

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 15 mars 2022
Par Mme Marion Brenek**

Bronchiolite du nourrisson : évolution vers l'asthme

Membres du jury :

Président : Pr Anne Goffard, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Dr Emmanuel Hermann, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur(s) : Dr Julie Demaret, Assistant Hospitalier Universitaire, Faculté de pharmacie, Université de Lille
Dr Emilie Matton, Docteur en Pharmacie, Pharmacie d'Officine à Cuincy



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle

M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique LESPAGNOL Albert
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques

Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon président de thèse, le Professeur Anne Goffard. Merci d'avoir pris le temps de vous intéresser à mon travail. Je suis admirative de votre investissement dans la crise sanitaire qui nous touche maintenant depuis deux ans. Je suis également reconnaissante de votre enseignement que vous dispensez avec passion et rigueur.

A mon directeur de thèse, le Dr Emmanuel Hermann. Merci d'avoir accepté de m'accompagner, aussi bien dans la rédaction de ce mémoire mais également personnellement. Je suis reconnaissante d'avoir rencontré l'enseignant et l'homme généreux que vous êtes grâce à la Revue et vos actions humanitaires que j'ai suivi et soutenu.

Au Dr Julie Demaret d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Votre présence a été une grande satisfaction pour moi de part vos compétences et votre fonction au sein de l'Université.

A Emilie d'avoir accepté avec enthousiasme ma proposition. Nous avons presque partagé le même banc pendant plusieurs années et maintenant nous partageons les mêmes tables autour desquelles les enfants courent. Tu es une amie, une maman et une pharmacienne accomplie.

A Clément. Merci de m'accompagner et de m'aimer comme tu le fais, en toute simplicité. Tu me rappelles chaque jour ce qu'est le bonheur quand je vois la tendresse dans tes yeux envers Léonie. Tu es un papa merveilleux.

A Léonie, ma chérie. Merci de faire de moi une maman comblée. Tu es mon petit rayon de soleil. Ton sourire réchauffe mon cœur, tes longs discours me font rire et tes progrès m'émerveillent au quotidien. Je t'aime tant.

A Maman et Papa. Merci encore. Je suis tellement reconnaissante d'être votre fille. Vous nous avez toujours soutenues sans jamais nous influencer. Vous nous dites souvent que vous êtes fiers, cette fierté est partagée. Vous êtes un exemple de bienveillance et d'amour que je souhaite transmettre à mes enfants.

A Sixtine et Laurine, mes sœurs de sang, de cœur, de tout. Merci pour tous ces moments passés, présents et futurs ensemble. Ils font de moi une grande sœur épanouie et fière. Je ne conçois pas ma vie sans vous.

A Typhaine, ma sœur de cœur, ma confidente, et surtout la meilleure coloc' de tous les temps. Nous avons vécu tant de bons moments mais d'autres plus durs. Merci d'avoir fait de moi la marraine de Clémence.

A mes grands-parents. Mamie, Mémé et Papy, je suis une petite-fille très fière de ses racines. A Pépé et Jean, qui nous regardent d'en haut.

A ma belle-famille. Merci pour tous ces repas de famille à parler pendant des heures. Merci de partager ces valeurs qui me sont chères.

A mes cousines, mes cousins, mes tantes, mes oncles, mon parrain. J'ai tant de souvenirs en tête grâce à vous. Des fous-rires, des parties de foot, des anniversaires,

des brouettes de cailloux, des campings, des sauts dans la piscine tout habillé, des gâteaux, des cotillons, des jeux-vidéo, des cabanes dans les arbres...

A mes amis et tous les petits loulous. Vous êtes une bouffée d'oxygène. C'est un bonheur d'être présente pour les moments forts de vos vies.

A mes collègues. Nous avons passée tant d'heures ensemble. Nous avons partagé de si bons moments et d'autres difficiles. Vous allez me manquez.

A ma Marraine. Tout simplement merci. Je sais que tu es là, tu me manques tant...

Table des matières

Introduction.....	21
I. Généralités et Consensus en France.....	23
1. Définition	23
2. Epidémiologie.....	24
3. Virologie	30
a. Les différents virus de la bronchiolite	30
b. Le Virus Respiratoire Syncytial	33
4. Physiopathologie de la bronchiolite	39
a. Systèmes de protection de l'épithélium respiratoire	39
b. Pathogénèse	40
5. Facteurs de risque.....	42
6. Critères de gravité	46
7. Diagnostic clinique.....	47
8. Examens complémentaires	49
9. Evolution et complications	50
a. Evolution à court terme et surinfections	50
b. Evolution à moyen et long terme.....	51
II. Corrélation entre bronchiolite et asthme.....	53
1. La réponse immunitaire lors d'une infection par le VRS	53
a. Immunité innée antivirale	53
b. Immunité adaptative cellulaire (67) (68)	60
c. Immunité adaptative humorale (67,68).....	64
2. Définition de l'asthme	66
3. Rôle du système immunitaire dans l'asthme	66
4. Facteurs impliqués dans l'évolution d'une bronchiolite à VRS vers l'asthme	69
III. Prise en charge et traitements en France.....	73

1.	Etat des lieux des pratiques	73
2.	Mesures générales.....	76
a.	Lavage des mains et friction hydroalcoolique.....	76
b.	Désobstruction rhinopharyngée (DRP)	77
c.	Hydratation et nutrition	79
d.	Couchage et environnement	80
3.	Traitements pharmacologiques symptomatiques	81
a.	Bronchodilatateurs	81
b.	Corticoïdes	83
c.	Antitussifs.....	85
d.	Mucolytiques	85
e.	Oxygénothérapie et sérum salé hypertonique.....	85
4.	Traitements pharmacologiques curatifs.....	86
a.	Antiviraux	86
b.	Antibiotiques.....	87
5.	Traitements pharmacologiques préventifs.....	87
a.	Vaccination.....	87
b.	Immunoglobulines	90
c.	Anticorps monoclonal.....	91
6.	Kinésithérapie.....	97
7.	Prise en charge vaccinale	99
IV.	Enjeu de Santé Publique et éducation thérapeutique	101
1.	Arguments économiques.....	101
2.	Arguments médicaux.....	103
3.	La prévention primaire à l'officine	104
a.	Les clés d'un conseil efficace.....	104
b.	Le conseil pharmaceutique	106
V.	Conclusion.....	111

VI. Annexes.....	113
VII. Bibliographie.....	121

Liste des abréviations

AEG : Altération de l'Etat Général

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BAN : Bronchiolite Aigüe du Nourrisson

CC : Conférence de Consensus

CNHIM : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

DRP : Désobstruction Rhino-Pharyngée

GROG : Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe

HAS : Haute Autorité de Santé

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

InVS : Institut de Veille Sanitaire

NK : Natural Killer

TLR : Toll Like Receptor

TNF : Tumor Necrosis Factor

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

SFP : Société Française de Pédiatrie

SRO : Soluté de Réhydratation Orale

Introduction

Chaque année en France, la bronchiolite aiguë touche environ 480 000 enfants soit 30% de cette population avant l'âge de deux ans. Cette affection respiratoire basse survient sous forme d'épidémies saisonnières.

Bien qu'il s'agisse d'une bronchopathie bénigne évoluant de façon favorable dans la majorité des cas, cette affection hivernale constitue un problème de Santé Publique. En effet, malgré une prise en charge faite essentiellement en ville, elle entraîne une augmentation significative des consultations en services d'urgences ainsi que des hospitalisations, cela au même moment que les épidémies des gastro-entérites virales et de grippe. Cet engorgement des hôpitaux a révélé les difficultés de prise en charge et mis en évidence la nécessité d'une harmonisation des recommandations diagnostiques et thérapeutiques réalisé en 2000 lors de la conférence de consensus et publiée en janvier 2001.

Depuis le développement de nouveaux outils de recherche, les scientifiques tentent de répondre aux interrogations qu'ils se posaient lors des décennies précédentes. Ce travail a pour but d'analyser les connaissances acquises et les questions encore non élucidées sur les liens de causalité entre la bronchiolite aiguë du nourrisson et le développement d'un asthme chez le jeune enfant. La complexité de l'analyse de cette relation réside dans la diversité des mécanismes immunologiques incriminés. L'asthme étant une pathologie respiratoire inflammatoire très courante, cela renforce l'impact de la bronchiolite du nourrisson sur la Santé Publique, non seulement à court mais aussi à long terme.

Comme pour chaque enjeu de Santé Publique, la prévention primaire est un point essentiel dans l'éducation thérapeutique des patients et, dans ce cas, de l'entourage. Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé acteur de cette prévention primaire en dispensant les conseils et recommandations d'hygiène nécessaires.

I. Généralités et Consensus en France

1. Définition

La bronchiolite du nourrisson a été définie lors de la Conférence de Consensus (CC) de la Haute Autorité de Santé (HAS) datant de 2000 (1). Elle regroupait des spécialistes en pédiatrie, médecine générale et kinésithérapeutes. Il s'agit de l'ensemble des bronchopathies obstructives virales chez les nourrissons d'un à vingt-quatre mois. Le plus souvent causée par le Virus Respiratoire Syncytial (VRS), elle se traduit par une inflammation aiguë des voies respiratoires basses, les bronchioles, et se caractérise par :

- Un âge inférieur à 24 mois,
- Un premier ou second épisode en période épidémique (à partir du troisième épisode de ce type, on parle d'asthme du nourrisson),
- Une survenue au décours immédiat d'une rhino-pharyngite (48 à 72h), peu ou pas fébrile,
- Une toux, une dyspnée obstructive avec polypnée et des anomalies respiratoires diverses lors de l'auscultation (surdistension thoracique, râles crépitants/sibilants avec *wheezing*...)

Il n'existe pas de définition reconnue au niveau international. Il s'agit le plus souvent de définitions établies entre spécialistes suite à la rédaction de consensus au sujet de cette affection. Ainsi d'un pays à l'autre, elle ne se définit pas de la même façon et l'âge est parfois un critère variable (jusqu'à douze mois par exemple)(2)(3). Cependant, chaque société de pédiatrie établit des recommandations de diagnostic et de traitements similaires (1),(4). Une définition officielle est cependant nécessaire afin d'établir un diagnostic positif mais aussi différentiel des autres bronchopathies obstructives permettant la mise en place d'une thérapeutique adaptée et efficace.

Suite à une forte demande des professionnels de santé pour une harmonisation des pratiques ainsi qu'une actualisation des recommandations au regard de la littérature récente, un nouveau texte a été établi en novembre 2019 par l'HAS, en collaboration avec le Conseil National Professionnel de Pédiatrie (5). Ce texte aborde précisément la prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois.

Dans ces recommandations, la définition de la BAN n'est plus restreinte à la période épidémique mais est étendue à toute l'année. Enfin, il est discuté d'envisager un autre diagnostic devant un second épisode de BAN chez l'enfant de moins de 12 mois mais aussi lors d'un premier épisode chez l'enfant de plus de 12 mois.

2. Epidémiologie

En France, l'épidémie de bronchiolite est saisonnière. Elle débute mi-octobre pour atteindre un pic fin décembre, début janvier et décliner à la fin de l'hiver (6). Le nombre d'enfants atteints a augmenté de 9% par an depuis les années 1990 pour se stabiliser durant la dernière décennie à environ 480 000 cas, soit 30% des enfants de un à 24 mois (1). Au total, chaque année 2 à 3% des nourrissons de moins d'un an sont hospitalisés pour bronchiolite sévère. On enregistre moins de 1% de décès (7).

La surveillance nationale des épidémies de bronchiolite s'appuie sur différents réseaux complémentaires :

- SOS Médecins, répertorie les consultations ambulatoires pour bronchiolite en France métropolitaine
- OSCOUR (Organisation de la Surveillance Coordonnée des Urgences), représente plus de 500 services soit presque 90% des passages aux urgences
- RENAL (Réseau nationale des laboratoires hospitaliers) et les réseaux Sentinelles de médecine libérale pour les prélèvements et analyses virologiques
- L'Agence Nationale de Santé Publique connue sous le nom de Santé Publique France (anciennement Institut de Veille Sanitaire (InVS), jusqu'en 2016) analyse les données recueillies par SOS Médecins, OSCOUR et les analyses virologiques pour publier des bulletins hebdomadaires et saisonniers.

A l'échelle régionale, des réseaux existent afin de recenser les nouveaux cas, d'accompagner les parents dans la prévention et la conduite à tenir comme par exemple :

- Le réseau ERBUS (Epidémiologie et Recueil des Bronchiolites en Urgence pour Surveillance, via les urgences pédiatriques d'Île-de-France)

- Les « Réseau Bronchiolite » régionaux comme le Réseau Bronchiolite Nord Pas-de-Calais, organisent la permanence des soins de kinésithérapie, améliore la prise en charge en ville, informe la population et coordonne l'activité entre la ville et l'hôpital.

L'Agence Nationale de Santé Publique analyse les indicateurs de surveillance épidémiologique à partir des données des différents réseaux. Le Tableau 1 illustre les données obtenues de ces réseaux entre 2014 et 2017 et permet d'apprécier les tendances des différents indicateurs. Ces données sont actualisées plus loin dans cette partie.

Sources de données	Indicateurs de surveillance de la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans	Période de surveillance (S41 à S11)		
		2014-2015	2015-2016*	2016-2017
SOS Médecins	Nombre de consultations	7 532	9 476	10 085
	Proportion moyenne de consultations pour bronchiolite parmi les consultations toutes causes codées	7%	7%	7%
	Proportion de consultations pour bronchiolite parmi les consultations toutes causes codées au pic épidémique	11%	13%	12%
OSCOUR®	Nombre de passages aux urgences	41 035	53 590	53 940
	Proportion moyenne de passages pour bronchiolite parmi les passages toutes causes codées	11%	13%	12%
	Proportion de passages pour bronchiolite parmi les passages toutes causes codées au pic épidémique	20%	22%	21%
	Nombre d'hospitalisations après passages aux urgences	16 059	19 444	20 277
	Proportion moyenne d'hospitalisations pour bronchiolite parmi les hospitalisations toutes causes codées	25%	28%	26%
	Proportion d'hospitalisations pour bronchiolite parmi les hospitalisations toutes causes codées au pic épidémique	42%	44%	41%
	Proportion moyenne hospitalisations/passages pour bronchiolite	39%	36%	38%
	Proportion hospitalisations/passages pour bronchiolite au pic épidémique	45%	42%	44%
RENAL	Nombre de prélèvements hospitaliers	60 912	63 864	85 079
	Taux moyen de positivité pour le VRS parmi les prélèvements	13%	15%	11%
	Taux de positivité pour le VRS parmi les prélèvements au pic épidémique	30%	34%	22%
Sentinelles	Nombre de prélèvements en médecine ambulatoire	2 418	3 360	2 899
	Taux moyen de positivité pour le VRS parmi les prélèvements	3%	13%	8%
	Taux de positivité pour le VRS parmi les prélèvements au pic épidémique	14%	35%	19%

* S10 pour la saison 2015-16 (53 semaines en 2015).

VRS : virus respiratoire syncytial.

Tableau 1: Indicateurs de surveillance épidémiologique de la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans à partir des données SOS Médecins, OSCOUR®, RENAL et Sentinelles, et comparaison des saisons de surveillance (semaines 41 année N à semaine 11 année N+1) 2014-2015, 2015-2016 et 2016-2017, en France métropolitaine. (7)

L'épidémie conserve une dynamique similaire d'une année à l'autre. La surveillance débute généralement vers la semaine 40 et se termine vers la semaine 12, l'épidémie atteint généralement son pic semaine 52. Elle dure en moyenne 15 semaines.

Santé publique France publie un bilan annuel en fin d'épidémie. (7) Il contient :

- Un graphique où apparaissent les nombres de passages aux urgences ainsi que le nombre d'hospitalisations selon les semaines. Les courbes des trois dernières saisons sont représentées.
- La proportion de bronchiolite parmi les différents actes médicaux observée par les réseaux de surveillance.
- L'illustration des niveaux d'alerte en France métropolitaine au fil des semaines (Annexe 1).
- Les chiffres observés à la Réunion et aux Antilles sont aussi analysés.

La répartition selon l'âge et le sexe reste comparable d'une année à l'autre. Elle a été analysée par l'InVS jusqu'en 2014. Les nourrissons les plus touchés sont ceux de deux à huit mois et les garçons sont plus atteints que les filles (environ 59% contre 41% soit un sex-ratio de 1,4) (Figure 1). Plus de 55% des hospitalisations concernent des nourrissons de moins de six mois (Figure 2) (8) (9).

