). D'autres, au contraire, affirment qu'il existe une hypertrophie de la musculature lisse chez certains nourrissons à risque (dysplasie bronchopulmonaire en particulier) et que les bêta 2-adrénergiques ont une action préventive sur le « bronchospasme » fréquemment observé au cours de cette pathologie [\[49\]](#).

· Plusieurs études ont cependant mis en évidence une amélioration de l'état clinique avec l'utilisation d'aérosols de salbutamol [\[50\]](#) [\[51\]](#) mais si la fréquence respiratoire semble diminuer de façon significative (y compris chez l'enfant de moins de six mois) [\[52\]](#), il n'existe en revanche aucune amélioration de la SpO₂. L'évaluation précise de la fonction respiratoire est difficile sinon impossible à cet âge et ne permet donc pas l'apport de réponses formelles aux questions posées.

En tout état de cause, s'il existe des enfants « répondeurs » et d'autres « non répondeurs » aux inhalations de β_2 -adrénergiques [\[53\]](#) il n'a jamais été prouvé que ces thérapeutiques modifient le cours de la maladie et raccourcissent la durée du séjour hospitalier [\[54\]](#).

En outre, des effets indésirables de ces nébulisations ont été décrits : hypoxémie lorsque le gaz vecteur est l'air, sans doute par le biais d'un effet shunt et surtout observé chez l'enfant de moins de trois mois [\[51\]](#) [\[55\]](#) ; épisodes de bronchoconstriction peut-être secondaires au

caractère irritant (acide) de solutions nébulisées et/ou à la présence de conservateurs ; des épisodes de tremblements sévères chez le nourrisson [54] ; une augmentation de la fréquence cardiaque liée au passage dans la circulation systémique des agents β_2 -adrénergiques.

Tous ces éléments doivent faire peser les indications de cette thérapeutique. Une surveillance attentive de la fonction ventilatoire est ainsi nécessaire lorsque ce traitement est prescrit.

· L'effet des aérosols d'adrénaline a également été étudié [56] [57] [58]. L'amélioration clinique (diminution de la tachypnée) serait plus rapide et plus nette que celle obtenue avec les aérosols de salbutamol mais la durée de cet effet serait brève (environ quinze minutes). De plus, aucun effet indésirable n'a été rapporté avec l'utilisation d'adrénaline en nébulisation.

· Le bromure d'ipratropium (Atrovent®) est un atropinique de synthèse qui inhibe la contraction musculaire lisse entraînant dès la troisième minute chez l'asthmatique une bronchodilatation persistante (quatre à six heures). Au cours des bronchiolites, aucun travail n'a pu démontrer l'efficacité de ce médicament, utilisé seul ou en association avec les β_2 mimétiques [59] [60].

Au total, l'ensemble des travaux publiés sur le sujet ne permet pas d'affirmer une efficacité constante et durable des bronchodilatateurs au cours des bronchiolites aiguës [61]. Le [tableau I](#) rappelle les posologies habituelles de ces médicaments en inhalation. Les aérosols d'adrénaline semblent devoir être préférés en première intention [62].

	Nébulisation	Inhalation
Adrénaline	Solution 2,25 % < 2 ans = 0,25 mL + 3 mL NaCl 0,9 % > 2 ans = 0,5 mL + 3 mL NaCl 0,9 %	
Salbutamol	5 mg·mL ⁻¹ (0,5 %) 0,15 mg·kg ⁻¹ (soit 0,03 mL·kg ⁻¹) - 0,3 mg·kg ⁻¹ toutes les 4 heures 0,5 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ en continu	90 µg/bouffée 0,2-0,3 bouffées·kg ⁻¹ chambre d'inhalation

L'emploi des corticoïdes au cours des bronchiolites aiguës a soulevé de nombreuses discussions

Malgré l'absence formelle de preuve de son efficacité, la corticothérapie par voie générale est encore largement utilisée, surtout chez les nourrissons « à risque » [63]. De nombreux travaux ont démontré l'inutilité de cette thérapeutique [64] [65] [66] [67] [68] [69] tandis que d'autres ont mis en évidence une certaine efficacité [70] [71]. En 1996, le Groupe francophone de réanimation et d'urgence pédiatrique (GFRUP) a pris position contre la corticothérapie par voie générale « à la phase aiguë d'un premier épisode de bronchiolite aiguë chez un enfant antérieurement sain » [72]. Cette affirmation est reprise dans la récente conférence de consensus. Cependant, une étude récente, bien conduite, a montré que, au cours des bronchiolites aiguës graves ventilées artificiellement, la prednisolone (1 mg·kg⁻¹·j⁻¹ pendant sept jours) ne modifiait pas la durée de l'assistance ventilatoire, mais diminuait de façon significative la durée d'hospitalisation (11 jours versus 17 jours pour le groupe placebo) [73]. En outre, une méta-analyse également récente conclut à des effets favorables statistiquement significatifs d'une corticothérapie par voie systémique sur les symptômes cliniques, la durée

de ceux-ci et la durée d'hospitalisation au cours des bronchiolites aiguës [74]. La plupart des travaux ont utilisé une corticothérapie par voie orale. Lors des bronchiolites aiguës graves, l'utilisation de cette thérapeutique ne peut se faire que par voie intraveineuse (méthyprednisolone 0,5-1 mg·kg⁻¹ toutes les 6 heures pendant 3 à 5 jours). Des travaux prospectifs sont nécessaires pour évaluer l'efficacité d'une corticothérapie par voie intraveineuse.