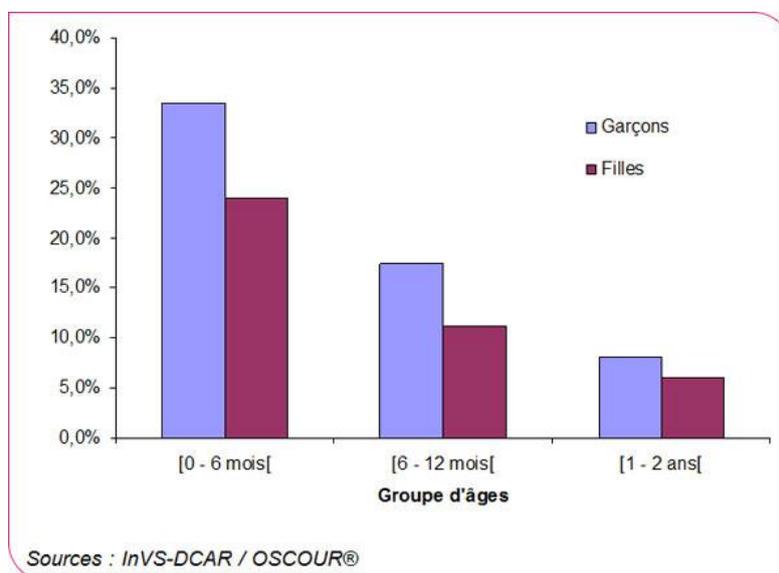


Figure 1: Répartition du nombre de recours aux services hospitaliers d'urgence selon l'âge et le sexe des nourrissons dans les 406 établissements hospitaliers participants à la surveillance (7)

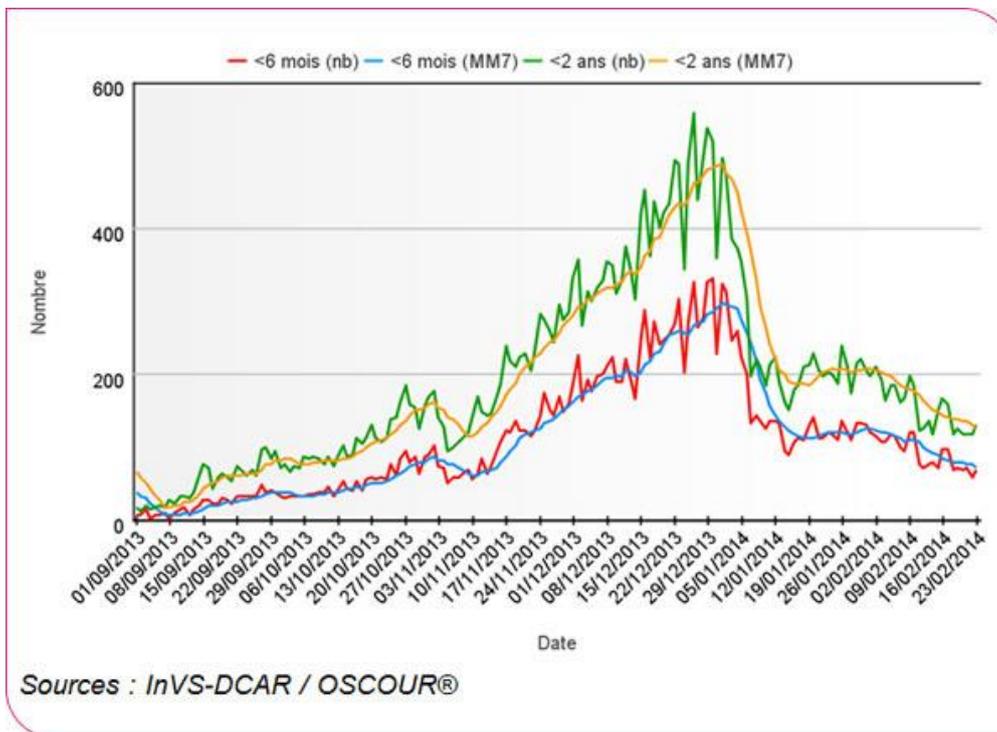


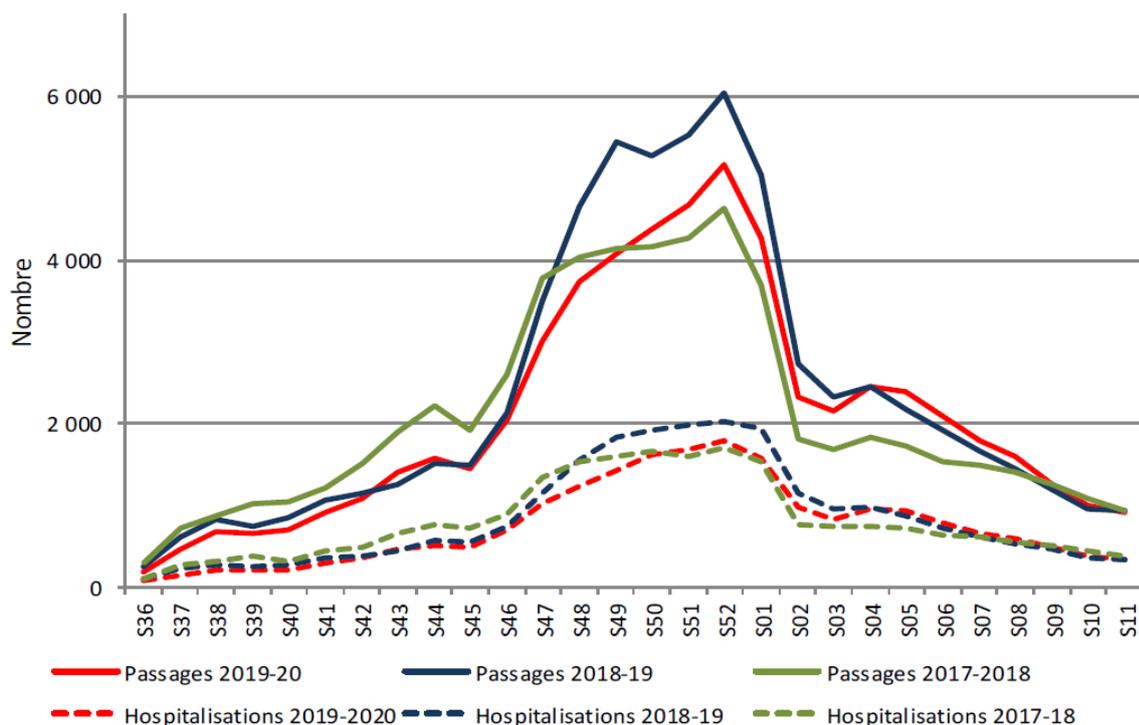
Figure 2: Nombre de recours aux urgences hospitalières pour bronchiolite des enfants de moins de 2 ans et moins de 6 mois dans les 406 établissements hospitaliers participant à la surveillance (nb : nombre ; MM7 : moyenne mobile 7) (7)

Grâce aux bulletins épidémiologiques hebdomadaires, on observe que les premières régions touchées sont celles à plus forte densité de population indépendamment du gradient Nord-Sud (10).

En raison de l'épidémie de la Covid-19, la cinétique des saisons 2020-2021 et 2021-2022 est différente (Figure 3). L'épidémie 2020-2021 a été plus tardive mais de durée, comparable aux années précédentes et de moins grande amplitude (moins de 13% des consultations aux urgences chez les moins de deux ans au moment du pic). L'application des gestes barrières a modifié la transmission virale. Alors qu'en 2021-2022, elle reprend une cinétique classique mais plus précoce avec un pic entre la semaine 43 et 49 lors duquel la bronchiolite représente près de 20% des passages aux urgences dans cette population (Figure 4).



Figure 3: Pourcentage des cas de bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans de 2019 à 2021 (Source Santé Publique France (7))



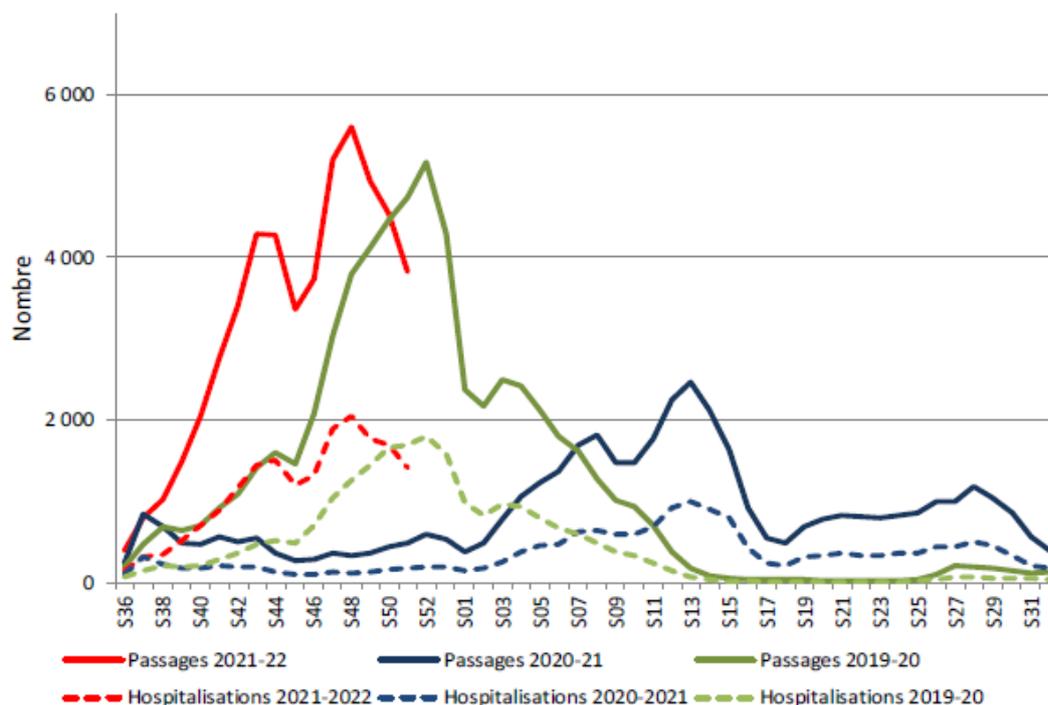


Figure 4: Nombre de passages aux urgences et d'hospitalisations pour bronchiolite de 2017 à 2021 (Source Santé Publique France (7))

Le Tableau 2 reprend les caractéristiques des trois dernières saisons révolues après analyse des bulletins épidémiologiques. Les valeurs sont les pourcentages des consultations pour bronchiolite parmi toutes les consultations chez les enfants de moins de 2 ans pendant l'épidémie.

Tableau 2: Comparaison des épidémies de bronchiolite de 2018 à 2021

Saison	2018-2019	2019-2020	2020-2021
Durée	Semaine 44/18 à 07/19 soit 15 semaines	Semaine 50/19 à 11/20 soit 14 semaines	Semaine 05/21 à 23/21 soit 15 semaines
Pic	Semaine 49	Semaine 52	Semaine 13
Ville (SOS Médecins)	7%	6%	4.1%
Urgences (OSCOUR)	13%	12%	6.4%
Hospitalisations après passage aux urgences	36%	36%	38.9%

La létalité a été étudiée en 2009 suite à l'analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information. Elle s'élève à 0.08% pour l'ensemble des cas de bronchiolite soit 22 décès pour cette année 2009 avec une mortalité de 2.6/100 000 (11). Les données concernant les décès sont peu étudiées. Une étude américaine publiée en janvier 2015 dans *Pediatrics* a évalué le nombre de décès de nourrissons hospitalisés dont le diagnostic de bronchiolite à VRS était positif entre 2000 et 2011. Les taux de mortalité variaient de 3 à 14 décès pour 100 000 admissions. Il a été conclu que les décès associés au VRS étaient rares et souvent liés à une pathologie chronique sous-jacente (12). Selon Nair et al., au niveau mondial, le VRS a été responsable de 66 000 à 199 000 décès chez les enfants de moins de 2 ans en 2005 (13). Enfin, une analyse systématique de Lozano et al. évalue à 234 000 le nombre de décès causés par le VRS en 2010 chez les enfants de moins de 5 ans, contre 520 000 en 1990 (14).

3. Virologie

a. Les différents virus de la bronchiolite

Plusieurs virus sont incriminés dans la bronchiolite aiguë. Le diagnostic direct par mise en évidence du virus n'ayant pas d'intérêt dans la prise en charge symptomatique, les chiffres de la bibliographie sont obtenus grâce à la surveillance épidémiologique en milieu hospitalier et en ville.

Le VRS est le principal agent responsable. En moyenne, il est en cause dans 50 à 80% des bronchiolites (15). Il a été isolé pour la première fois en France par Gernez-Rieux et al. lors de l'épidémie de 1959-1960. Il a été mis en évidence chez des prématurés atteints de manifestations respiratoires hospitalisés à Lille (16). Sa découverte a eu lieu en 1955 chez le chimpanzé et en 1957, l'équipe de Chanock et al. l'a isolé pour la première fois chez un enfant atteint de pneumonie (17).

D'autres virus sont responsables de la même physiopathologie. On retrouve les rhinovirus, les virus Influenza, les virus Para-influenza, le métapneumovirus, les adénovirus... Leur prévalence est fonction de plusieurs paramètres. En effet, la fréquence de détection de chaque souche virale est fonction des méthodes de diagnostic directe (Immunofluorescence IFA, culture, biologie moléculaire). Elle est

aussi fonction du lieu et du temps. Si le VRS est en cause dans environ 50% des bronchiolites aiguës communautaires, il peut représenter jusqu'à 80% des virus isolés en milieu hospitalier. La répartition de ces virus varie selon l'avancée de l'épidémie ainsi que l'âge des nourrissons. Une étude réalisée par Freymuth et al. au CHU de Caen et publiée en 2010, dresse l'incidence de chaque souche virale en fonction de ces paramètres (18).

Dans un premier temps, on observe en ville 42% de VRS, 19.5% de rhinovirus, 8% de coronavirus, 3.5% de virus Para-influenza et 2.5% de métagpneumovirus. A l'hôpital, le VRS représente 64.1% des cas, les rhinovirus dans 26.8% ; le métagpneumovirus dans 7.6% et les virus Para-influenza dans 3.4%.

Dans un second temps, cette étude permet de montrer différentes caractéristiques du VRS. Il atteint en priorité les nourrissons de moins de 6 mois (53.7% des VRS ont été isolés chez cette population hospitalisée) (Figure 5). Son épidémie précède souvent celle de la grippe (virus Influenza) sans explication précise à l'heure actuelle (Figure 6).

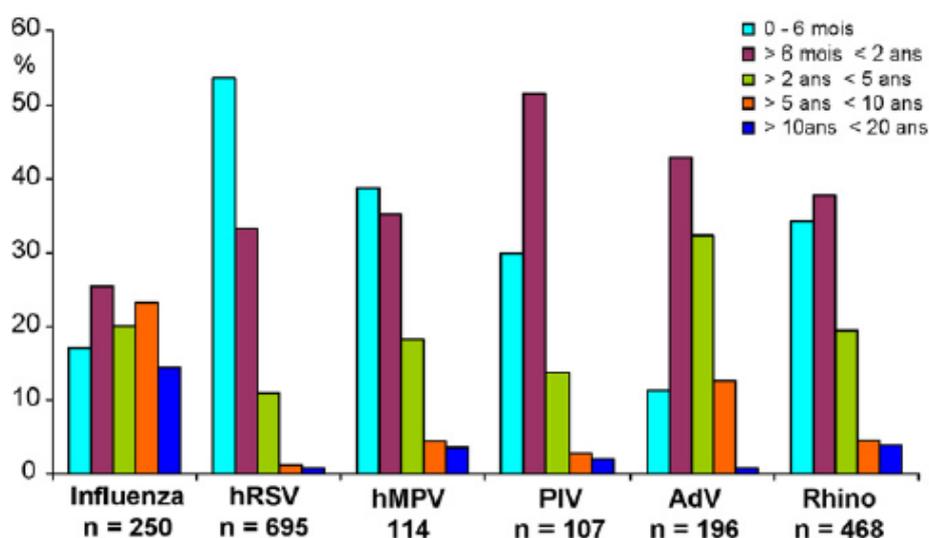


Figure 5: Age des enfants infectés par un virus respiratoire. Enfants infectés par les virus respiratoires de septembre 2006 à mai 2007, et de septembre 2007 à mai 2008, et hospitalisés au CHU de Caen et à l'hôpital de Flers. (18)

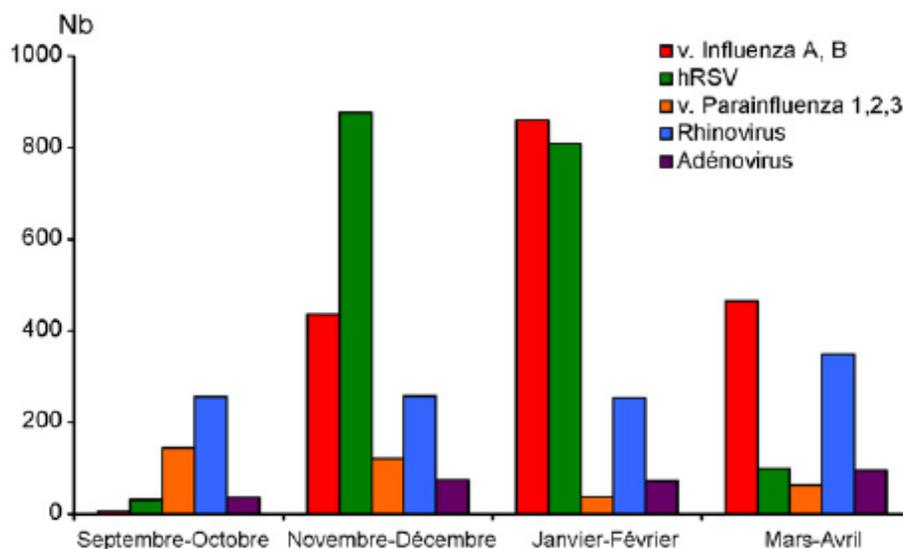


Figure 6: Distribution saisonnière des virus respiratoires au CHU de Caen, de 2000 à 2006. (18)

Enfin, il n'est pas mis en évidence un gradient nord-sud ou est-ouest. Toutes les régions sont concernées à la même intensité. Les pics d'épidémie sont plus précoces dans certaines villes des régions du Nord (Figure 7).

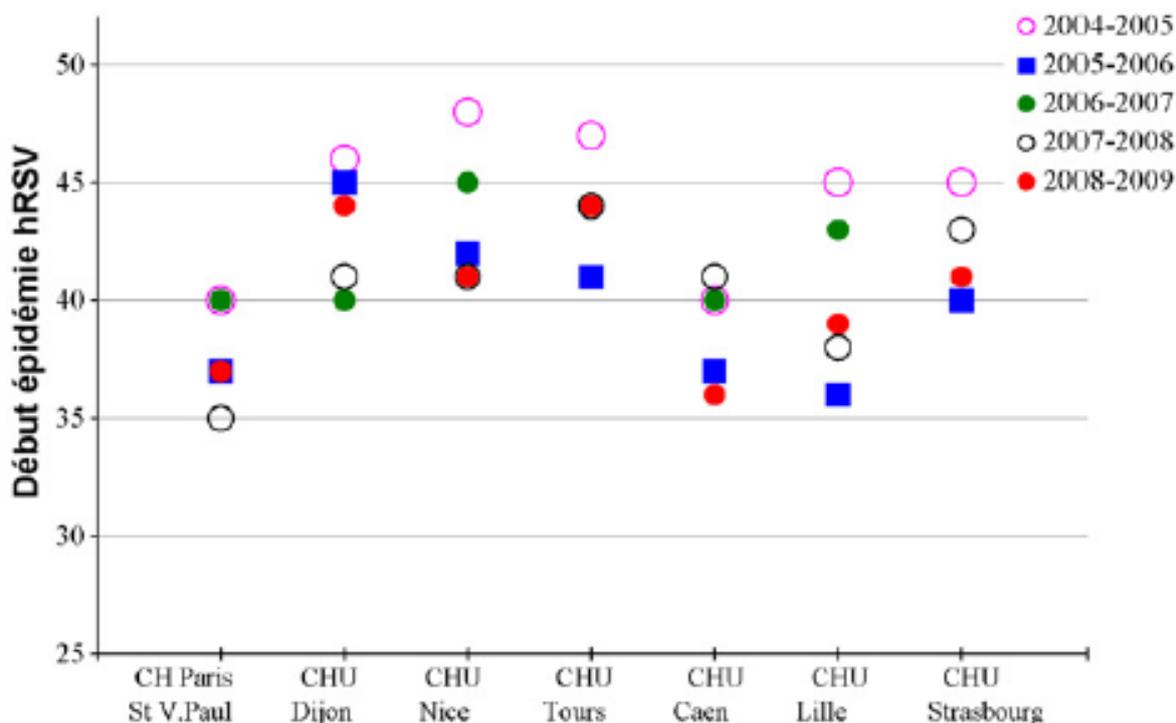


Figure 7: Début des épidémies à virus respiratoire syncytial humain (hRSV) (18)

A l'étranger, une revue américaine a établi la fréquence des principaux virus isolés à partir de prélèvements nasopharyngés chez des nourrissons hospitalisés pour

bronchiolite (Tableau 3). Les données analysées ont été recueillies entre 2000 et 2004 puis 2010 et 2012 dans le nord des Etats-Unis. (15)

Tableau 3: Fréquence des virus isolés après écouvillonnage nasopharyngé des enfants hospitalisés pour bronchiolite (15)

Virus	Fréquence moyenne en %
VRS	50-80
Rhinovirus	5-25
Virus parainfluenzae	5-25
Metapneumovirus	5-10
Coronavirus	5-10
Adenovirus	5-10
Virus influenza	1-5
Enterovirus	1-5

b. Le Virus Respiratoire Syncytial

La fréquence du VRS étant plus importante, une étude espagnole rétrospective s'est penchée sur la sévérité des bronchiolites à VRS vs bronchiolites à non-VRS. Entre janvier 1995 et décembre 2006, sur 2384 enfants de moins de 2 ans, chez 62.7% d'entre eux le VRS était en cause. Pour ces enfants, le séjour d'hospitalisation était significativement plus long, une journée de plus en moyenne, le risque d'admission en soins intensifs et la consommation d'oxygène étaient plus importants (19).