Place des antiviraux

Il s'agit ici de la ribavirine (Virazole[®]), nucléotide de synthèse analogue de la guanosine. C'est un agent virostatique, inhibant in vitro la réplication de nombreux virus (VRS, virus *influenzae* et *para-influenzae*, adénovirus et virus de la rougeole). Les premiers travaux mirent en évidence une réduction de la durée de ventilation et de la mortalité [75] [76]. Des études plus récentes ne démontrent aucun bénéfice de cette thérapeutique [77] [78]. Son utilisation nécessite en outre, chez l'enfant ventilé, un appareillage spécial afin d'éviter la cristallisation du produit dans les circuits du respirateur [79]. Des bronchospasmes ont également été observés lors de l'induction de la nébulisation. Enfin, il s'agit d'un produit particulièrement coûteux. En France, la ribavirine n'a pas d'autorisation de mise sur le marché. Son indication peut se discuter chez certains enfants présentant un déficit immunitaire, mais ne doit être alors administrée que par une équipe spécialisée [72].

Ventilation artificielle

Elle est indiquée chez environ 3 à 7 % des enfants hospitalisés pour bronchiolite aiguë.

Les indications de l'assistance ventilatoire sont cliniques et gazométriques

Il peut s'agir tout d'abord d'apnées à répétition, d'origine centrale, fréquemment observées à la phase initiale de la maladie, en particulier chez les anciens prématurés [80] [81].

Le plus souvent, c'est un épuisement respiratoire, avec signes de lutte, tachypnée, arythmie et/ou pauses respiratoires qui font décider de la ventilation artificielle.

Cette détresse s'accompagne de signes d'hypercapnie et d'hypoxie correspondant à l'importance du syndrome obstructif bronchiolaire. Nous avons vu plus haut les critères gazométriques de gravité qui obligent à l'assistance ventilatoire. Cependant, une hypercapnie importante (65-70 mmHg) peut être observée chez des nourrissons épuisés de façon transitoire (mise en place d'une voie veineuse, kinésithérapie, aérosol, etc.).

Une courte période de « récupération » sous stricte surveillance est parfois nécessaire avant de décider de l'intubation. Notons cependant que la faible morbidité respiratoire observée au cours de cette pathologie ne doit pas faire retarder inutilement les gestes techniques.

De façon beaucoup plus rare, la ventilation artificielle est indiquée devant un enfant ayant un SDRA avec détresse respiratoire et hypoxémie majeures, dont la radiographie thoracique permet de visualiser une atteinte alvéolaire diffuse (poumons blancs). Le terme de « bronchiolite oblitérante » est ici parfois utilisé.

Modalités de la ventilation artificielle

La pression respiratoire positive (PEP) nasale a été essayée au cours de cette pathologie avec une efficacité prouvée pour des niveaux de PEP de 5-7 cmH₂O [82] [83]. L'échec de la technique, avec recours à l'intubation endotrachéale est de l'ordre de 10 à 20 %. Cette méthode peut permettre de passer un cap difficile chez des nourrissons présentant des apnées fréquentes ou une obstruction bronchiolaire modérée. Il n'a pas été montré qu'elle améliore la mécanique ventilatoire [84].

La ventilation mécanique avec intubation endotrachéale doit être adaptée à l'état de l'enfant. Il est classique de débiter cette ventilation en mode « volume contrôlé » en utilisant des volumes courants (VT) de l'ordre de 10 à 15 mL·kg⁻¹, une fréquence respiratoire entre 20 et 35 c·min⁻¹ selon l'âge, un rapport temps inspiratoire/expiratoire (I/E) de 1/2 à 1/4 et limitant si possible les pressions d'insufflation à 30-35 cmH₂O. Le plus souvent, la PEP est réglée à 2-3 cmH₂O, correspondant au frein glottique. La FIO₂ est à adapter aux gaz du sang et à la SpO₂.

Le mode ventilatoire peut être différent (« pression contrôlée »). Aucun n'a montré sa supériorité par rapport à un autre. Ce qui importe, c'est avant tout de stabiliser l'état de l'enfant et d'éviter d'aggraver les lésions bronchopulmonaires (barotraumatisme). Pour ce faire, il faut se fixer des objectifs : pH \geq 7,25 ; pCO₂ < 60 mmHg ; SpO₂ \geq 90 %. Ces valeurs seuils nécessitent un monitoring optimal et une présence médicale constante (réglage des paramètres en fonction de la clinique, des gaz du sang et des radiographies). Quelques cas de « sauvetage » ventilatoire par une ventilation à haute fréquence par oscillation, après échec de la ventilation conventionnelle, ont été décrits [85].

La sédation analgésie est indispensable (midazolam - fentanyl ou midazolam - sufentanil). La curarisation doit demeurer exceptionnelle. Si une sonde endotrachéale à ballonnet est utilisée chez le nourrisson, le monitoring continu de la pression du ballonnet est indispensable. Enfin, les gaz insufflés doivent être réchauffés et humidifiés. Les aspirations trachéales doivent être douces mais régulières, participant efficacement à la désobstruction bronchique.

Évolution - Complications

La durée moyenne de ventilation artificielle des bronchiolites aiguës graves est de trois à cinq jours chez les enfants sans antécédent notable. En cas de pathologie cardiaque ou pulmonaire préexistante, cette durée peut être notablement prolongée. Les complications de la ventilation artificielle sont relativement rares au cours de cette pathologie (moins de 6 % d'épanchement gazeux) [86]. Au cours des SDRA, certains auteurs ont utilisé l'assistance respiratoire extracorporelle [87] [88]. Les indications de cette technique sont : l'existence d'un barotraumatisme, un index d'oxygénation supérieur à 40 pendant plus de deux heures, une différence alvéolo-artérielle ([A-a] DO₂) supérieure à 500 pendant 12 heures, une hypoxémie aiguë majeure (PaO₂ < 40 mmHg avec FIO₂ = 1 pendant 2 heures), des pressions d'insufflation supérieures à 50 cmH₂O. L'équipe de l'hôpital Trousseau rapporte une expérience de l'utilisation de cette technique chez 21 enfants hospitalisés pour bronchiolites à VRS (13 anciens prématurés, 5 dysplasies bronchopulmonaires et 3 cardiopathies). Le taux de survie a été de 71,5 % [46].

La surinfection bactérienne est fréquente au cours des bronchiolites graves. À la phase « initiale », les bactéries les plus fréquemment isolées sont *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Moraxella catarrhalis*. Le premier germe cité secrète une bêta-lactamase dans 20 % des cas environ, le second peut être de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et le troisième produit une bêta-lactamase dans plus de 80 % des cas.

L'antibiothérapie initiale (le plus souvent association amoxicilline-acide clavulanique) doit être adaptée aux résultats de l'antibiogramme.

Parmi les nourrissons hospitalisés atteints de bronchiolite, des éléments prédictifs d'infection bactérienne ont été individualisés, en particulier : alimentation gastrique continue ou nutrition parentérale, atélectasies lobaires ou segmentaires sur les radiographies thoraciques [89], voire antibiothérapie précoce par voie parentérale [90].

Une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique peut survenir au cours des infections respiratoires à VRS [91]. Au cours des formes sévères, une hyponatrémie de dilution, même modérée, implique une restriction hydrique et un monitoring attentif des électrolytes plasmatiques.

INFECTION À VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL ET ANESTHÉSIE

Deux situations peuvent schématiquement se présenter au médecin anesthésiste-réanimateur dans ce cadre : celle d'un enfant présentant une infection des voies aériennes supérieures dans un contexte épidémique et devant subir une anesthésie ; ou celle d'un enfant ayant des antécédents de bronchiolite à VRS avec une hyperréactivité bronchique postinfectieuse prouvée ou suspectée et également candidat à une anesthésie générale.

Plusieurs études ont montré que le risque d'accidents respiratoires (laryngospasme, bronchospasme, épisodes de désaturation, atélectasies) était accru lors de l'anesthésie d'enfants présentant une infection des voies aériennes supérieures [92] [93] [94] [95] [96]. À l'inverse, d'autres auteurs n'ont pas observé d'augmentation de la morbidité dans ce même contexte [97] [98]. Ces différences d'interprétation peuvent être liées à plusieurs facteurs : définition non homogène de l'infection des VAS, actes chirurgicaux et protocoles anesthésiques différents, expérience anesthésique pédiatrique variable des médecins anesthésistes-réanimateurs, etc.

En pratique, il n'apparaît ni possible, ni raisonnable d'effectuer des prélèvements à la recherche du VRS chez les enfants enrhumés devant subir une anesthésie. Ce sont donc essentiellement des éléments cliniques qui vont aider à la prise de décision. Si, pour une chirurgie programmée, l'enfant présente une « rhinite claire », n'est pas fébrile et a un examen clinique normal, l'acte anesthésique apparaît possible. Si, en revanche, l'enfant est fébrile avec un écoulement nasal purulent et des signes, même modérés, à l'auscultation pulmonaire, il paraît raisonnable de surseoir à l'acte anesthésique non urgent même s'il n'est pas prévu d'intubation trachéale.

Tous les tableaux cliniques intermédiaires peuvent être observés. C'est avant tout l'expérience du médecin anesthésiste-réanimateur, le type d'intervention prévue, le contexte de sa réalisation qui décideront de la conduite à tenir. Dans tous les cas, l'information des patients et de leurs parents sera complète et objective. Combien de temps faut-il attendre si l'intervention est repoussée ? Aucune étude ne fournit de réponse claire à ce sujet. Des auteurs ont montré que le risque d'hyperréactivité bronchique persistait jusqu'à six semaines après une infection des VAS [99]. Berry avance que, après une rhinopharyngite, le risque respiratoire potentiel devient minime une à deux semaines après la disparition de la symptomatologie [100]. En revanche, chez l'enfant de moins d'un an ayant une infection des VAS, un auteur recommande

une période de latence de six à huit semaines après la disparition des symptômes [101]. La disparité est donc importante selon les auteurs.