La suite de ce travail décrit les mécanismes induits par le VRS.

➤ Description

Le VRS appartenait à la famille des *Paramyxoviridae*, genre *Pneumovirus* mais, récemment, il a été reclassé dans une nouvelle famille : les *Pneumoviridae*, genre *Orthopneumovirus* (20). C'est un virus enveloppé à capsidе hélicoïdale et génome ARN simple brin à polarité négative (Figure 8).

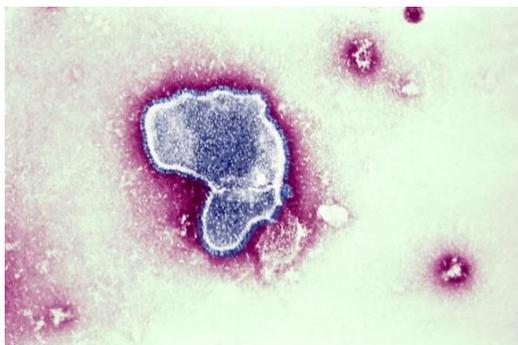


Figure 8: VRS mis en évidence par microscopie électronique (source : BSIP / UIG) (21)

Le point fort du VRS est son matériel génétique. De manière générale, les virus à ARN ont un génome très variable. En effet, les ARN polymérases ne possèdent pas d'activité correctrice, ainsi lors de la réplication intracellulaire, des mutations sont introduites dans le génome viral, entraînant l'apparition de génotypes différents. Ces modifications concernent essentiellement la séquence de la protéine G créant un sous-type A et un sous-type B dans le cas du VRS.

Son génome comporte 10 gènes codant chacun pour une protéine du même nom (Figure 9).



Figure 9: Schéma de l'ARN génomique sur VRS, présenté de 3' vers 5' (20)

La Figure 10 représente une particule de VRS. Ses composants et leur fonction sont (22) :

- La glycoprotéine d'enveloppe G : fixation aux cellules cibles
- La glycoprotéine d'enveloppe F : fixation et fusion aux cellules cibles
- La protéine de matrice M : localisée entre l'enveloppe et la nucléocapside, sert de l'assemblage au bourgeonnement du virus
- La protéine SH (SmallHydrophobic) : rôle mal connu
- La nucléoprotéine N : encapside le génome viral.
- Le complexe de réplication : composé de la protéine L (Large) servant de polymérase virale, de la phosphoprotéine P (cofacteur de la réplication) et des protéines M2-1 et M2-2 (codées toutes les deux par le même gène M2).
- Les protéines NS1 et NS2 : protéines non structurales qui permettraient de réduire la réponse du système immunitaire (20).

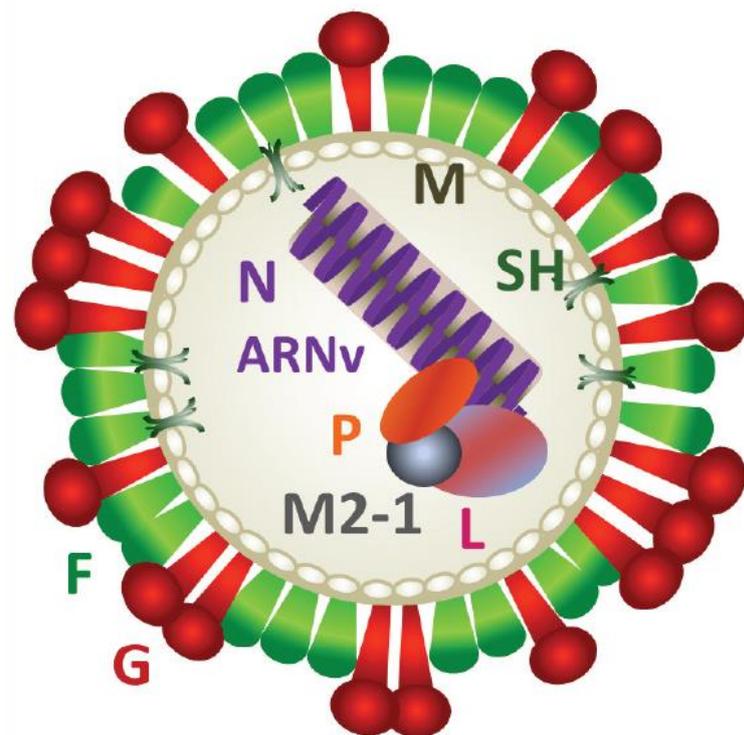


Figure 10: Représentation schématique d'une particule de VRS (20)

➤ Le cycle de réplication du VRS (Figure 11).

Les années 2010 marquent une avancée notable dans la compréhension du cycle de réplication du VRS. Ces nouvelles connaissances scientifiques permettent d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses.

Dans un premier temps, la fixation aux cellules ciliées de l'épithélium respiratoire se fait grâce aux protéines G et F. Différents récepteurs cellulaires ont été identifiés (23). Nous citerons les plus étudiés. La protéine G se lie aux glycosaminoglycanes de la surface cellulaire et au Récepteur 1 de chimiokine CX3 (CX3CR1). Elle permet la fixation du virus aux cellules cibles et l'induction d'un message de signalisation intracellulaire.

La protéine F se lie à la nucléoline. Cette protéine habituellement retrouvée dans le noyau et le cytoplasme est également présente en petite quantité à la surface des cellules épithéliales pulmonaires. Ce qui pourrait expliquer en partie le tropisme du VRS. La protéine F se fixe également au Toll Like Receptor 4 TLR4, un récepteur de l'immunité innée. Ces liaisons entraînent un changement de conformation de la protéine F et conduit à la fusion et l'internalisation du virus dans la cellule-hôte. Un mécanisme de macropinocytose serait une autre voie d'entrée du VRS (22).

Une fois libérés dans la cellule hôte, les composants viraux forment un complexe de réplication constitué de la polymérase L, la phosphoprotéine P, la protéine M2-1 et l'ARN viral encapsidé. Ce complexe polymérase transcrit le brin d'ARN négatif de 3' vers 5' en ARN positif ensuite coiffé et polyadénylé. Cette étape a lieu dans des corps d'inclusion cytoplasmiques.

Cet ARN messenger est traduit en protéines virales par les ribosomes de la cellule hôte (Figure 12). Cet ARN positif sert aussi de matrice dans la réplication du génome viral en ARN négatif. Le complexe de réplication viral possède une activité transcriptase et réplique. Le basculement entre les deux fonctions serait lié aux concentrations en protéine N et M2-2. Un premier assemblage entre le génome, les protéines contenues dans la capsidie et la protéine M est fait. Le tout migre vers les zones de bourgeonnement concentrant les protéines G et F. Les virions sont ainsi libérés (Figure 12).

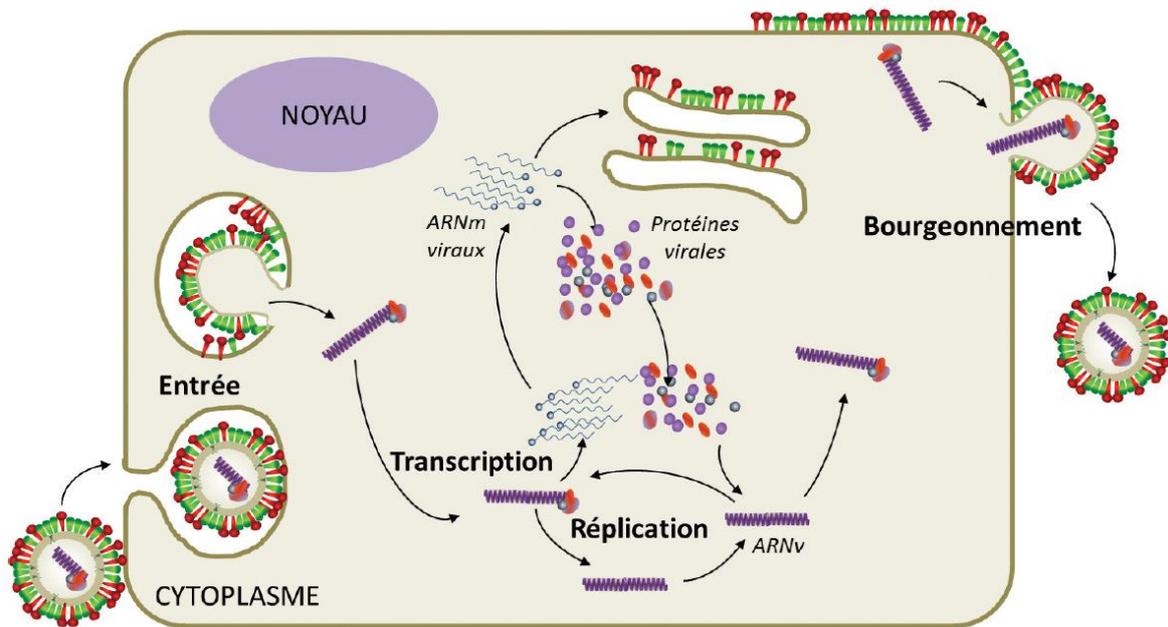


Figure 11: Schéma du cycle de réplication du VRS simplifié (20)

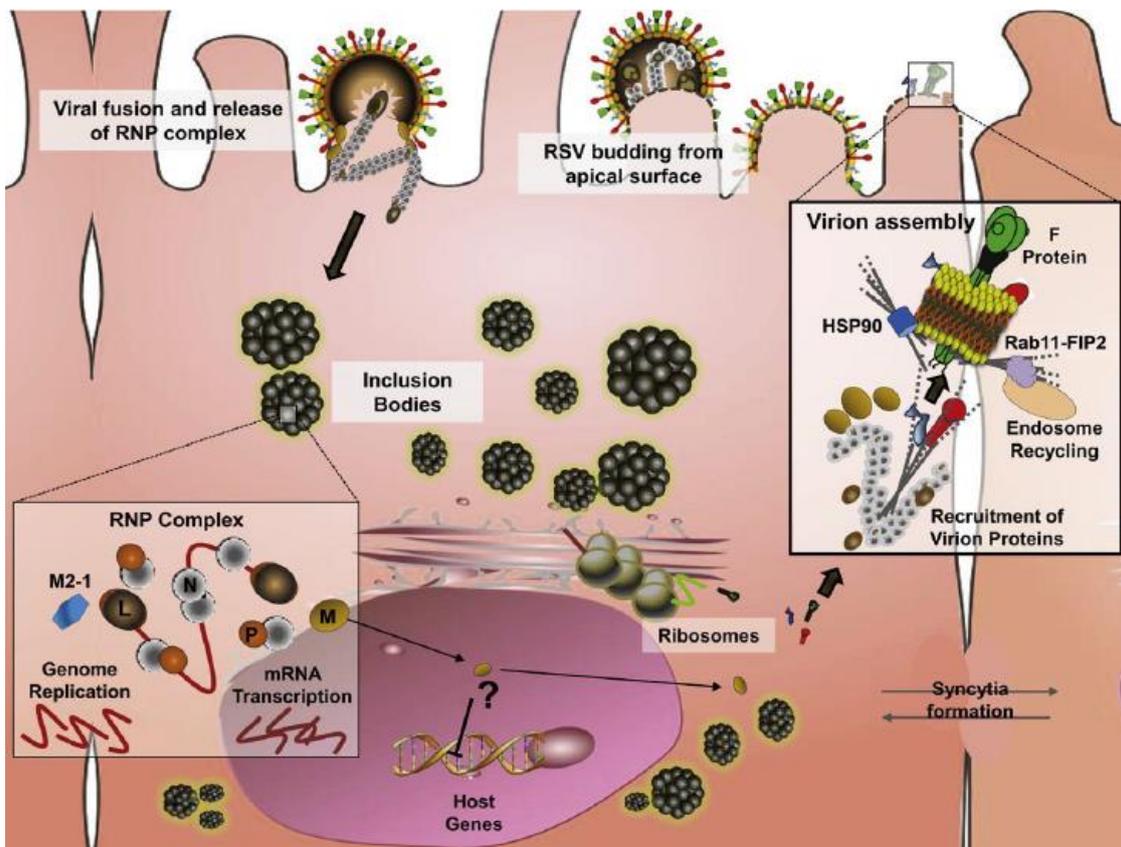


Figure 12 : Localisation des étapes de réplication du VRS (22)

➤ Histoire naturelle du VRS

La transmission interhumaine du VRS peut être :

- Directe par inhalation de sécrétions contaminées. Il est présent dans les sécrétions nasales, la salive et les larmes et se transmet lors d'une toux, d'un éternuement ou d'un baiser.
- Indirecte par manuportage (contact avec les mains ou les objets souillés). Il faut savoir que le virus survit 30 minutes sur la peau et 6 à 7h sur les surfaces, les objets, le linge, la vaisselle. Ces données permettent de mettre en place des mesures de prévention notamment à l'hôpital pour limiter le risque d'infections nosocomiales. Il est sensible à de nombreux détergents et désinfectants, à une température de plus de 55°C pendant au moins 5 minutes, à un taux d'humidité basse, à la congélation et à un milieu acide de pH inférieur à 7 (24) (25).

La période d'incubation peut aller de 4 à 6 jours (15).

La dose infectieuse est comprise entre 160 et 640 particules par voie intra-nasale, le VRS est très contagieux (24).

Son réservoir est humain. On suppose donc que le virus persiste de façon asymptomatique (26). *In vitro*, une étude a mis en évidence du matériel génomique dans des macrophages alvéolaires (27). Ce serait une forme latente comme le CMV, le HSV ou le VIH.

4. Physiopathologie de la bronchiolite

a. Systèmes de protection de l'épithélium respiratoire

Les mécanismes de défense de l'épithélium pulmonaire (Figure 13) sont :

- Les jonctions intercellulaires agissant comme barrière physique
- La régulation des flux d'eau et d'ions
- La production de mucus véhiculant les médiateurs de défenses et évacuant des germes et des agents toxiques
- La clairance muco-ciliaire assurée par les cellules épithéliales ciliées

Le remodelage et la régénération de l'épithélium pulmonaire sont possibles grâce à la migration, la prolifération et la différenciation cellulaire. Ces processus sont régulés par des facteurs de croissance, des cytokines, des protéines de la matrice extracellulaire et des enzymes protéolytiques (28). (Figure 14)

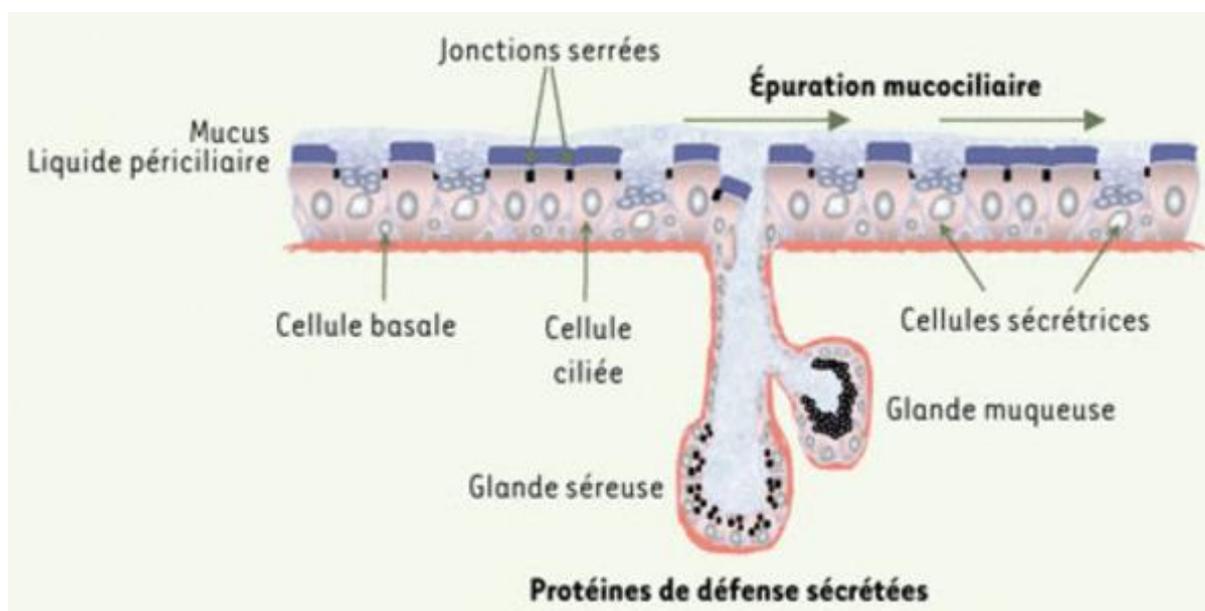


Figure 13 : Défenses de l'épithélium pulmonaire (28)

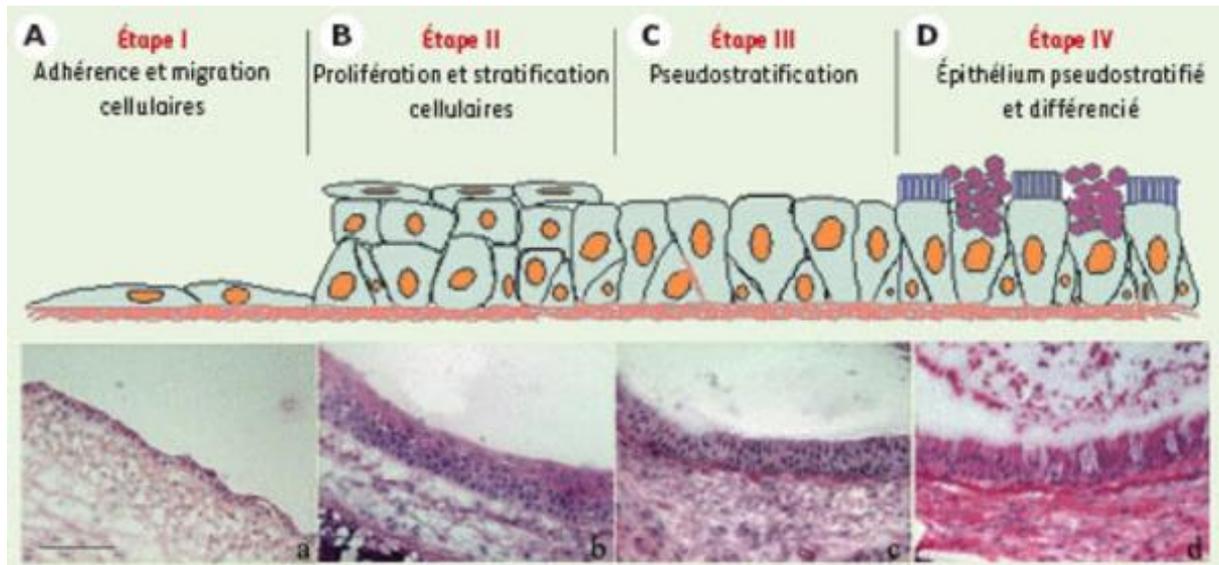


Figure 14 : Remodelage et régénération de l'épithélium pulmonaire (28)

b. Pathogénèse

Les effets du VRS sur les cellules ciliées a été étudié in vitro. Comparées à des cellules témoins, les cellules infectées par le VRS présentait dans les 30 minutes après mise en contact avec le virus, une diminution de la fréquence des battements de cils jusqu'à une perte totale des cils dans les 3 à 5 jours (29).