Qu'il s'agisse d'un enfant enrhumé ou d'un enfant présentant une hyperréactivité bronchique connue ou suspectée, un certain nombre de précautions doivent être prises. Il est ainsi classique de recommander l'administration d'atropine avant l'induction anesthésique bien qu'aucune donnée scientifique ne puisse justifier cette thérapeutique. L'utilisation préventive de β_2 mimétiques inhalés ou de corticoïdes par voie orale a été utilisée avec succès chez des enfants à risque d'hyperréactivité bronchique, mais n'a pas été évaluée chez les enfants enrhumés [102]. Une préoxygénation est indispensable, d'une durée au moins égale à trois minutes ; celle-ci donne un délai d'au moins deux minutes avant d'observer une diminution de la $SpO_2 < 95 \%$. Ce délai est raccourci chez l'enfant enrhumé [103].

L'utilisation d'anesthésiques halogénés lors de l'induction anesthésique peut être bénéfique compte tenu de leurs propriétés bronchodilatatrices. Dans une série d'enfants anesthésiés (enrhumés et non enrhumés) au masque facial par halothane, pour myringotomie, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes concernant les complications respiratoires périopératoires. Une amélioration postopératoire de la symptomatologie respiratoire initiale des enfants enrhumés a même été observée [104].

Si la chirurgie le permet (enfant bénéficiant d'une anesthésie locorégionale), l'entretien sera assuré au masque facial par l'anesthésique halogéné (l'intérêt du sévoflurane est ici celui de son excellente tolérance cardiaque) évitant toute « agression » de l'axe laryngotrachéal.

Si une induction intraveineuse est choisie, l'utilisation de propofol semble devoir être recommandée [105]. Une curarisation utilisera préférentiellement le vécuronium qui ne modifie pas le tonus bronchique. L'utilisation de fentanyl ou sufentanil est également indispensable si l'intubation endotrachéale est décidée, permettant une profondeur d'anesthésie suffisante, élément essentiel de la prévention du bronchospasme. Dans ces conditions d'anesthésie profonde, l'intubation endotrachéale pratiquée par des mains expérimentées, se déroule habituellement sans problème notable. Que l'enfant soit en ventilation spontanée ou contrôlée, l'humidification et le réchauffement des gaz inspirés apparaissent ici particulièrement utiles. Enfin, le monitoring ventilatoire permet d'adapter au mieux les paramètres du respirateur (limitation des pressions d'insufflation et surveillance de la pression de crête, rapport I/E au moins égal à 1/3).

PEUT-ON PRÉVENIR LES BRONCHIOLITES AIGÜES ?

Compte tenu du problème de santé publique que représente cette affection, et de l'absence de traitement spécifique efficace, la prévention apparaît comme un objectif prioritaire.

Hygiène

En milieu hospitalier, les mesures « classiques » d'hygiène hospitalière prennent là toute leur importance : lavage des mains [106], port de blouses spécifiques au patient, port du masque. Le regroupement géographique des enfants atteints de bronchiolite pourrait permettre d'éviter la transmission du virus aux enfants admis pour une autre pathologie. La transmission nosocomiale de l'infection a pu parfois atteindre des taux élevés [107]. Ces mesures d'hygiène concernent également bien entendu le matériel d'anesthésie au bloc opératoire, ainsi qu'un

respect strict des règles d'asepsie chez l'enfant à risque, tout particulièrement en période épidémique.

Immunoglobulines

Les immunoglobulines intraveineuses anti-VRS (Ig IV-VRS) ont fait l'objet de plusieurs études. Celle du groupe PREVENT fait référence [108]. Un collectif de 510 enfants ayant des antécédents de prématurité et/ou de bronchodysplasie ont été randomisés et ont reçu mensuellement pendant une période épidémique, soit 750 mg·kg⁻¹ d'Ig IV-VRS, soit un « placebo » (albumine 1 %). L'incidence de l'hospitalisation pour infection à VRS a été réduite de 41 % chez les enfants recevant les immunoglobulines. Ces dernières n'ont cependant aucune influence bénéfique sur le recours à la ventilation artificielle ou la mortalité [109]. Les Ig intraveineuses anti-VRS ne sont pas disponibles en France. Aux États-Unis, les indications sont bien précises [110].

Le palivizumab (Synagis[®]) est un anticorps monoclonal composé de séquences d'anticorps humains (95 %) et murins (5 %). De type Ig G₁K, il est dirigé contre la protéine de fusion du VRS. À une concentration sérique d'environ 30 µg·mL⁻¹, il réduit de 99 % la réplication pulmonaire du VRS chez le rat. Là encore, plusieurs études ont permis de mettre en évidence une diminution de la fréquence des hospitalisations chez les enfants traités, mais aucune incidence significative sur la réduction de la ventilation artificielle [111] [112] ou la mortalité [113]. Un rapport coût-efficacité très défavorable a fait discuter des indications de cet anticorps. Le seul groupe d'enfants chez lesquels le coût de l'hospitalisation était comparable à celui d'un traitement par palivizumab était celui des patients insuffisants respiratoires chroniques sévères [114]. En France, les indications ont ainsi été restreintes - aux enfants de moins de six mois au début de l'épidémie, prématurés (terme inférieur ou égal à 32 semaines) avec antécédents de dysplasie broncho-pulmonaire - et aux enfants de moins de deux ans, anciens prématurés (terme inférieur ou égal à 35 semaines présentant une dysplasie broncho-pulmonaire traitée au long cours (oxygénodépendance).