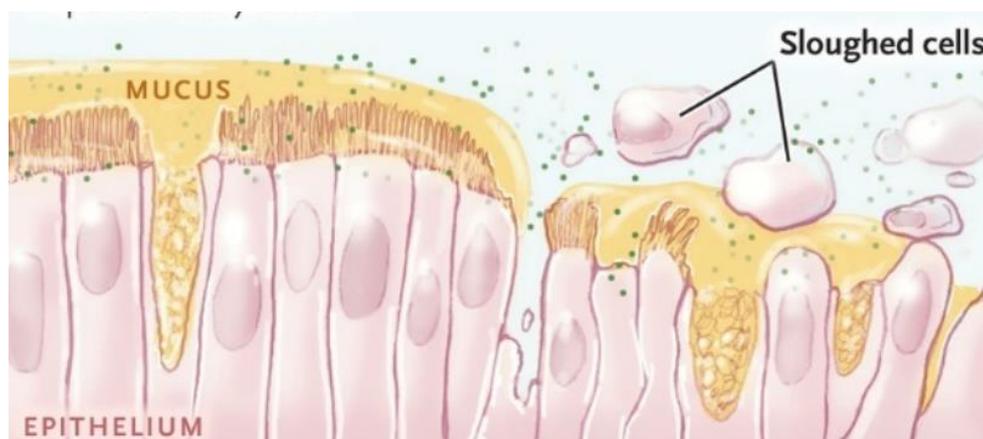


Figure 15 : Desquamation des cellules ciliées (15)

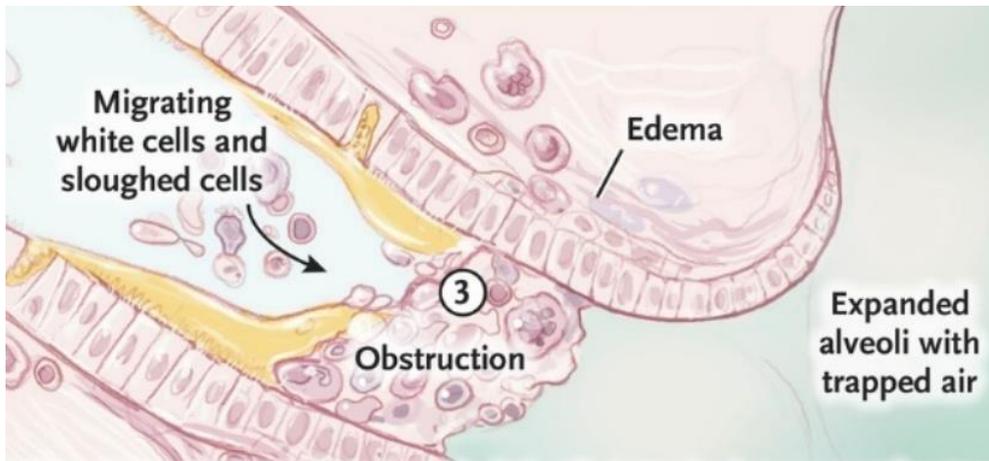


Figure 16 : Obstruction de la lumière des voies respiratoires (15)

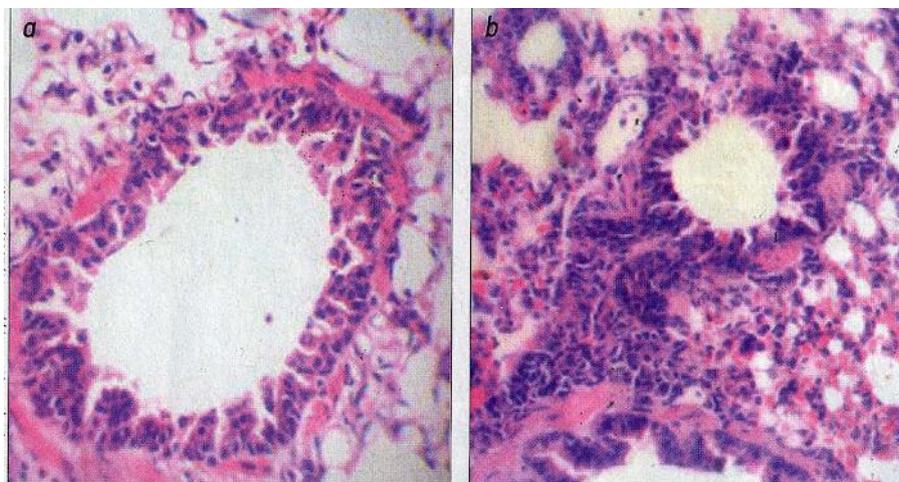


Figure 17 : Coupes histologiques d'une bronchiole saine à gauche et d'une bronchiole infectée par le VRS à droite avec diminution de la lumière et prolifération cellulaire autour (30)

Le mucus hypersecrété afin d'éliminer les virus prend en charge les cils et les cellules épithéliales desquamées (Figure 15). Cependant, les battements ciliaires étant quantitativement et qualitativement insuffisants, ces débris cellulaires s'accumulent. De plus, un œdème des parois réduit d'autant plus la lumière bronchiolaire (Figure 16). Cette stase provoque une obstruction des voies aériennes inférieures (Figure 17) (15) (20).

Pendant, l'inspiration, une pression intra pleurale négative est générée et l'air passe au-delà de l'obstruction. La pression positive de l'expiration réduit davantage les voies respiratoires, produisant une plus grande obstruction, ce qui provoque une respiration sifflante.

La régénération de l'épithélium bronchiolaire commence dans les 3 à 4 jours suivant la résolution des symptômes.

Des modèles *in vitro* étudiés en 1979 montrent une régénération complète de l'épithélium en 4 jours (31).

L'élimination du virus peut durer jusqu'à 4 semaines, ce qui peut correspondre à des symptômes persistants de toux et une sensibilité accrue à d'autres agressions externes (1) (20).

5. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs favorisant la survenue d'un épisode de bronchiolite sont identifiés à l'heure actuelle :

- Le sexe masculin : les garçons sont plus impactés que les filles, cette tendance est observée à chaque épidémie et documentée (32)
- Un âge inférieur à six mois (32) :
- La prématurité, l'immaturation des voies respiratoires et du système immunitaire font des prématurés des populations à risque infectieux plus important (32)
- Un faible poids de naissance (32)
- Des antécédents de pathologie cardio-pulmonaire
- L'absence d'allaitement maternel (33)
- Une immunodépression
- Le tabagisme passif (32) (34), surtout maternel (35)
- La pollution atmosphérique, l'habitation en zone urbaine (1)
- La promiscuité (32) et de ce fait le partage des chambres
- Le contexte socio-économique défavorable (1)
- Les collectivités (32), risque d'autant plus important que l'enfant est mis en collectivité jeune

Ces critères sont issus de la Conférence de Consensus de 2001. Le Tableau 5 (plus bas), extrait des recommandations de 2019, propose une liste plus restreinte pour faciliter la prise de décision.

Plus récemment, une étude a tenté de mettre en évidence un lien entre l'anémie et la sévérité des symptômes respiratoires de la bronchiolite, malgré un effectif limité, cette

étude est une piste dans la compréhension de l'expression clinique et l'amélioration de la prise en charge (36).

Evidemment, certains facteurs de risque peuvent être liés comme par exemple, la carence martiale et le statut socio-économique bas ou la prématurité ; une dysplasie cardio-pulmonaire et la prématurité ; un âge de moins de six mois et une immunité fragile.

➤ **Prématurité et pathologies sous-jacentes**

Il existe de nombreuses études mettant en évidence une corrélation entre la prématurité, les dysplasies cardio-pulmonaires et le risque de bronchiolite à VRS. Une étude menée entre octobre 2000 et mars 2005 a montré que les nourrissons nés avant 29 semaines d'aménorrhée avaient trois fois plus de risque d'être hospitalisés que ceux nés à terme (37). Selon les antécédents, le risque d'hospitalisation est plus important chez les nourrissons atteints de dysplasie broncho-pulmonaire que ceux présentant une cardiopathie ou une prématurité. Cependant à partir de 12 mois, le taux d'hospitalisation chez ces deux dernières populations de nourrissons ne diffère pas significativement de ceux nés à terme (38).

En effet, on sait que la prématurité peut avoir pour conséquence une dysplasie pulmonaire chronique favorisant le risque de pathologie pulmonaire aiguë tel que la bronchiolite. Des besoins accrus en oxygène et une ventilation mécanique entraînent une perte du nombre d'alvéoles, des lésions du tractus respiratoire ainsi qu'une fibrose et une inflammation (39).

➤ **Allaitement**

Il est reconnu que l'allaitement maternel est un facteur protecteur dans le développement de pathologies infectieuses et inflammatoires. L'intérêt de nouvelles études est d'affiner les critères renforçant cet effet bénéfique : allaitement exclusif ou mixte, d'une durée de minimum 3 ou 6 mois...

Une étude italienne portant sur 1814 nourrissons recrutés à l'âge de 33 semaines et suivis pendant un an a montré que les nourrissons « jamais allaités » présentaient un

risque accru d'hospitalisation pour bronchiolite. Cependant, les nourrissons « exclusivement allaités au sein » et ceux « allaités au sein et au lait infantile » présentaient un risque similaire (33).

Le risque d'hospitalisation pour respiration sifflante et de recours au médecin généraliste a été évalué chez une cohorte de nourrissons nés de mère asthmatique. L'allaitement maternel exclusif d'au moins un mois réduisait significativement le nombre de consultation chez le généraliste pour des troubles respiratoires. Au-delà de six mois, le risque d'hospitalisation était diminué (40).

Cela suggère que l'encouragement de l'allaitement maternel, qu'il soit exclusif ou mixte, long ou court, fait partie de la prise en charge des pathologies du jeune enfant.

➤ **Tabagisme passif**

L'impact du tabagisme passif sur le nourrisson est largement documenté. Les premières alertes concernant les pathologies respiratoires basses du nourrisson ont été données dès 1969 par différentes équipes, Cameron et al. (41), Colley et al. (42). En 1986 a été publié le livre *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General* regroupant preuves, méta-analyses et autres justifications de l'effet du tabac sur la santé (43). Celui-ci a été mis à jour en 2006. Le tabagisme maternel pendant la grossesse expose à une vasoconstriction des vaisseaux utérins entraînant donc une hypoxie fœtale et un ralentissement de la croissance (44). Des mécanismes endocriniens, immunologiques. L'impact de l'exposition tabagique post-natale est également connu. Inflammation et augmentation de la perméabilité des voies respiratoires (45)(46), exposition au lipopolysaccharide (endotoxine bactérienne présente dans la fumée de tabac) (47) concurrent à la sensibilisation des voies aériennes du nourrisson.

Une étude de 2015 incluant 2210 nourrissons montre qu'une exposition pré ou postnatale à la fumée de tabac augmente le risque d'hospitalisation pour bronchiolite d'un nourrisson de 1,3 (48). Les résultats des ratios de risque ont été représentés sur la Figure 18.

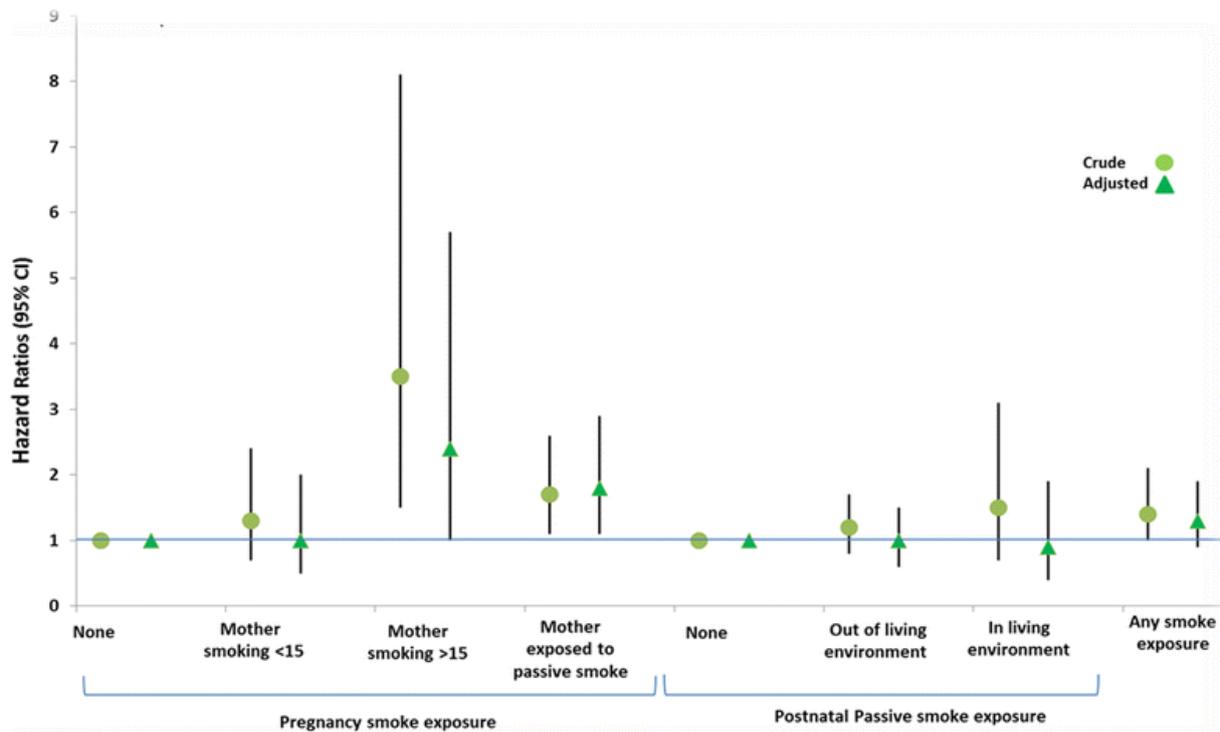


Figure 18: Risque relatif d'hospitalisation après exposition à la fumée de tabac (48)

➤ Collectivités

Concernant les collectivités, le risque infectieux est bien documenté. On sait que les infections respiratoires sont les plus fréquentes chez l'enfant. Du fait de la promiscuité et du nombre important de contacts directs et indirects, les enfants gardés en collectivité sont plus touchés par ces infections principalement ORL (49).

Le mode de garde influence l'incidence des infections, c'est ce qu'a mis en évidence l'étude « Santé-Enfant-Crèche » de Lyon. Plus le nombre d'enfants gardés est important plus le nombre moyen d'infections est élevé (Tableau 4) (50).

Tableau 4: Nombre moyen d'infections (écart-type) par type de garde (50)

Garde	Total infections	Infection des VAS	Rhinopharyngite fébrile	Otite	Gastroentérite	Conjonctivite	Laryngite
Grande crèche collective (n = 408)	3,47 (2,20)	2,78 (1,95)	1,81 (1,49)	0,81 (1,11)	0,73 (0,97)	0,58 (0,91)	0,37 (0,69)
Petite crèche collective (n = 199)	4,51 (2,34)	3,47 (1,99)	2,13 (1,55)	0,85 (1,10)	0,75 (1,01)	0,82 (1,22)	0,44 (0,77)
Crèche familiale (n = 200)	2,99 (1,85)	2,46 (1,63)	1,43 (1,25)	0,56 (0,90)	0,54 (0,92)	0,28 (0,54)	0,28 (0,53)
Maison (n = 96)	0,75 (0,85)	0,63 (0,81)	0,54 (0,72)	0,08 (0,35)	0,04 (0,20)	0,08 (0,28)	0,04 (0,32)

Le risque de présenter des infections à répétition est corrélé de la même façon au mode de garde.

L'âge est un facteur modulant aussi le risque infectieux, plus l'enfant est jeune plus ce risque est élevé (51) (52). De même, la survenue avant l'âge de trois mois d'un premier épisode infectieux multiplie par 3,6 le risque d'infections répétées.

Enfin, il est établi que plus l'enfant séjourne depuis longtemps dans la crèche plus ce risque est diminué (52) (53).

Ces faits concernent essentiellement les infections respiratoires hautes, ils peuvent être étendus aux infections basses étant donné des modes de transmissions similaires. Ainsi, une étude a montré que le risque d'hospitalisation pour pneumopathie et bronchiolite est deux fois plus élevé en crèche collective qu'à la maison (54).

Une équipe a tenté de déterminer l'âge idéal pour rentrer en crèche en regroupant les connaissances en immunologie et en infectiologie. Il semble que l'entrée en collectivité serait idéale à partir de 18 mois (55).

6. Critères de gravité

La conférence de consensus apporte un outil décisionnel au médecin généraliste dans la décision d'un recours à une hospitalisation (Grade C). En effet, les données épidémiologiques montrent une décision d'hospitalisation dans environ 20% des cas dont deux tiers à l'initiative des parents. La prévention à travers l'information des parents prend tout son sens.

Sur le même principe que les critères de vulnérabilité, les paramètres évaluant la gravité d'un cas sont réactualisés dans les nouvelles recommandations (Tableau 5). Il est maintenant conseillé d'évaluer la fréquence respiratoire et cardiaque, la présence de pauses respiratoires, des signes de lutte respiratoire intenses, une alimentation diminuée de 50% de la quantité habituelle sur 3 prises consécutives ou un refus d'alimentation ainsi qu'une SpO2 inférieure à 92%. Cette liste plus concise permet une évaluation moins fastidieuse, plus codifiée de l'état du nourrisson permettant une prise de décision plus rapide.

Le médecin sera attentif aux autres arguments (AEG, « malaise » rapporté par la famille, trouble du comportement, les capacités de la famille en termes de surveillance, d'accès aux soins...).

Tableau 5 : Critères de gravité et de vulnérabilité (5)

Bronchiolite aiguë du nourrisson (<12 mois)	
Evaluation initiale	
Check List	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Etat général/comportement/hypotonie ✓ Critères de gravité <ul style="list-style-type: none"> • Fréquence respiratoire sur 1 minute (> 60/ min ou <30/min) • Fréquence cardiaque (>180/min ou <80/min) • Pausés respiratoires • Respiration superficielle • Signes de lutte respiratoires intenses (mise en jeu des muscles accessoires intercostaux inférieurs, sternocléidomastoïdiens, et un balancement thoraco abdominal, battements des ailes du nez) • SpO2 < 92% ou cyanose • Alimentation < 50% de la quantité habituelle sur 3 prises consécutives ou refus alimentaire
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Critères de vulnérabilité <ul style="list-style-type: none"> • Age corrigé < 2 mois, prématurité <36 SA • Comorbidités (cardiopathie congénitale avec shunt, pathologie pulmonaire chronique dont dysplasie broncho-pulmonaire, pathologie neuromusculaire, déficit immunitaire, polyhandicap) • Contexte socio-économique défavorable • Critères d'environnement (recours aux soins ne permettant pas un retour au domicile)

Enfin, au regard de l'évaluation des facteurs de risque/de vulnérabilité et de gravité, la nécessité d'une vigilance accrue sera discutée et une surveillance mise en place. Ces conseils seront abordés dans la partie Prise en charge.

7. Diagnostic clinique

Le diagnostic repose essentiellement sur la clinique (1). La bronchiolite est précédée d'une phase prodromique avec rhinopharyngite virale évoluant depuis 48 à 72 heures avec état fébrile ou non, associant rhinorrhée et toux sèche. Une atteinte des bronchioles est observée dans 20% des cas, le nourrisson présentant alors une dyspnée avec polypnée à prédominance expiratoire plus ou moins intense (*wheezing*, sifflement dû au passage de l'air expiré dans les voies aériennes rétrécies et obstruées). L'expiration nécessite donc un effort de la part du nourrisson, rendant

parfois l'alimentation difficile voire impossible et pouvant entraîner l'épuisement de l'enfant. A l'auscultation, ces signes respiratoires se retrouve d'abord sous forme de crépitaux au début de l'infection puis sous forme de sibilants chez les plus jeunes. Pour les enfants de plus d'un an, les râles sibilants sont présents dès le départ.

Depuis novembre 2019, dans le cas d'un nourrisson de moins de 12 mois, le diagnostic après désobstruction nasale chez un enfant calme s'accompagne d'une évaluation de la forme clinique (légère, modérée ou grave), toujours dans l'objectif d'harmoniser les pratiques. Cette classification associée à la mise en évidence de critères de vulnérabilité et de gravité renforce l'argumentaire en vue d'un retour à domicile ou d'une hospitalisation (Tableau 6).

Tableau 6 : Evaluation du niveau de gravité (5)

Forme	Légère	Modérée	Grave
État général altéré (dont comportement)	Non	Non	Oui
Fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute)	< 60/min	60-69/min	≥ 70/min ou < 30/min ou respiration superficielle ou bradypnée (<30/min) ou apnée
Fréquence cardiaque (>180/min ou <80/min)	Non	Non	Oui
Utilisation des muscles accessoires	Absente ou légère	Modérée	Intense
SpO2% à l'éveil en air ambiant	> 92%	90% < SpO2% ≤ 92%	≤ 90% ou cyanose
Alimentation*	>50%	< 50% sur 3 prises consécutives	Réduction importante ou refus
	*(à évaluer par rapport aux apports habituels : allaitement maternel et/ou artificiel et/ou diversification)		
Interprétation	Présence de tous les critères	Au moins un des critères modérés (aucun critère des formes graves)	Au moins un des critères graves

Les techniques de diagnostic direct, réalisées à partir d'un prélèvement respiratoire, sont :

- L'immunofluorescence par marquage à la fluorescéine des antigènes, technique simple et rapide
- La PCR en temps réel, technique plus sensible mais plus onéreuse
- La mise en culture et isolement in vitro sur des lignées cellulaires type MRC5, technique trop longue

Ces examens ne sont pas utilisés en routine car ils ne modifient pas la prise en charge du nourrisson en ambulatoire. Ils sont pertinents dans le cadre de la recherche scientifique et peuvent être nécessaires dans une prise en charge hospitalière.

8. Examens complémentaires

En médecine ambulatoire, les examens de diagnostic direct ou indirect et les explorations fonctionnelles ne sont pas indiqués en cas de bronchiolite (1) .En cas de doute diagnostique, de présence de facteurs de gravité ou sans amélioration clinique avec la prise en charge recommandée, ces examens ne doivent pas être exclus. Une radiographie thoracique peut être réalisée.

Une étude rétrospective a évalué l'impact de la mise en place d'un protocole d'harmonisation de prise en charge de la bronchiolite en lien avec les recommandations de l'HAS. Lors des hospitalisations de premiers épisodes de bronchiolite chez les nourrissons de moins de 24 mois au Centre Hospitalier de Marseille, l'imagerie médicale était réalisée dans 97,8% des cas entre octobre 2010 et mars 2012 contre 59,3% entre octobre 2013 et mars 2015 soit une réduction significative de 38,5%. Contrairement à ce que l'on pouvait attendre, il n'a pas été observé de baisse de l'antibiothérapie. Quatre-vingt-six virgule cinq pour cent des radiographies thoraciques ont entraîné la prescription d'antibiotiques bien que le diagnostic différentiel entre infection virale et bactérienne ne soit possible en imagerie. Finalement, il a été mis en évidence une baisse significative mais toujours insuffisante du nombre de radiographies thoraciques sans incidence sur la prescription d'antibiotiques plutôt en lien avec les pratiques professionnelles individuelles différentes des recommandations. Cette étude comme d'autres déjà publiées insiste sur la protocolisation de la prescription de la radiographie car celle-ci est trop souvent prescrite en dehors des indications recommandées (42,5% des radiographies thoraciques) et sans effet positif sur la thérapeutique, exposant le nourrisson inutilement à des rayonnements ionisants, augmentant le coût de la prise en charge (56).

Enfin, l'écouvillonnage nasopharyngé est un prélèvement permettant la mise en évidence du virus en cause par méthode rapide ou PCR. Cet examen est aussi bien réalisé en milieu hospitalier qu'en ville mais uniquement à des fins épidémiologiques.

On peut se poser la question de l'intérêt de la mise en évidence du virus à l'avenir car certains traitements préventifs (comme le palivizumab) ou curatifs qui pourraient être développés cibleraient une espèce de virus.

9. Evolution et complications

a. Evolution à court terme et surinfections

Dans la majorité des cas, l'évolution clinique est favorable. Le pic de symptômes se situe entre 2 et 4 jours, l'obstruction peut durer 10 jours et une toux résiduelle peut persister 2 à 4 semaines. Bien que l'intensité des signes respiratoires soient proportionnelle au degré d'obstruction, la gravité clinique initiale n'influe pas sur la durée de l'épisode. Les données sur la létalité sont peu nombreuses, la Conférence de Consensus rapporte des résultats nuls dans les séries occidentales (1).

Durant l'épisode, il est important de surveiller la prise alimentaire du nourrisson. En effet, une gêne respiratoire peut parfois perturber l'alimentation et augmenter le risque de fausse route. Une hospitalisation peut être nécessaire pour une surveillance accrue avec une prise en charge symptomatique en cas de détresse respiratoire ou de déshydratation.

L'activité muco-ciliaire est rétablie après 4 semaines (temps nécessaire à l'élimination du virus), cela implique une sensibilité accrue aux autres germes, d'où un risque de surinfection bactérienne immédiat. Les otites aiguës sont les complications les plus fréquentes et surviennent, dans les études citées, dans plus 50% des bronchiolites (57)(58)(59) . Cependant, il ne faut pas confondre colonisation et infection. Un examen cyto bactériologique de l'expectoration positif doit être interprété en parallèle des signes cliniques pour discuter de la mise en place d'une antibiothérapie.

b. Evolution à moyen et long terme

Il existe un risque de récurrence lié à des facteurs tel que la vie en zone urbaine, le mode de garde en crèche. Une enquête multicentrique réalisée à l'échelle nationale, sur la saison hivernale 1992-1993, révèle que sur 1545 cas, 36% d'entre eux étaient des récurrences (9).

Les complications immédiates de la BAN sont bien documentées dans la littérature. Actuellement, les scientifiques tentent d'évaluer l'impact à long terme sur la sphère pulmonaire. L'ARN de VRS a été isolé chez des adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive en phase stable. Lors d'exacerbations, les particules virales étaient isolées en plus grand nombre (60).

Plusieurs études ont étudié la détection du VRS et l'inflammation des voies respiratoires chez l'adulte. En 2006, l'inflammation chronique observée dans la BPCO de 241 échantillons d'expectorations de 74 patients a été associée à une détection persistante du VRS (61). Les résultats de ces études divergent encore. La même année, l'analyse de prélèvements de 92 patients ne montre pas de corrélation (62).

La latence du génome du VRS et la persistance des particules virales ont été mise en évidence *in vitro* (27).

Enfin, comme évoqué par les consensus de 2001 et 2019, le diagnostic d'asthme doit être abordé lors d'une récurrence de bronchiolite. C'est donc ce lien entre bronchiolite et asthme de l'enfant qui sera évalué dans la suite de ce travail.

II. Corrélation entre bronchiolite et asthme

1. La réponse immunitaire lors d'une infection par le VRS

Pour analyser le lien entre le VRS et l'asthme du nourrisson, il est nécessaire de comprendre la réponse immunitaire lors d'une infection par ce virus. Cependant, il faut prendre en compte l'immaturation du système immunitaire du nourrisson et la présence d'anticorps maternels.

Longtemps, l'immunogénicité du VRS a résidé principalement dans les deux glycoprotéines G et F. Dernièrement, l'implication des autres protéines virales a été étudiée.

Plusieurs articles font la revue des différentes études concernant les mécanismes immunologiques dans la réponse contre le VRS. Elles permettent de concentrer les connaissances scientifiques à ce sujet (22) (63) (64).

a. Immunité innée antivirale

Bien que la réponse immunitaire innée n'entraîne pas de mémoire immunologique, elle reste une étape clé dans l'élimination du virus et l'apparition des symptômes ainsi que dans l'évolution de la maladie. Les premières recherches concernant la réponse immunitaire anti-VRS se sont rapidement orientées vers la réponse adaptative et notamment cellulaire avec les voies Th1 et Th2 (65). Cependant ces dernières années, la multiplication des outils scientifiques et la recherche d'un traitement curatif ou préventif efficace ont permis d'étendre les recherches sur la réponse innée contre le VRS. Les connaissances à ce sujet restent moins documentées que la réponse adaptative.

➤ Susceptibilité pulmonaire du nourrisson

Les modulations opérées par le VRS ne sont pas les seuls facteurs modifiant la réponse innée.

En effet, la colonisation pulmonaire par les cellules immunitaires est progressive (Figure 19) (66). Bien que l'évolution générale des populations des cellules immunitaires soit connue, les connaissances sur la cinétique précise sont à approfondir.

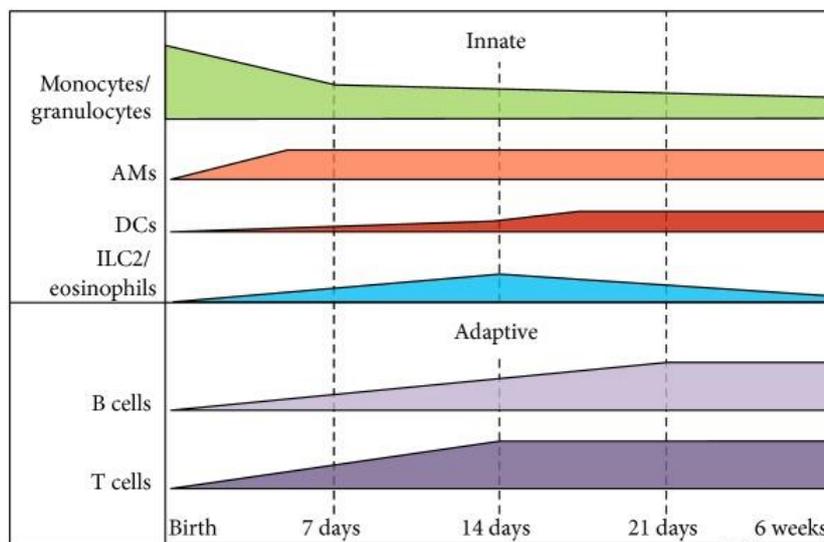


Figure 19 : Taux des cellules immunitaires en fonction du temps écoulé depuis la naissance
 AM = Macrophages Alvéolaires ; DC = Cellules dendritiques ; ILC2= Cellules Lymphoïdes (66)

En attendant le développement d'une réponse immunitaire efficace grâce à la production d'anticorps neutralisants, le nouveau-né est protégé par les anticorps maternels. Cette protection est cependant limitée.

Le processus d'alvéolisation du nourrisson survient du 4^{ème} au 21^{ème} jour après la naissance. Ce processus est sensible à des stimuli environnementaux mais aussi aux cytokines ce qui conditionnera le développement du système immunitaire (66).

➤ Effecteurs de l'immunité innée antivirale

Les principaux acteurs de cette immunité anti-VRS sont :

- Les cytokines : interférons et interleukines
- Les cellules épithéliales pulmonaires
- Les cellules Natural Killer NK
- Les macrophages activés
- Les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes permettant l'induction de la réponse immunitaire adaptative.

- Les polynucléaires neutrophiles
- Les polynucléaires éosinophiles

Les rôles de chaque cellule et cytokine ont récemment fait l'objet de plusieurs revues littéraires qui ont permis d'éclaircir les mécanismes complexes de la réponse innée et adaptative. Ces travaux sont une aide précieuse à la compréhension de l'immunité anti-VRS, les mécanismes ainsi élucidés concourent au développement de nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses. Ces revues mettent aussi en évidence les points insuffisamment étudiés ou encore inconnus. Certains mécanismes sont bien documentés chez l'homme alors que d'autres ne sont encore étudiés que sur les modèles murins. (67) (68) (69)

Ainsi, ces mécanismes survenant dans les heures et les jours qui suivent l'entrée du virus dans l'organisme, participent à la neutralisation du pathogène, la destruction des cellules infectées mais aussi à l'inflammation tissulaire. Ces phénomènes se traduisent par de la fièvre et une augmentation de la production de mucus pour évacuer les cellules épithéliales desquamées.

➤ Détection du VRS par les cellules épithéliales

La détection du VRS se fait par fixation des protéines virales aux Toll Like Receptors TLR (70).

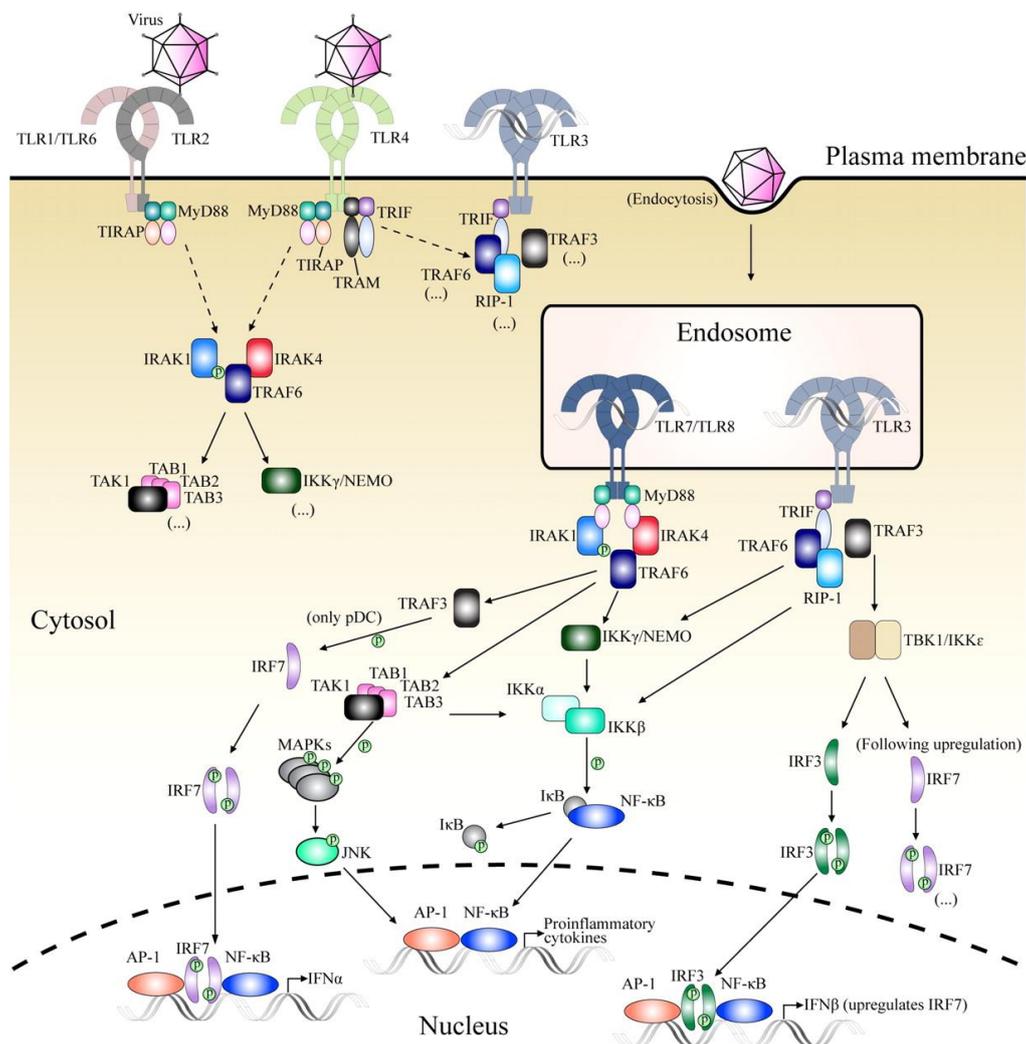


Figure 20 : Les Toll Like Receptors (71)

Il existe différents types de TLR interagissant spécifiquement avec des molécules bactériennes, virales, parasitaires (Figure 20 : Les Toll Like Receptors (71)). L'activation de ces récepteurs entraîne une cascade de signalisation intracellulaire responsable de stimulation ou d'inhibition de la production d'interférons et de l'activation des cellules immunitaires. Plusieurs travaux *in vivo* montrent que des animaux déficients en TLR de type 4, présent à la surface des cellules épithéliales et dendritiques, présentent un taux de réplication du VRS plus important (70).

Première barrière contre le VRS, les cellules épithéliales ont un rôle de cellules présentatrices d'antigène (CPA). Suite à la détection du matériel viral, les voies de

signalisation intracellulaires vont aboutir à la production de diverses cytokines et chimiokines dont les effets vont avoir une incidence sur le développement de l'infection.