La posologie recommandée de palivizumab est de 15 mg·kg⁻¹ administrée une fois par mois par voie intramusculaire au début des périodes épidémiques. La durée du traitement concerne toute la période épidémique (4 à 5 injections). Au cours d'une récente étude française (ATU de cohorte) sur 547 enfants initialement inclus, 16 arrêts de traitement ont été signalés après la première injection, 21 après la seconde, 48 après la troisième et 129 après la quatrième injection (fin de la saison épidémique). Dans toutes les études, les effets indésirables rapportés ont été comparables dans les groupes placebo et palivizumab. Il s'agit d'épisodes fébriles, de réactions au site d'injection et de « nervosité » (douleur ?).

Vaccination

La mise au point d'un vaccin efficace est une des priorités à l'échelle mondiale (Global Programme for Vaccines). Certains, contenant les protéines F et/ou G du VRS, obtenues par recombinaison génétique ou sur culture tissulaire ont été testés chez le singe et l'homme adulte mais non chez le nourrisson. La conférence de consensus rappelle que l'intérêt d'une prévention par le vaccin antigrippal chez le nourrisson n'est pas établi bien qu'un certain nombre de bronchiolites soit dû au virus *influenzae*.

La prévention des récurrences des bronchiolites a fait l'objet de plusieurs études. La corticothérapie inhalée améliore l'état respiratoire de certains enfants uniquement à court

terme après l'épisode aigu [115]. S'il est montré qu'une bronchiolite sévère à VRS chez le nourrisson est associée à un risque majoré de pathologie bronchique obstructive ultérieure [116], aucun traitement préventif n'a fait la preuve de son efficacité. Ainsi, une corticothérapie orale (prednisolone) administrée au cours de la phase aiguë d'une bronchiolite à VRS ne prévient pas la survenue d'un asthme ultérieur [117].

CONCLUSION

La bronchiolite aiguë est une maladie infectieuse remarquable par sa très grande fréquence chez le nourrisson et par sa gravité potentielle chez certains enfants à haut risque. Elle l'est aussi par l'absence de consensus sur les thérapeutiques spécifiques à entreprendre (bronchodilatateurs, corticoïdes...), alors que les traitements symptomatiques de réanimation sont le plus souvent nécessaires et suffisants au cours des formes graves ; elle l'est enfin par l'efficacité inconstante des mesures préventives malgré l'introduction récente sur le marché d'anticorps monoclonaux spécifiques du VRS.

RÉFÉRENCES

- 1 Glezen WP, Loda FA, Clyde WA Jr, Senior RJ, Sheaffer CI, Conley WG, et al. Epidemiologic patterns of acute lower respiratory disease of children in a pediatric group practice. J Pediatr 1971 ; 78 : 397-406.
- 2 Henderson FW, Clyde WA Jr, Collier AM, Denny FW, Senior RJ, Sheaffer CI, et al. The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. J Pediatr 1979 ; 95 : 183-90.
- 3 Grimpel E. Epidemiology of infant bronchiolitis in France. Arch Pediatr 2001 ; 8 Suppl 1 : 83S-92S.
- 4 Alvaro G, Zuccotti GV. Epidemiological aspects of respiratory syncytial virus (RSV) infections in Italy: a national survey. J Int Med Res 2000 ; 28 : 207-13.
- 5 Simpson H, Matthew DJ, Habel AH. Acute respiratory failure in bronchiolitis and pneumonia in infancy. Br Med J 1974 ; 2 : 632-6.
- 6 Hammer J, Numa A, Newth CJL. Acute respiratory distress syndrome caused by respiratory syncytial virus. Pediatr Pulmonol 1997 ; 23 : 176-83.
- 7 Rashki K, Couriel JM. Management of acute bronchiolitis. Arch Dis Child 1994 ; 71 : 463-9.
- 8 Milner AD, Murray M. Acute Bronchiolitis in infancy: treatment and prognosis. Thorax 1989 ; 44 : 1-5.
- 9 Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. J Infect Dis 2001 ; 183 : 16-22.
- 10 Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. Respiratory syncytial virus in children with bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1988 ; 82 : 199-203.

- 11 MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial virus infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 397-400.
- 12 Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial virus infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 77-81.
- 13 Bodart E, Just J, Grimfeld A, Costil J. Enquête rétrospective sur l'évolution respiratoire des bronchiolites graves. *Arch Fr Pédiatr* 1993 ; 50 : 573-6.
- 14 Dutau G. Le virus des bronchiolites. Paris : Arnette Blackwell ; 1998. p. 7-15.
- 15 Gillet Y. Prévention de l'infection par le virus respiratoire syncytial. *Arch Péd* 1998 ; 5 : 333-7.
- 16 Berman S. Epidemiology of acute respiratory infections in children of developing countries. *Rev Infect Dis* 1991 ; 13 Suppl 6 : S454-62.
- 17 Zollar LM, Krause HE, Mufson MA. Microbiologic studies on young infants with lower respiratory tract disease. *Am J Dis Child* 1973 ; 126 : 56-60.
- 18 Verger P, Bentégeat J, Guillard JM, Foullon X. Les formes graves d'adénovirose chez l'enfant : à propos de quelques observations nouvelles. *Ann Pediatr* 1970 ; 17 : 5-16.
- 19 MacMillan JA, Weiner LB, Higgins AM, Macknight K. Rhinovirus infection associated with serious illness among pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1993 ; 12 : 321-5.
- 20 Carson JL, Collier AM, Hu SS. Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 463-8.
- 21 Everard ML, Swarbrick A, Wrighttham M, McIntyre J, Dunkley C, James PD, et al. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 1994 ; 71 : 428-32.
- 22 Dargaville PA, South M, McDougall PN. Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1996 ; 75 : 133-6.
- 23 Wohl ME, Chernick V. State of the art: bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1978 ; 118 : 759-81.
- 24 Bont L, Kavelaars A, Heijnen CJ, van Vught AJ, Kimpen JL. Monocyte interleukin-12 production is inversely related to duration of respiratory failure in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2000 ; 181 : 1772-5.
- 25 Blanchard B. Infections à VRS chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 1994 ; 1 : 738-45.
- 26 Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JT, et al. Peripheral blood cytokine responses and disease severity in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur Respir J* 1999 ; 14 : 144-9.