La protéine F du VRS se fixe au TLR-4 situé sur la membrane de cellules épithéliales pulmonaires stimulant ainsi la production d'IFN- α et IFN- β (type I). Ces cytokines activent notamment les cellules NK.

Le TLR-4 fixe aussi la glycoprotéine viral G. L'effet de cette liaison est une régulation négative de la production d'IFN de type I (64). La protéine G, par similarité structurale se lie au récepteur de la chimiokine CXCL1 aussi appelée fractalkine (CXCR3), freinant également la production d'IFN.

La modulation de cette réponse se fait aussi grâce au matériel génétique. Lors de la réplication intra-cellulaire, l'ARN simple brin viral se lie aux TLR-7 et 8 situés sur la membrane des endosomes, alors que l'ARN double brin est reconnu par les TLR-3. La conséquence est une régulation positive de la production d'INF de type I (66). La stimulation du TLR-7 a aussi pour cause le recrutement des éosinophiles (72).

Chez le nourrisson, les cellules épithéliales sont capables de sécréter de l'Interleukine 33 (IL-33) en grande quantité. Cette cytokine favorisera ultérieurement la voie Th2.

En sécrétant de l'IL-8, l'épithélium pulmonaire provoque un infiltrat de neutrophiles. Il sécrète également la chimiokine CCL5 (ou RANTES) recrutant les éosinophiles.

➤ **Les cellules NK**

Leurs propriétés cytotoxiques permettent d'assurer la destruction des cellules infectées.

Elles sont activées par l'IFN α et l'IFN β produits par les cellules épithéliales.

Elles produisent de l'IFN γ qui active les macrophages alvéolaires et fait le lien avec la réponse adaptative en favorisant le profil Th1.

Chez le nourrisson, le taux de cellules NK est plus faible que chez l'adulte. De plus, le CXCR3 étant également présent sur les cellules NK et les lymphocytes T cytotoxiques, la dissémination du VRS est donc favorisée car la production d'IFN est diminuée (63).

➤ **Les macrophages alvéolaires MA**

Activés par l'IFN γ , ils assurent la phagocytose des cellules infectées. Ils sont eux-mêmes porteurs de certains récepteurs capables de lier les protéines virales.

Ils produisent les cytokines pro-inflammatoires : TNF α , IL-6 et IL-1 responsables de l'inflammation du tissu pulmonaire.

➤ **Les neutrophiles (73)**

Ils participent au remodelage tissulaire. Il est démontré que plus l'infiltrat de neutrophiles est important plus la gravité de l'infection est sévère.

Les neutrophiles sont recrutés par l'IL-8 sécrétée par les cellules épithéliales. Cette cytokine a été retrouvée en concentration plus élevée chez les nourrissons atteints de bronchiolite à VRS.

Ils reconnaissent aussi les antigènes viraux directement et ont un rôle de CPA pour les lymphocytes cytotoxiques. Ils sont capables d'activer les cellules NK en produisant de l'IL-18.

Leur cytotoxicité est assurée par la phagocytose, la nétose, la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'augmentation de la production de mucus. Cependant, cela entraîne des effets délétères. Les ROS endommagent le tissu pulmonaire, le mucus entraîne une obstruction des voies aériennes. Les neutrophiles sécrètent aussi l'élastase, enzyme détruisant les fibres d'élastine aboutissant à des dommages tissulaires irréversibles.

➤ **Les éosinophiles**

Ils sont recrutés rapidement dans le tissu pulmonaire grâce à la chimiokine CCL5 sécrétée par les cellules épithéliales. Ces granulocytes exercent leur activité cytotoxique en produisant des protéines cationiques spécifiques (Major Basic Protein, Eosinophil Cationic Protein, Eosinophil Peroxidase, Eosinophil-Derived Neurotoxin) responsables d'apoptose des cellules épithéliales. Ce mécanisme participe à la dégradation du tissu pulmonaire.

➤ **Les cellules dendritiques CD**

Principales CPA, elles sont au centre de la réponse immunitaire car suite à la prise en charge des antigènes viraux, elles activent les différents effecteurs cellulaires de l'immunité adaptative.

La protéine NS du VRS est capable de ralentir la maturation des cellules dendritiques.

➤ **Modulation de la réponse innée par les protéines virales**

L'immunogénicité du VRS et la gravité des signes cliniques chez le nourrisson sont liés. En effet, les protéines virales sont capables de moduler positivement et négativement la réponse antivirale.

- La protéine F favorise la production d'IFN de type I, médiateurs essentiels de lutte contre le VRS. Cependant, des études sur des modèles animaux plus jeunes, notamment des souriceaux, ont mis en évidence une production quantitativement faible d'IFN de type I par rapport aux souris adultes infectées par le VRS (66). De même, Hijano et al. ont publié un article en 2019 analysant les connaissances sur le rôle des interférons de type I dans l'immunité anti-VRS et la gravité de la maladie. Chez les nourrissons infectés par le VRS et hospitalisés pour bronchiolite, le taux d'IFN α dans les sécrétions respiratoires étaient faibles (64).
- La protéine G est capable de freiner la production d'IFN.
- Il est aussi admis que les protéines NS1 et NS2 du VRS ont un rôle inhibiteur dans la réponse innée. Elles bloquent la voie de signalisation conduisant à la production d'IFN de type I et sont capables d'inhiber l'apoptose des cellules infectées. Elles diminueraient aussi la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques (63).
- Le matériel génétique (ARN simple brin) par liaison au TLR-7 favorise le recrutement des éosinophiles.

En résumé, la modulation du système immunitaire par le VRS et l'immaturation immunitaire chez le nourrisson expliquent le développement de la pathologie.

b. Immunité adaptative cellulaire (67) (68)

➤ Susceptibilité pulmonaire du nourrisson

Comme pour l'immunité innée, l'immaturation pulmonaire du nourrisson permet d'expliquer la réponse engendrée lors de l'infection par le VRS.

Il a été montré qu'à la naissance, l'épithélium pulmonaire sécrétait de grande quantité d'IL-33. Cette cytokine a pour effet de promouvoir la réponse lymphocytaire de type Th2 (66).

Les taux de lymphocytes chez le nourrisson sont aussi très faibles ne permettant pas une activité cytotoxique efficace, de même que les taux d'interférons, principales cytokines responsables de la clairance virale.

Enfin, la protection par les IgG maternelles est limitée dans le temps puisque leur concentration décroît jusqu'à être nulle à environ 4 mois.

➤ Les lymphocytes T CD8+

Les CD activent les LcT CD8+. Leur taux augmente au cours de l'infection. Ils exercent leur cytotoxicité par lyse cellulaire (sécrétion de granzyme et de perforine, interaction Fas/FasL par exemple) et par induction de l'apoptose de la cellule infectée. Cette activité est maximale après deux semaines. On sait que le taux de LcT CD8+ est inversement corrélé à la charge virale et à la gravité des signes cliniques.

Cependant, par différents mécanismes de morts cellulaires, le VRS est capable d'échappement immunitaire en diminuant la différenciation de ces lymphocytes cytotoxiques (augmentation de l'expression de la protéine de mort programmée 1 (PD-1), activation de la voie mTOR (mammalian Target Of Rapamycin)) (67).

➤ Les lymphocytes T CD4+ Th1

Pendant de nombreuses années, l'explication de la sévérité clinique d'une infection au VRS était binaire. Elle se base sur les voies de différenciation des LcT CD4+. Il a été admis que la voie Th1 est associée à une réponse pro-inflammatoire favorable et appropriée à l'élimination du virus. La signalisation induite par la protéine F s'oriente vers cette voie. Au contraire, la voie Th2, plutôt induite par la protéine G, est associée

à des lésions sévères. Cependant depuis les années 2000, cette dualité s'est estompée pour laisser place à une régulation de la part d'autres profils de LcT CD4+.

De manière générale, la différenciation en LcTh1 est favorisée par un environnement riche en interférons. Or, nous avons vu précédemment que chez le nourrisson atteint par le VRS, les concentrations en IFN sont plus faibles que chez l'adulte. Ce constat physiologique contribue au déséquilibre Th1/Th2 en défaveur de la voie Th1.

Les LcTh1 sont activés par l'IFN γ , sécrété par les cellules NK et les cellules épithéliales, et l'IL-12, sécrétée par les cellules dendritiques et les macrophages.

Le LcTh1 différencié, produit lui-même de l'IFN γ et de l'IL-2 activant les LcT CD8+. Il active aussi la voie ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) qui sera abordée dans la partie réponse humorale.

La réponse Th1 participe donc à la clairance virale, au contrôle de l'infection et ainsi atténue les signes cliniques. Mais nous venons de voir que cette réponse est diminuée chez le nourrisson. Son système immunitaire n'est pas capable d'éliminer le VRS de façon aussi efficace que chez l'adulte.

➤ **Les lymphocytes T CD4+ Th2**

La voie Th2 est favorisée par les cytokines :

- IL-4, sécrétée par les LcT CD4+ naïfs activés (=Lc Th0) par une CPA,
- IL-33, en concentration élevée à la naissance et décroissante au cours du temps,
- IL-2, sécrétée par les cellules dendritiques.

Les LcTh1 et Th2 s'inhibent mutuellement.

Les LcTh2 favorisent l'infiltrat d'éosinophiles par sécrétion d'IL-5 et d'IL-3 et la production d'IgE par les lymphocytes B activés par IL-4 et IL-6.

Récemment, il a été mis en évidence la production de la TSLP (Lymphopoïétine thymique stromale) par les cellules épithéliales lors de l'infection par le VRS. Celle-ci active les cellules dendritiques myéloïdes et favorise la polarisation Th2 (74).

➤ **Les lymphocytes T CD4+ régulateurs**

Cette sous-population de lymphocytes (Treg) fait partie des récents sujets de recherche. Ils permettent l'homéostasie lymphocytaire et sont responsables de la tolérance immunitaire.

Ils sont favorisés par un environnement constitué d'IL-2, IL-10 (cytokine inhibitrice) et TGF β , produit par les cellules épithéliales. Ils produisent eux-mêmes ces deux dernières molécules. L'IL-2 est produite par les LcT CD4+ naïfs après leur activation par la présentation d'antigène par les CPA.

En cas d'infection par le VRS, les Treg recrutent les LcT CD8+ mais freine leur activité excessive pouvant provoquer des lésions inflammatoires plus graves. Ils sont aussi capables de contrôler négativement la différenciation Th2.

➤ **Les lymphocytes T CD4+ Th17**

La différenciation en LcTh17 est stimulée par l'IL-6 et le TNF α sécrétés par les cellules dendritiques, et par l'IL-10 sécrété par les cellules NK. A l'inverse, l'IFN γ inhibe ce profil lymphocytaire. En produisant l'IL-17, les LcTh17 entraîne une sécrétion d'IL-8 par les cellules épithéliales accentuant alors le recrutement des neutrophiles. Ils inhibent également l'activité cytotoxiques de LcT CD8+ et augmente la production de mucus. Ils participent donc à l'aggravation des mécanismes inflammatoires et au ralentissement de la clairance virale.

Schématiquement, et bien qu'il existe des nuances (75), on peut admettre que les LcTh1 et Treg participent favorablement à la clairance du VRS et contrôlent la réaction inflammatoire, alors que les LcTh2 et les LcTh17 nuisent à l'éradication du virus et aggravent la symptomatologie.

La Figure 21 illustre, dans un cadre général, la complexité des voies des cytokines dont le rôle est aussi primordial que les effecteurs cellulaires.

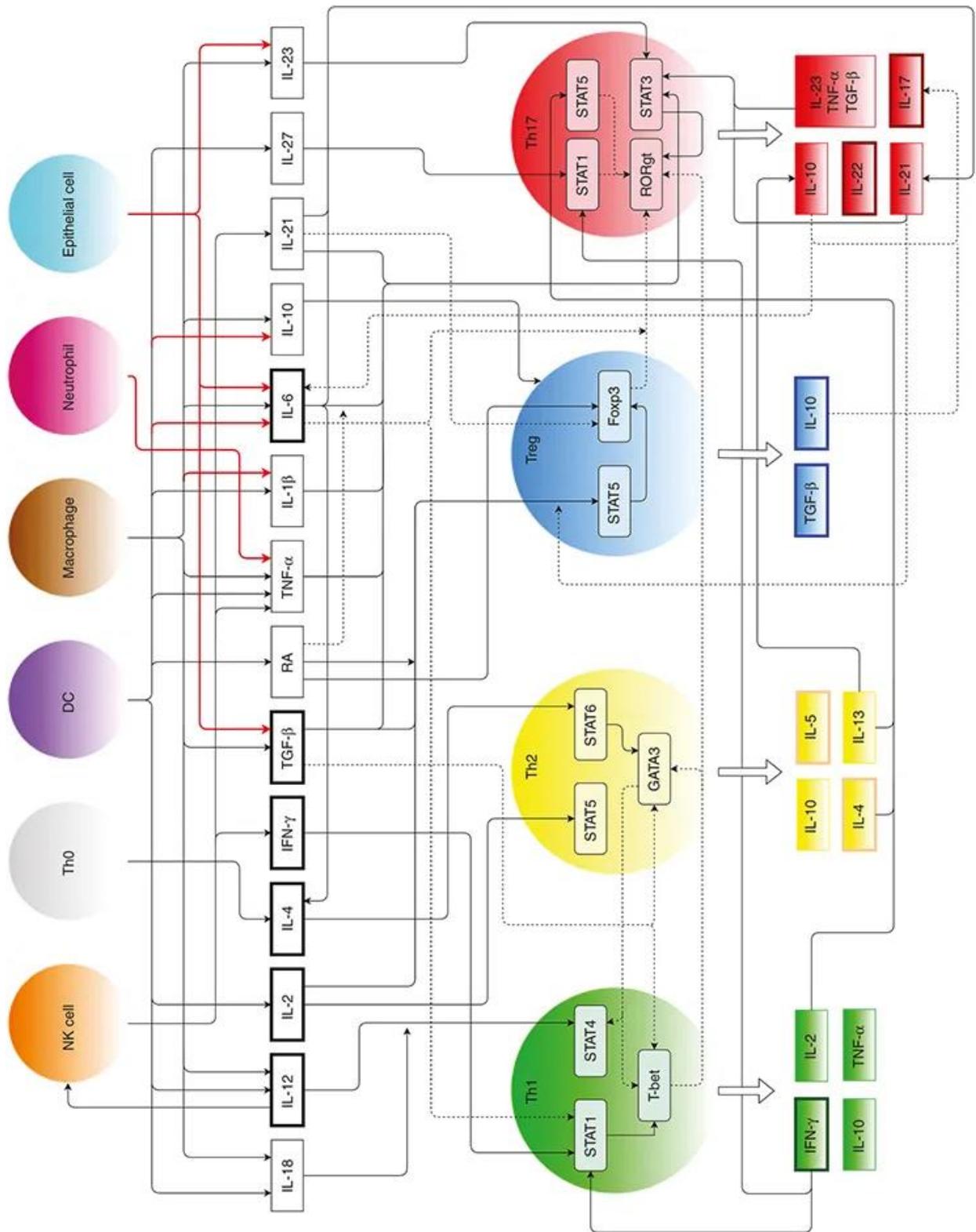


Figure 21: Rôle des cytokines dans la différenciation des LcTCD4+ Flèche continue = stimulation ; Flèche discontinue = inhibition ; Cytokine encadrée en rouge = cytokine majeure (69)

c. Immunité adaptative humorale (67,68)

La récurrence des infections par VRS suggère une mémoire immunitaire inefficace. En effet, la lymphopénie observée chez le nourrisson ne permet pas une mémoire adaptative cellulaire suffisante. Ce défaut touche aussi la réponse humorale médiée par les lymphocytes B et les Immunoglobulines (Ig).

La neutralisation du VRS est effectuée par les IgG maternels dirigés contre la protéine F et G. Cependant, leur concentration décroît dans le temps jusqu'à atteindre un taux nul chez le nouveau-né de 4 mois. Le relai par les Ig néonataux est donc nécessaire, ceux-ci croient jusqu'à l'âge de 2 ans. Ces IgG maternelles pourraient aussi expliquer la faible mémoire humorale contre le VRS. En effet, en neutralisant les antigènes viraux, ces Ig les rendraient peu visibles par le système immunitaire du nourrisson.

La collaboration entre les LcTh1/Th2 et les Lc B induit la production d'IgG, d'IgA et d'IgM locale. Cette activation des Lc B n'est pas optimale car l'expression des molécules de costimulation de ces lymphocytes est réduite chez le nourrisson. De plus, les centres germinatifs des nouveau-nés qui sont peu développés ne permettent pas le maintien d'une réponse humorale efficace et prolongée. Une fois la réponse des Lc B stimulée, elle diminue rapidement en l'absence de signaux de maintien dans la moelle osseuse.

Les IgA locales sembleraient plus protectrices chez l'enfant. Cependant, ce sont les Lc B producteurs d'IgG sériques qui sont retrouvés en plus grande quantité après une infection au VRS. Cela pourrait être un élément d'explication du déficit de la mémoire immunitaire.

Les IgG font intervenir l'ADCC (Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps). En effet, les cellules NK sont capables de reconnaître les IgG anti-VRS. Leur fixation via le récepteur RfC γ entraîne la sécrétion de perforines et de granzymes aboutissant à la lyse de la cellule infectée.

Les IgE sont sécrétées en grande quantité chez les nourrissons atteints de bronchiolite à VRS. Ce taux élevé est corrélé à des symptômes plus sévères. En effet, le rôle des IgE est d'activer les mastocytes et les basophiles. La fixation des IgE au récepteur membranaire FC ϵ R1 après reconnaissance de l'antigène provoque la dégranulation des mastocytes et des basophiles libérant des médiateurs pro-inflammatoires et de l'histamine. L'activation des basophiles entraîne une sécrétion d'IL-4 qui entretient la

2. Définition de l'asthme

Le lien entre bronchiolite et asthme est abordé dans la définition donnée par la Conférence de Consensus de 2001. Lors de l'actualisation des recommandations en 2019, il a été proposé d'évoquer un asthme du nourrisson dès le deuxième épisode de bronchiolite et non le troisième comme en 2001.

L'asthme est une maladie chronique inflammatoire des bronches. Cliniquement, elle se définit par une toux (exacerbée la nuit), une respiration sifflante, une dyspnée et une oppression thoracique récurrente se manifestant par crise brève. Sur le plan fonctionnel, elle se traduit par un trouble ventilatoire obstructif qui peut être mis en évidence par des outils de mesure (spirométrie, mesure du débit expiratoire de pointe) (76). Cependant, ce trouble étant variable et réversible, il peut être difficile à diagnostiquer. La difficulté d'établir une définition consensuelle basée sur des paramètres précis et mesurables complique donc le diagnostic différentiel d'une bronchiolite.