- 27 Mertsola J, Ziegler T, Ruskanen O, Vanto T, Koivikko A, Halonen P. Recurrent wheezy bronchitis and viral respiratory infections. *Arch Dis Child* 1991 ; 66 : 124-9.
- 28 Linn WS, Shamoo DA, Anderson KR, Peng RC, Avol EL, Hackney JD. Effects of prolonged, repeated exposure to ozone, sulfuric acid and their combination in healthy and asthmatic volunteers. *Am J Resp Crit Care Med* 1994 ; 150 : 431-40.
- 29 MacMillan JA, Tristram DA, Weiner LB, Higgins AP, Sandstrom C, Brandon R. Prediction of the duration of hospitalization in patients with respiratory syncytial virus infection: use of clinical parameters. *Pediatrics* 1988 ; 81 : 22-6.
- 30 Opavsky MA, Stephens D, Wang EE. Testing models predicting severity of respiratory syncytial virus infection on the PICNIC RSV database. Pediatric investigators collaborative network on infections in Canada. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995 ; 149 : 1217-20.
- 31 Trefny P, Stricker T, Baerlocher C, Sennhauser FH. Family history of atopy and clinical course of RSV infection in ambulatory and hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol* 2000 ; 30 : 302-6.
- 32 Ng YT, Cox C, Atkins J, Butler IJ. Encephalopathy associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Child Neurol* 2001 ; 16 : 105-8.
- 33 Sreeram N, Watson JG, Hunter S. Cardiovascular effects of acute bronchiolitis. *Acta Paediatr Scand* 1991 ; 80 : 133-6.
- 34 Armstrong DS, Menahem S. Cardiac arrhythmias as a manifestation of acquired heart disease in association with paediatric respiratory syncytial virus infection. *J Paediatr Child Health* 1993 ; 29 : 309-11.
- 35 El-Radhi AS, Barry W, Patel S. Association of fever and severe clinical course in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1999 ; 81 : 231-4.
- 36 Tristram DA, Miller RW, MacMillan JA, Weiner LB. Simultaneous infection with respiratory syncytial virus and other respiratory pathogens. *Am J Dis Child* 1988 ; 142 : 834-6.
- 37 Eriksson J, Nordshus R, Carlsen KH, Orstadvik I, Westvik J, Eng J. Radiological findings in children with respiratory syncytial virus infection: relationship to clinical and bacteriological findings. *Pediatr Radiol* 1986 ; 16 : 120-2.
- 38 Welliver JR, Welliver RC. Bronchiolitis. *Pediatr Rev* 1993 ; 14 : 134-9.
- 39 Wennergren G, Hansson S, Engstrom I, Jodal U, Amark M, Brodin I, et al. Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. *Acta Paediatr* 1992 ; 81 : 40-5.
- 40 Pichler MN, Reichenbach J, Schmidt H, Herrmann G, Zielen S. Severe adenovirus bronchiolitis in children. *Acta Paediatr* 2000 ; 89 : 1387-9.

- 41 Walsh EE, McConnochie KM, Long CE, Hall CB. Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis* 1997 ; 175 : 814-20.
- 42 Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. Conférence de consensus. ANAES 2000.
- 43 Roussel F, Pilotti A, Benfrad JA. Prise en charge kinésithérapique de la bronchiolite. *Kinésithérapie scientifique* 1995 ; 346 : 49-57.
- 44 Deschildre A, Thumerelle C, Bruno B, Dubos F, Santos C, Dumonceaux A. Acute bronchiolitis in infants. *Arch Pediatr* 2000 ; Suppl 1 : 21S-6S.
- 45 Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr* 1988 ; 113 : 266-71.
- 46 Hallalel F, Costil J. Formes graves des bronchiolites. *Réalités Pédiatriques* 2001 ; 57 : 62-6.
- 47 Jacomet C, Burgard M, Godeaut E, Blanche S, Hubert P, Deblic J, et al. Severe respiratory syncytial virus infections. Study of 87 infants hospitalized in an epidemic. *Arch Fr Pédiatr* 1989 ; 46 : 573-8.
- 48 Tepper RS, Rosenberg D, Eigen H. Airway responsiveness in infants following bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1992 ; 13 : 6-10.
- 49 O'Callaghan C, Milner AD, Swarbrick A. Nebulised salbutamol does have a protective effect on airways in children under 1-year-old. *Arch Dis Child* 1988 ; 63 : 479-83.
- 50 Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991 ; 118 : 807-11.
- 51 Chevalier B, Aegerter P, Parat S, Bidat E, Renaud C, Lagardère B. Étude comparative des nébulisations de salbutamol contre placebo à la phase aiguë d'une bronchiolite chez 33 nourrissons de 1 à 6 mois. *Arch Pédiatr* 1995 ; 2 : 11-7.
- 52 Schuh S, Canny G, Reisman J, Kerem E, Bentur L, Petric M, et al. Nebulised albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1990 ; 117 : 633-7.
- 53 Soto ME, Sly PD, Uren E, Taussig LM, Landau LI. Bronchodilator response during acute viral bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmonol* 1985 ; 1 : 85-90.
- 54 Wang E, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators from treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child* 1992 ; 12 : 289-93.
- 55 Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991 ; 66 : 1061-4.
- 56 Reijonen T, Korppi M, Pitakangas S, Tenhola S, Remes K. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995 ; 149 : 686-92.

- 57 Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 1004-7.
- 58 Sanchez I, De Koster J, Powel RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993 ; 122 : 145-51.
- 59 Henry RL, Milner AD, Stockes GM. Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1983, 58 : 925-6.
- 60 Schuh S, Johnson D, Canny G, Reisman J, Shields M, Kovesi T, et al. Efficacy of adding nebulized Ipratropium Bromide to nebulized Albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics* 1992 ; 90 : 920-3.
- 61 Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; 2 : CD001266.
- 62 Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001 ; 31 : 284-8.
- 63 Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, Dobson S, et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1996 ; 126 : 390-5
- 64 Dabbous IA, Tkachyk JS, Stamm SJ. A double blind study on the effects of corticosteroids in the treatment of bronchiolitis. *Pediatrics* 1966 ; 37 : 477-84.
- 65 Leer JA, Green JL, Heimlich EM, Hyde JS, Moffet HL, Young GA, Barron BA. Corticosteroid treatment in bronchiolitis: a controlled collaborative study in 297 infants and children. *Am J Dis Child* 1969 ; 117 : 495-503.
- 66 Conolly JH, Field CMB, Glasgow JFT, Slattery CM, Mac Lynn DM. A double blind trial of prednisolone in epidemic bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Acta Paediatr Scand* 1969 ; 58 : 116-20.
- 67 Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, Segal E, Kiderman A, Branski D, et al. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1998 ; 26 : 162-6.
- 68 Bulow SM, Nir M, Levin E, Friis B, Thomsen LL, Nielsen JE, et al. Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics* 1999 ; 104 : 77.
- 69 Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 1997 ; 130 : 191-6.

- 70 Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983 ; 71 : 13-8.
- 71 Oski PA, Salitsky S, Barnes LA. Steroid therapy in bronchiolitis: a double-blind study. *Am J Dis Child* 1961 ; 102 : 759-64.
- 72 Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgence Pédiatrique. Prise en charge des bronchiolites aiguës du nourrisson. Propositions de la commission d'évaluation. Compte rendu de réunion. *Arch Pédiatr* 1996 ; 3 : 1191-2.
- 73 Van Woensel JB, Wolfs TE, van Aalderen WM, Brand PL, Kimpen JL. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax* 1997 ; 52 : 634-7.
- 74 Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000 ; 105 : E44.
- 75 Taber LH, Knight V, Gilbert BE, McClung HW, Wilson SZ, Norton HJ, et al. Ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatrics* 1983 ; 72 : 613-8.
- 76 Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang AT, Ariagno RL, Prober CG. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1991 ; 4 ; 325 : 24-9.
- 77 Meert KL, Sarnaik AP, Gelmini MJ, Lieh-Lai MW. Aerosolized ribavirin in mechanically ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: a prospective, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med* 1994 ; 22 : 566-72.
- 78 Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 1996 ; 97 : 137-40.
- 79 Rayet I, Teyssier G. Ribavirine et ventilation mécanique. *Arch Fr Pédiatr* 1990 ; 47 : 467.
- 80 Bruhn FW, Mokrohisky ST, McIntosh K. Apnea associated with respiratory syncytial virus infection in young infants. *J Pediatr* 1977 ; 90 : 382-6.
- 81 Church NR, Anas NG, Hall CB, Brooks JG. Respiratory syncytial virus-related apnea in infants. Demographics and outcome. *Am J Dis Child* 1984 ; 138 : 247-50.
- 82 Beasley JM, Jones SE. Continuous positive airway pressure in bronchiolitis. *Br Med J* 1981 ; 5 ; 283 : 1506-8.
- 83 Soong WJ, Hwang B, Tang RB. Continuous positive airway pressure by nasal prongs in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1993 ; 16 : 163-6.
- 84 Smith PG, el-Khatib MF, Carlo WA. PEEP does not improve pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147 : 1295-8.