3. Rôle du système immunitaire dans l'asthme

L'étiologie de l'asthme est probablement une combinaison d'une prédisposition génétique, d'une exposition à des facteurs environnementaux et d'une altération du microbiome (77). Ce qui en fait une maladie complexe et hétérogène. Cependant, la compréhension de ses mécanismes se précise et s'affine au cours des années. La complexité du mécanisme inflammatoire réside dans la multiplicité des interactions cellulaires impliquant les effecteurs immunitaires (cellules dendritiques, mastocytes, basophiles, éosinophiles, lymphocytes, neutrophiles) et les cellules de structure des voies aériennes (cellules épithéliales et endothéliales, fibroblastes, cellules musculaires).

Dans leur article publié en 2013, S.Létuvé et C.Taillé rassemblent les connaissances actuelles sur le rôle de ces cellules dans le processus inflammatoire (Figure 23) (78).

➤ **Les cellules dendritiques et les lymphocytes T CD4+**

Véritable « réseau sentinelle » du système immunitaire, les cellules dendritiques capturent les allergènes pour les présenter aux lymphocytes LcT CD4+ naïfs. Dans la physiopathologie de l'asthme, on retrouve toujours cette dualité Th1 Vs Th2 nuancée par les LcTreg et LcTh17. Ainsi, un environnement riche en IL-2 et IL-4 polarise la réponse adaptative vers la voie Th2 associée aux mécanismes immunologiques détaillés précédemment.

➤ **Les mastocytes et les basophiles**

Suite à la production d'IgE par les lymphocytes B, on observe une activation des mastocytes et des basophiles par fixation du complexe allergène-IgE aux récepteurs FCεR1. La dégranulation des mastocytes entraîne notamment une libération :

- d'histamine augmentant la perméabilité vasculaire et favorisant la contraction des fibres musculaires lisses
- de leucotriènes C4, de prostaglandines, de protéases (molécules pro-inflammatoires)
- d'IL-8 et de TNF α recrutant les neutrophiles
- d'IL-3 et d'IL-5 recrutant les éosinophiles

Les basophiles activés par le complexe Ag-IgE-FCεR1 libère aussi de l'histamine, de l'IL-4 et de l'IL-13 favorisant la différenciation des LcT CD4+ en LcTh2.

➤ **Les éosinophiles et les neutrophiles**

La polarisation Th2 induit une activation des éosinophiles. Leur présence dans les voies aériennes est caractéristique de l'asthme et leur taux est corrélé à la sévérité des symptômes.

Les neutrophiles entretiennent le remodelage tissulaire et l'inflammation locale et systémique.

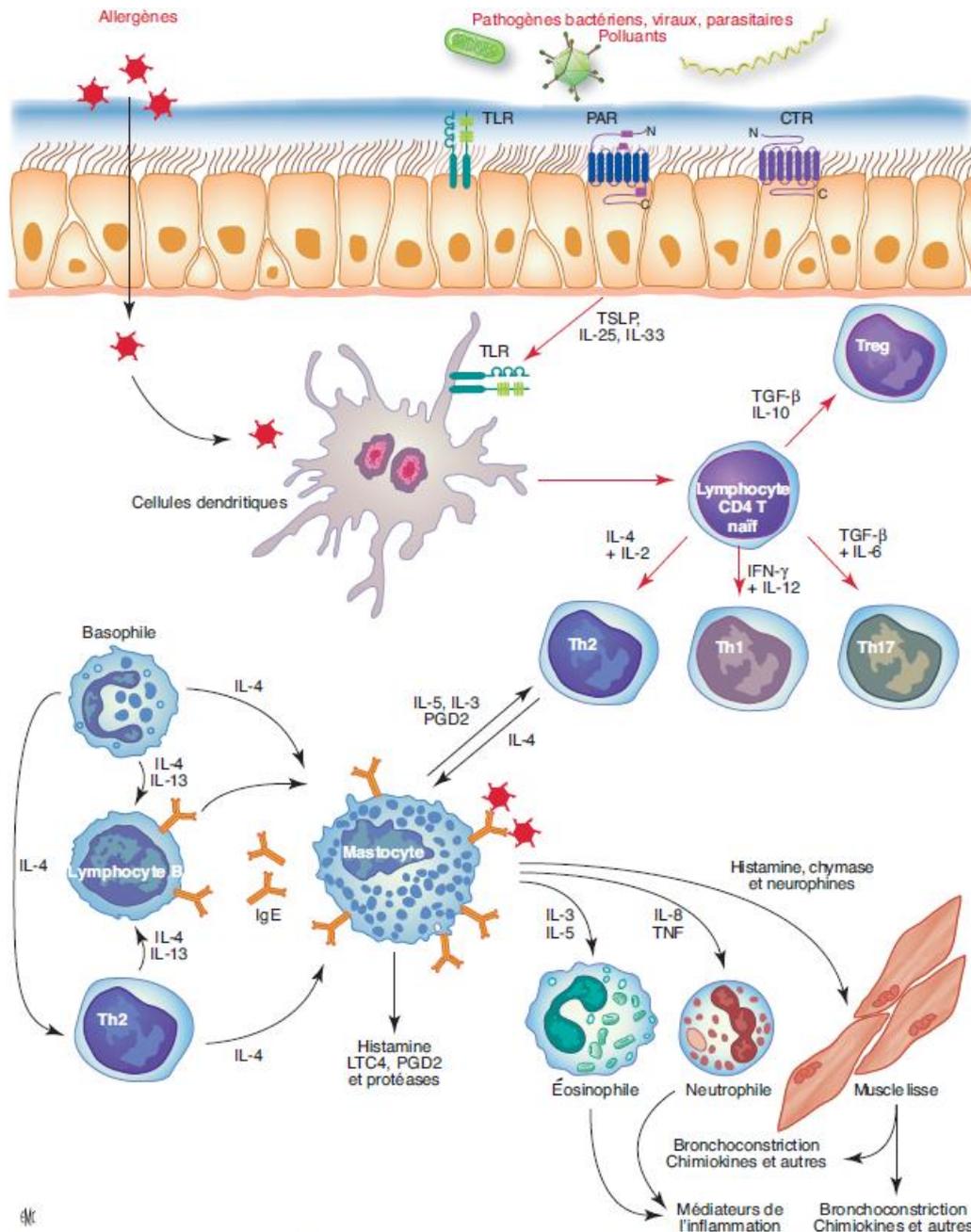


Figure 1. Initiation et entretien de la réaction inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. TLR: Toll like receptors; PAR: protease-activated receptors; CTR: C-type lectin receptors; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; IL: interleukine; TGF-β: transforming growth factor-β; IFN-γ: interféron-γ; PGD: prostaglandine D; Ig: immunoglobuline; LTC4: leucotriène C4; TNF: tumor necrosis factor.

Figure 23: Médiateurs de la réponse inflammatoire dans l'asthme (source: Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte) (78)

Ces mécanismes permettent de définir deux types d'asthmes :

- L'asthme allergique/atopique/extrinsèque
- L'asthme non allergique/non atopique/intrinsèque

L'asthme allergique est déclenché par une sensibilisation à un ou plusieurs allergènes extrinsèques avec une élévation des IgE spécifiques circulantes. Dans l'asthme intrinsèque, il n'est pas suggéré de sensibilisation systémique mais plutôt une

activation locale de la machinerie cellulaire par un agent irritant ou infectieux ou un antigène endogène. Bien que l'étiologie soit différente, l'immunopathologie et la clinique sont similaires (79). En effet, une élévation du taux d'IgE est aussi retrouvée chez 30% des asthmatiques non allergiques. Une corrélation positive entre les IgE totales et le risque d'asthme chez les patients non allergiques a été mise en évidence (78).

4. Facteurs impliqués dans l'évolution d'une bronchiolite à VRS vers l'asthme

L'identification des mécanismes et des facteurs favorisant le développement d'un asthme suite à une infection par le VRS permet l'exploration de nouvelles pistes thérapeutiques. Nous n'aborderons pas les facteurs de risque environnementaux de l'asthme dans cette partie bien qu'ils interviennent aussi dans son développement.

➤ Etablissement d'une corrélation entre bronchiolite à VRS et asthme

La corrélation entre bronchiolite à VRS dans la petite enfance et risque d'asthme à l'âge adulte est le sujet de nombreuses études. Ce lien a été mis en évidence depuis plusieurs années (80) (81). Kitsantas et al. ont notamment montré que, sur une cohorte de 1542 enfants américains atteints de bronchiolite à VRS, 10,3% ont développé un asthme avant l'âge de 6 ans (82). La prévalence a pu atteindre 30% dans l'étude longitudinale réalisée par Sigurs et al. en Suède (83). Sur 47 nourrissons hospitalisés pour bronchiolite à VRS grave, 30% ont développé un asthme avant l'âge de 3 ans contre 3% dans le groupe témoins composé de 93 enfants sains.

L'âge de survenue de l'épisode de bronchiolite est aussi un facteur de risque. Wu et al. ont montré que le moment de naissance par rapport au pic hivernal du VRS était un facteur prédictif de développement d'asthme dans la petite enfance. En effet, ce risque est plus élevé pour une naissance 122 jours avant le pic. A 4 mois, le nourrisson a perdu ses anticorps maternels et ses IgG sont à un taux très faible. Dans ce cas, le risque de développer un asthme dans l'enfance est de 29% (84).

➤ **Conséquences du VRS sur le système immunitaire**

Dans un travail publié en 2009, Legru et al. ont étudié les marqueurs biologiques prédictifs de la gravité d'un épisode de bronchiolite ainsi que son évolution vers un asthme du nourrisson (85). Parmi les 164 enfants suivis après leur inclusion dans l'étude (inclusion lors de l'hospitalisation), 13.5 % d'entre eux ont présenté un asthme à la première visite (un mois après l'inclusion) et 19.1% à un an après l'inclusion. Les données analysées ont été recueillies de novembre 2001 à janvier 2006. Ils ont mis en évidence :

- Des modifications hématologiques significatives : augmentation durable du taux d'éosinophiles sans retour à la normale à 1 an et une augmentation du taux de lymphocytes sanguins se normalisant à 1 an. La gravité clinique de l'épisode initial est inversement corrélée aux taux de ces deux populations cellulaires.
- Une gravité plus élevée lors de l'épisode initial lorsque le VRS est isolé.

Or, la gravité des signes cliniques lors du premier épisode de bronchiolite serait associée à un risque ultérieur de respiration sifflante (86).

Ces résultats croisés permettent de s'interroger sur la cause exacte d'un déclenchement d'asthme ultérieur. Le VRS aggrave-t-il la réaction inflammatoire lors d'une bronchiolite, favorisant un état physiopathologique propice à l'asthme ? Ou, une prédisposition génétique à l'asthme engendre-t-il une bronchiolite à VRS plus sévère ?

L'implication des lymphocytes T régulateurs dans la polarisation Th2 a été approfondie ces dernières années. Lors de l'infection par le VRS, il est mis en évidence que le virus est capable d'augmenter l'expression du récepteur à l'IL-4 sur les Lc Treg. Cela favorise la voie Th2 et diminue la collaboration avec les lymphocytes cytotoxiques (87). A long terme, lors d'une sensibilisation par un allergène, le VRS est donc capable d'atténuer la fonction suppressive des Treg envers cet allergène.

➤ **« Aseptisation » de l'environnement des nourrissons**

La polarisation Th2 avec hyperéosinophilie et taux d'IgE élevé est donc commune à la bronchiolite à VRS et à l'asthme. Pour comprendre ce phénomène, plusieurs équipes ont étudié « l'hypothèse hygiéniste » expliquant l'augmentation de la prévalence des

allergies dans les pays développés. En effet, une exposition répétée des enfants aux agents infectieux rééquilibrerait la réponse Th2 vers Th1 plus protectrice contre l'asthme et l'atopie (88).

➤ **Prédisposition génétique**

Les études s'orientent actuellement sur la recherche d'une prédisposition génétique induisant une sous- ou une surexpression de médiateurs immunologiques.

L'expression de la chimiokine CCL5 (ou RANTES) a été étudiée (89). *In vitro*, le VRS induit une augmentation de la transcription de cette cytokine chimiotactique qui recrute les éosinophiles, les lymphocytes T et les basophiles. Chez les enfants atteints d'asthme (diagnostiqué par un médecin), les taux de CCL5 présent dans l'épithélium respiratoire supérieur étaient augmentés. Le biomarqueur CCL5 épithélial peut faire l'objet d'un outil performant et sensible dans la prédiction d'un asthme.

Plusieurs études mettent en évidence des polymorphismes des gènes codant pour différentes molécules impliquées dans la physiopathologie de l'asthme et de la bronchiolite à VRS (90) (91) (92). Dans leur revue publiée en 2020, Esteban et al. analysent ces données et suggèrent que des polymorphismes génétiques de cytokines comme IL-4, IL-13, IL-10, IL-8, IL-18, TNF- α et IFN- γ ainsi que de récepteurs comme CXCR3, TLR4, TLR6 et TLR7 sont liés à une prédisposition à l'asthme et à une infection sévère au VRS (93).

➤ **Synthèse (93)**

De nos jours, le lien entre bronchiolite à VRS et asthme est établi. Les connaissances actuelles dans la physiopathologie de ces deux maladies tendent à les redéfinir plus comme des syndromes que des maladies uniques. Des questions persistent toujours sur un lien de causalité directe entre VRS et asthme. En effet, on retrouve des perturbations moléculaires et immunitaires communes qui permettent de supposer une prédisposition génétique. On sait cependant que la gravité d'une infection à VRS affecte le remodelage des voies respiratoires. Cela entraîne une sensibilisation pulmonaire. Cette gravité clinique est elle-même liée à une réponse immunitaire

inefficace. Le nombre d'épisodes est également lié à un risque accru d'asthme. On peut retenir aussi les similitudes dans la physiopathologie de ces deux pathologies. Ainsi, l'apparition d'un asthme chez un enfant ayant été infecté par le VRS n'est pas n'est pas uniquement lié à cet épisode infectieux. La sévérité de l'infection, une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux influent sur ce risque.

III. Prise en charge et traitements en France

1. Etat des lieux des pratiques

Depuis la publication des recommandations de septembre 2000, plusieurs études ont été menées afin d'en mesurer leur impact sur la prise en charge en milieu libéral et hospitalier (recours à la radiographie thoracique non systématique (56)). En ambulatoire, on observe une faible amélioration mais néanmoins significative de la pratique de 6% en 2003 (762 réponses) à 20% en 2008 (800 réponses). Une étude publiée en 2013 montre une évolution positive des pratiques conformes au consensus de 2001 (118 réponses étudiées) (94). La prise en charge suivait les recommandations dans 52.5% des cas (57.5% pour les cas de premier épisode de bronchiolite). Cette étude souligne également la nécessité de précisions concernant les critères d'hospitalisation. Ce point a donc été fortement développé dans les nouvelles recommandations de 2019. Il a été observé une bonne connaissance de la clinique, des facteurs de gravité mais un traitement plutôt divergent des recommandations. Parmi les facteurs prédictifs de connaissance des recommandations évalués, le jeune âge du médecin était corrélé à une meilleure adhésion (95).

Ainsi dans l'avis de l'HAS de novembre 2019, le tableau d'aide au diagnostic et à la prise en charge d'un premier épisode de BAN constitue un outil clair et indispensable aux praticiens (Tableau 7).

Tableau 7 : Fiche Outil de prise en charge (5)

Forme	Légère	Modérée	Grave
État général altéré (dont comportement)	Non	Non	Oui
Fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute)	< 60/min	60-69/min	≥ 70/min ou < 30/min ou respiration superficielle ou bradypnée (<30/min) ou apnée
Fréquence cardiaque (>180/min ou <80/min)	Non	Non	Oui
Utilisation des muscles accessoires	Absente ou légère	Modérée	Intense
SpO2% à l'éveil en air ambiant	> 92%	90% < SpO2% ≤ 92%	≤ 90% ou cyanose
Alimentation*	>50%	< 50% sur 3 prises consécutives	Réduction importante ou refus
*(à évaluer par rapport aux apports habituels : allaitement maternel et/ou artificiel et/ou diversification)			
Interprétation	Présence de tous les critères	Au moins un des critères modérés (aucun critère des formes graves)	Au moins un des critères graves
Prise en charge initiale			
Orientation (domicile, hospitalisation, USI réanimation)	Retour au domicile avec conseils de surveillance	Hospitalisation si : ✓ SpO2 <92% (indication oxygène) ✓ Support nutritionnel nécessaire ✓ Age < 2 mois Hospitalisation à discuter si critères de vulnérabilité ou d'environnement	Hospitalisation systématique Hospitalisation USI / réanimation si : ✓ Apnées ✓ Épuisement respiratoire, capnie (>46-50 mmHg), pH (< 7,34) ✓ Augmentation rapide des besoins en oxygène
Examens complémentaires	Aucun de manière systématique	Aucun de manière systématique	Peuvent se discuter : Radiographies de thorax, mesure de la capnie, ionogramme sang, NFS
Oxygène	Non indiqué	Si SpO2 <92% Objectif SpO2 > 90% sommeil et 92% à l'éveil	Si SpO2 <94% à l'éveil Objectif SpO2 > 90% sommeil et >94% à l'éveil
Nutrition	Fractionnement	Fractionnement Si difficultés alimentaires : alimentation entérale en 1ère intention puis si échec hydratation intraveineuse (IV)	Fractionnement Si difficultés alimentaires : alimentation entérale en 1ère intention puis si échec hydratation iv
Désobstruction des voies aériennes supérieures	systématique pluriquotidienne (aspirations naso-pharyngées non recommandées)		
Kinésithérapie respiratoire de désencombrement bronchique	Non recommandée	Non recommandée en hospitalisation Non recommandée en ambulatoire (absence de données en ambulatoire)	Contre indiquée
A discuter selon comorbidités (ex : pathologie respiratoire chronique, pathologie neuromusculaire)			
Traitements médicamenteux	Pas d'indication : bronchodilatateur, adrénaline, sérum salé hypertonique, antibiothérapie systématique Contre-indication : sirop antitussif, fluidifiant bronchique		

Dans cet avis, un arbre décisionnel est aussi proposé pour orienter la prise en charge du nourrisson, toujours dans un contexte de premier épisode de bronchiolite chez un nourrisson de moins de 12 mois (Figure 24).