- 85 Duval EL, Leroy PL, Gemke RJ, van Vught AJ. High-frequency oscillatory ventilation in RSV bronchiolitis patients. *Respir Med* 1999 ; 93 : 435-40.
- 86 Floret D, Gabai E. Assisted ventilation in infants with acute bronchiolitis. *Pediatric* 1986 ; 41 : 189-95.
- 87 Steinhorn RH, Green TP. Use of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: the national experience, 1983 to 1988. *J Pediatr* 1990 ; 116 : 338-42.
- 88 Khan JY, Kerr SJ, Tometzki A, Tyszczyk L, West J, Sosnowski A, et al. Role of ECMO in the treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: a collaborative report. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995 ; 73 : F91-4.
- 89 Dutau G, Juchet A, Rittie JL, Rance F, Bremont F, Nouilhan P. Conflicting therapeutic aspects during acute bronchiolitis in infants. *Arch Pediatr* 1997 ; 4 Suppl 2 : 72s-7s.
- 90 Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr* 1988 ; 113 : 266-71.
- 91 Van Steensel-Moll HA, Hazelzet JA, van der Voort E, Neijens HJ, Hackeng WH. Excessive secretion of antidiuretic hormone in infections with respiratory syncytial virus. *Arch Dis Child* 1990 ; 65 : 1237-9.
- 92 Olsson GL, Hallen B. Laryngospasm during anesthesia. A computer-aided incidence study in 136,929 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984 ; 28 : 567-75.
- 93 Olsson GL. Bronchospasm during anesthesia. A computer-aided incidence study in 136,929 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987 ; 31 : 244-52.
- 94 McGill WA, Coveler LA, Epstein BS. Subacute upper respiratory infection in small children. *Anesth Analg* 1979 ; 58 : 331-3.
- 95 DeSoto H, Patel RI, Soliman IE, Hannallah RS. Changes in oxygen saturation following general anesthesia in children with upper respiratory infection signs and symptoms undergoing otolaryngological procedures. *Anesthesiology* 1988 ; 68 : 276-9.
- 96 Levy L, Pandit UA, Randel GI, Lewis IH, Tait AR. Upper respiratory tract infections and general anesthesia in children. Perioperative complications and oxygen saturation. *Anaesthesia* 1992 ; 47 : 678-82.
- 97 Tait AR, Knight PR. Intraoperative respiratory complications in patients with upper respiratory tract infections. *Can J Anaesth* 1987 ; 34 : 300-3.
- 98 Rolf N, Coté CJ. Frequency and severity of desaturation events during general anesthesia in children with and without upper respiratory infections. *J Clin Anesth* 1992 ; 4 : 200-3.

- 99 Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, Gold WM, Nadel JA. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis* 1976 ; 113 : 131-9.
- 100 Berry FA. The child with a runny nose. In: Berry FA, Ed. *Anesthetic Management of Difficult and Routine Pediatric Patients*. New York: Churchill Livingstone; 1990. p. 267-83.
- 101 Baker SB. The dilemma of anesthetizing the child with an upper respiratory tract infection. *Semin Anesth* 1992 ; 11 : 265-73.
- 102 Zachary CY, Evans R. Perioperative management for childhood asthma. *Ann Allerg Asthma Immunol* 1996 ; 77 : 468-72.
- 103 Kinouchi K, Tanigami H, Tashiro C, Nishimura M, Fukumitsu K, Takauchi Y. Duration of apnea in anesthetized infants and children required for desaturation of hemoglobin to 95%. *Anesthesiology* 1992 ; 77 : 1105-7.
- 104 Tait AR, Knight PR. The effects of general anesthesia on upper respiratory tract infections in children. *Anesthesiology* 1987 ; 67 : 930-5.
- 105 Pizov R, Brown RH, Weiss YS, Baranov D, Hennes H, Baker S, et al. Wheezing during induction of general anesthesia in patients with and without asthma. A randomized, blinded trial. *Anesthesiology* 1995 ; 82 : 1111-6.
- 106 Isaacs D, Dickson H, O'Callaghan C, Sheaves R, Winter A, Moxon ER. Handwashing and cohorting in prevention of hospital acquired infections with respiratory syncytial virus. *Arch Dis Child* 1991 ; 66 : 227-31.
- 107 Gillet Y. Prévention de l'infection par le virus respiratoire syncytial. *Arch Pediatr* 1998 ; 5 : 333-7.
- 108 The PREVENT study group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immunoglobulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 93-9.
- 109 Wang EE, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; 2 : CD001725.
- 110 Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous: indications for use. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 645-50.
- 111 Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sanchez PJ, Steichen J, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998 ; 17 : 110-5.
- 112 Saez-Llorens X, Castano E, Null D, Steichen J, Sanchez PJ, Ramilo O, et al. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory

syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. The MEDI-493 Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998 ; 17 : 787-91.

113 Sharland M, Bedford-Russell A. Preventing respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Br Med J* 2001 ; 322 : 62-3.

114 Thomas M, Bedford-Russell A, Sharland M. Prevention of respiratory syncytial virus infection with palivizumab. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000 ; 55 : 333-58.

115 Simoes EA. Treatment and prevention of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. Long-term effects on respiratory outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : S14-S7.

116 Sigurs N. Epidemiologic and clinical evidence of a respiratory syncytial virus-reactive airway disease link. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : S2-6.

117 Van Woensel JB, Kimpen JL, Sprickelman AB, Ouweland A, van Aalderen WM. Long-term effects of prednisolone in the acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 2000 ; 30 : 92-6.