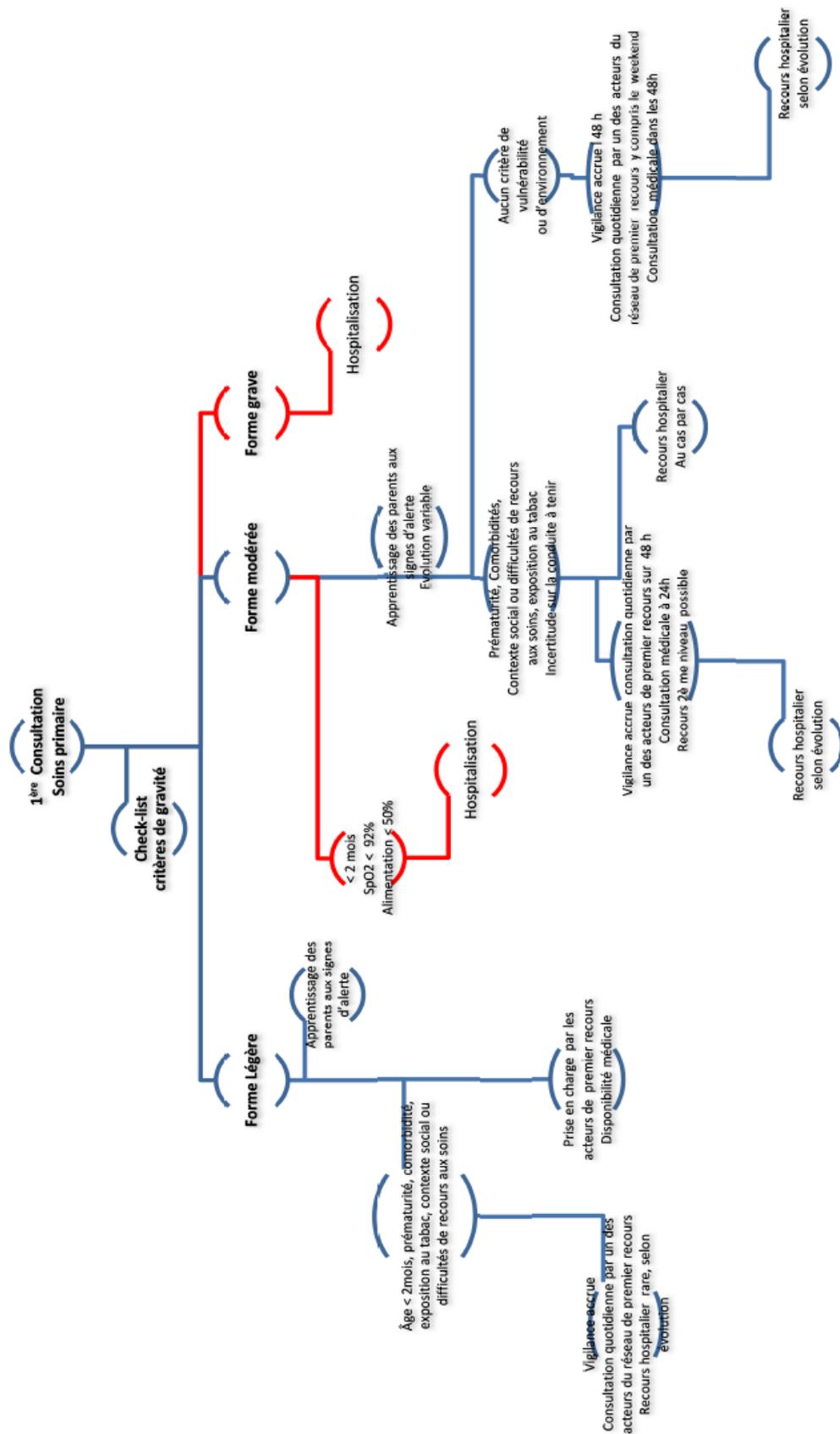


Figure 24 : Arbre décisionnel (HAS novembre 2019) (5)

2. Mesures générales

La prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson est essentiellement symptomatique. Ces mesures sont peu documentées concernant la bronchiolite cependant l'expérience quotidienne et l'impact de ces mesures sur des infections virales à même mode de transmission permettent de les citer en première ligne.

Grâce aux nouvelles recommandations, il est possible de proposer une éducation thérapeutique des parents au décours d'une consultation pour suspicion de bronchiolite (5).

- Une surveillance durant les deux premiers jours est primordiale car les symptômes peuvent évoluer rapidement à ce stade.
- La persistance de certains signes malgré des désobstructions nasales fréquentes nécessite une nouvelle consultation : changement de comportement, respiration plus rapide, augmentation de la gêne respiratoire, moins d'hydratation.
- Il est nécessaire de contacter le 15 si le nourrisson devient bleu autour de la bouche, fait un malaise ou des pauses respiratoires, si sa respiration devient lente et qu'il reste gêné pour respirer, s'il ne réagit plus, dort tout le temps, est très fatigué ou geint, s'il refuse de boire au biberon ou au sein.

a. Lavage des mains et friction hydroalcoolique

Il s'agit d'une mesure d'hygiène à adopter aussi bien en prévention primaire qu'en cas d'apparition de signes cliniques. Il s'agit de la mesure la plus communiquée par les organismes de santé.

➤ Comment ?

Bien qu'il s'agisse d'un geste quotidien, la technique de lavage des mains est normalisée. La transmission des agents infectieux étant une thématique centrale de l'OMS, celle-ci a établi un procédé illustré par l'Annexe 3.

Il est important de rappeler le procédé car certaines zones des mains sont souvent mal nettoyées et donc toujours vectrices de virus. (Figure 25)



Figure 25: Zones oubliées lors du lavage de mains (96)

Avec de l'eau et du savon, le temps de lavage doit être compris entre 40 et 60 secondes pour garantir un nettoyage efficace de toutes les zones : paumes et dos des mains, espaces interdigitaux, dos des doigts, pouces, pulpes des doigts.

En cas de mains non souillées, il est possible d'utiliser une solution hydroalcoolique en quantité suffisante en suivant les mêmes étapes que précédemment pendant 30 secondes. En effet, le VRS est sensible à l'éthanol à 70° (24).

➤ **Quand ?**

- ✓ Avant de s'occuper d'un nourrisson mais aussi après.
- ✓ Après s'être mouché ou avoir éternué.
- ✓ Après avoir été en contact avec quelqu'un ayant des symptômes de rhinopharyngite.
- ✓ Après un contact avec un objet souillé par des sécrétions nasopharyngées.

b. Désobstruction rhinopharyngée (DRP)

Le nourrisson est plus sujet aux infections respiratoires car sa respiration est principalement nasale, d'où l'importance de maintenir les voies aériennes hautes libres. Une étude publiée en 2013 et réalisée dans le département du Nord montre que cette pratique est bien ancrée auprès des différents professionnels de santé

(médecins, kinésithérapeutes paramédicaux, milieu libéral et hospitalier...), des professionnels de la petite enfance et des familles (97).

Ce drainage est indolore et permet d'éliminer le mucus sécrété ainsi que les germes. Cette mesure s'inscrit aussi dans le cadre préventif. L'utilisation du sérum physiologique est quasiment systématique, la position du nourrisson est connue cependant la pratique du lavage des mains est parfois discordante entre les professionnels de santé et la famille. C'est une technique simple mais qu'il faut apprendre aux parents et qui commence par un lavage des mains efficace. Le nourrisson doit être placé sur un plan dur et sécurisé, en position de décubitus dorsal avec la tête tournée et maintenue sur le côté pour éviter le risque de fausse route, si nécessaire, s'aider d'une autre personne. L'instillation se fait par la narine du dessus pour drainer les écoulements qui doivent se faire par la narine du dessous et la bouche. Il faut attendre que le nourrisson ait dégluti pour enfin essuyer son nez avec un mouchoir jetable. Ensuite, cette opération est répétée pour l'autre narine en tournant la tête de l'autre côté, avec une autre dosette (Figure 26).



1 Je me lave les mains et je prépare les dosettes de sérum physiologique



2 J'allonge mon bébé sur le dos ou sur le côté, avec la tête maintenue sur le côté



3 Je place doucement l'embout de la dosette à l'entrée de la narine située le plus haut



4 J'appuie sur la dosette pour en vider le contenu dans la narine tout en fermant la bouche de mon enfant



5 Le sérum ressort par l'autre narine avec les sécrétions nasales. J'attends que bébé ait dégluti correctement



6 J'essuie son nez à l'aide d'un mouchoir jetable



7 Je répète l'opération pour l'autre narine en utilisant une autre dosette, en couchant mon bébé et en lui tournant la tête de l'autre côté

Veillez à ce que personne ne fume dans la même pièce que votre bébé

Maintenez la température à 19° dans la pièce

Figure 26 : Technique de désobstruction rhinopharyngée (HAS novembre 2019) (5)

Concernant les aspirations nasopharyngées, il semble que leur utilisation seule ne soit pas recommandée. Rien n'indique qu'une solution autre que le sérum physiologique sous forme d'unidoses stériles soit indiquée (1).

Ces DRP doivent être fréquentes (6 à 8 fois par jour), réalisées systématiquement avant que l'enfant ne soit nourri et avant les siestes et le coucher (98). En effet, en cas de gêne respiratoire, l'alimentation peut être perturbée.

c. Hydratation et nutrition

La fièvre et l'effort fourni par le nourrisson à l'expiration entraînent une perte d'eau et donc une augmentation des besoins hydriques. Les recommandations en situation normale sont de 150 ml/kg/jour chez le nourrisson de 0 à 3 mois, de 125 ml/kg/jour de 3 à 6 mois et de 100 ml/kg/jour à partir de 6 mois (99). Ces besoins sont majorés en cas de pathologie et les apports doivent donc être augmentés.

En cas de risque ou d'état de déshydratation, le recours aux solutés de réhydratation (SRO) est indispensable. En 2002, l'OMS a établi de nouvelles recommandations concernant la composition de ces solutés (100) (Tableau 8). Ils compensent les pertes hydroélectrolytiques du nourrisson. Les glucides permettent le maintien de l'osmolarité, un apport énergétique et l'acceptabilité de la boisson. L'agent alcalinisant prévient le risque d'acidose.

Tableau 8: Composition des SRO (101)

Sodium	50-60 mmol/l
Potassium	20-25 mmol/l
Présence d'un seul agent alcalinisant :	
- citrates ou	08-12 mmol/l
- bicarbonates	24-36 mmol/l
Osmolarité	200-270 mOsm/l

Ils se présentent sous forme de poudre contenues dans des sachets (Adiaril®, Fanolyte® ...)

Les modalités d'administration émises par l'HAS sont les suivantes (102) :

- Un sachet se dilue dans 200 ml d'eau minérale faiblement minéralisée et s'administre par voie orale à température ambiante.
- La solution reconstituée se conserve maximum 24h au réfrigérateur.
- A volonté les premières heures, en présentant régulièrement un biberon toutes les 5 à 10 minutes puis toutes les 15 à 30 minutes.
- S'il peut, l'allaitement maternel sera maintenu.

Les conditionnements composés d'au moins 10 sachets et respectant ces recommandations de composition sont pris en charge par la Sécurité Sociale à hauteur de 6,2€ pour les enfants de moins de 5 ans.

Des difficultés d'alimentation pouvant survenir, comme expliqué précédemment, il est nécessaire de réaliser une DRP avant chaque prise alimentaire. Le fractionnement des repas peut être aussi une mesure à appliquer dans ce cas. La survenue de régurgitations peut nécessiter l'épaississement du lait (poudres épaississantes, laits infantiles anti-régurgitations). Le recours au traitement anti-reflux type Inexium® n'est pas indiqué.

d. Couchage et environnement

Bien que le couchage sur le dos à plat soit recommandé comme pour la prévention de la mort inattendue du nourrisson, il est possible de faciliter la respiration, par la position de proclive dorsal à 30° avec la tête légèrement en extension. Le matériel médical peut répondre à cette mesure grâce à des plans inclinés.



Ces plans respectent une inclinaison de 30° avec un plan horizontal si la tête du matelas est relevée. Souvent appelé « matelas anti-reflux », ces dispositifs sont à adapter en fonction du poids du nourrisson et ne sont pas remboursés. Cette mesure est considérée de grade C (1). Cette position a essentiellement pour vocation de rassurer les parents.

Les mesures concernant l'environnement du nourrisson sont aussi évaluées de grade C, les études ne montrent pas de corrélation entre les caractéristiques de l'air et le risque infectieux et capacité respiratoire (103) (104) : Aération quotidienne de la chambre, maintien d'une température maximale de 19°C et d'un taux d'humidité normal permettant de rendre le mucus moins épais. Comme évoqué dans la partie facteurs de risque, il est largement admis qu'un nourrisson exposé au tabagisme passif est plus à risque.

3. Traitements pharmacologiques symptomatiques

Les traitements évoqués ci-dessous sont analysés dans le cadre d'une prise en charge en ville. En milieu hospitalier, il est nécessaire de réévaluer l'intérêt de certains de ces traitements (antibiotique, aérosol, oxygénothérapie).

Comme évoqué, dans le paragraphe précédent, la complexité de la prise en charge de la BAN réside dans l'accompagnement des parents qu'il faut rassurer. En effet, les traitements médicamenteux n'étant pas recommandés, il est nécessaire d'expliquer le non-recours à ces thérapeutiques. Ainsi, la connaissance des recommandations s'avère utile en officine face à des parents souvent démunis.

a. Bronchodilatateurs

La littérature ne permet pas de montrer l'efficacité constante de ces molécules. Une méta-analyse de 2014 conduite sur 1992 nourrissons apporte les résultats suivants : les bronchodilatateurs n'améliorent pas la saturation en oxygène, ne réduisent pas la durée de l'épisode en ambulatoire et en hospitalier, ni les admissions à l'hôpital (36).

Malgré le fait que ces molécules ne détiennent pas d'AMM dans l'indication de la bronchiolite aiguë du nourrisson, on observe à travers diverses enquêtes nationales

encore une large prescription de ces traitements. Une étude rétrospective et comparative a évalué l'application de la Conférence de Consensus en médecine générale en 2003 et 2008. En 2003, la prise en charge conforme était de 6% vs 20% en 2008. Malgré une amélioration de la pratique, 77% des médecins interrogés en 2003 et 60% en 2008 avaient recours aux bronchodilatateurs et/ou corticoïdes (95). Cette différence entre pratique et recommandations peut s'expliquer par les indications de cette classe thérapeutique qui sont l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Les deux mécanismes pharmacologiques impliqués sont (Figure 27) :

- La stimulation des récepteurs β_2 adrénergiques de la fibre musculaire lisse bronchique par les β_2 -stimulants, induisant ainsi une relaxation des muscles bronchiques et une bronchodilatation.
- L'inhibition des récepteurs M3 cholinergiques de la fibre musculaire lisse par les anticholinergiques, luttant contre le bronchospasme par effet parasymphomimétique (105).

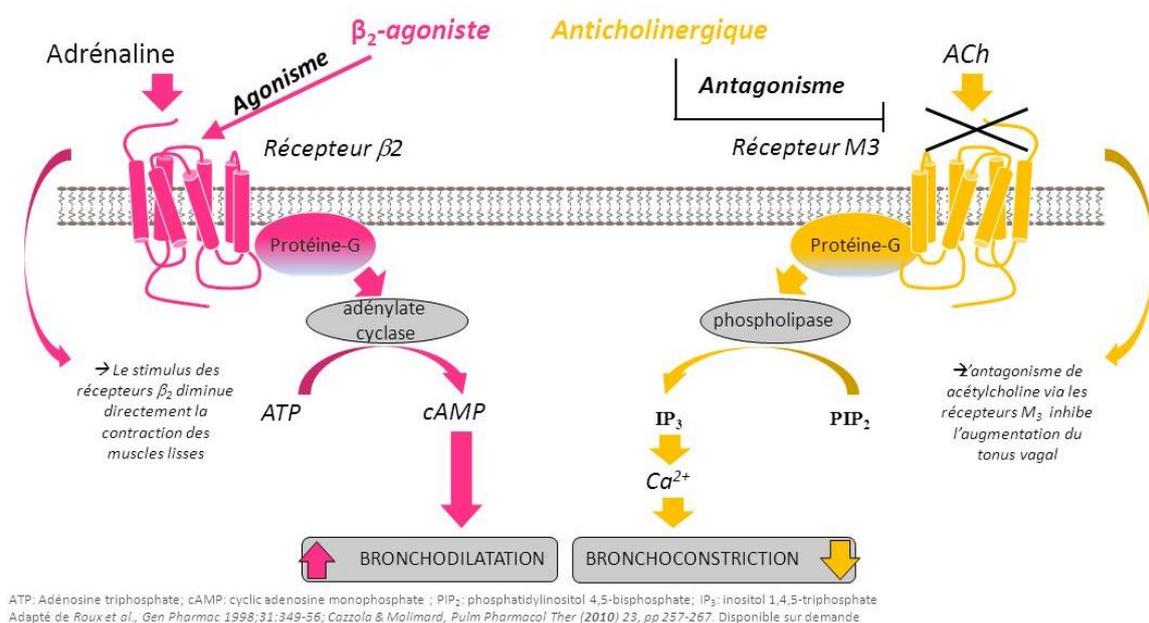


Figure 27: Mécanismes des bronchodilatateurs (105)

➤ **Béta-2-stimulants**

En cas d'utilisation hors AMM dans la bronchiolite, sont administrés principalement le salbutamol (Ventoline®) et la terbutaline (Bricanyl®) pour leur action rapide (en 3 à 4 minutes) et brève (durée de 4 à 6 heures), par voie inhalée sous forme d'aérosol doseur ou de nébulisation.

➤ **Anticholinergiques**

D'action rapide et brève, il s'agit de l'ipratropium (Atrovent®) en suspension pour inhalation par nébulisation, aussi utilisé en dehors de ses indications.

Bien que le risque d'effets indésirables soit plus faible par voie inhalée, ces traitements sont utilisés chez des nourrissons dont l'état général peut parfois être altéré et pour lesquels le risque de surdosage est plus important.

Les β 2-mimétiques inhalés peuvent provoquer :

- des tremblements des extrémités, vertiges, céphalées, agitation
- des troubles du rythme cardiaque
- des hypokaliémies

Les anticholinergiques inhalés peuvent provoquer :

- une sécheresse buccale
- une irritation pharyngée
- de la constipation et de la rétention urinaire

b. Corticoïdes

Le constat est identique pour les corticoïdes. Dix-sept études rassemblées dans une revue Cochrane ont montré que les glucocorticoïdes utilisés par voies inhalée et systémique ne réduisaient pas significativement le nombre d'hospitalisations, ni leur durée (106).

Malgré un niveau de preuve de grade B cité dans la CC, l'étude comparative citée précédemment ne montre une baisse significative de prescription que pour les

corticoïdes oraux (27% en 2003 VS 17% en 2008), les corticoïdes inhalés étant prescrits dans 42 % des cas en 2003 contre 40% en 2008 (95).

Leurs mécanismes d'action sont nombreux et peuvent expliquer leur fréquence de prescription encore élevée (107).

➤ **Effet anti-inflammatoire**

Ils agissent sur les différentes phases de la réaction inflammatoire en inhibant la vasodilatation, le chimiotactisme des leucocytes, la phagocytose, la dégranulation de mastocytes et basophiles ainsi que la synthèse des prostaglandines (inhibition de la cyclo-oxygénase).

➤ **Effet immunosuppresseur**

Leur action cible essentiellement la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Ils inhibent la production d'IL-1, d'IL-2 et d'interféron γ entraînant une diminution de l'activité et de la prolifération des lymphocytes T et des cellules NK.

Ce sont ces effets pharmacologiques qui sont recherchés lors du traitement des inflammations respiratoires aiguës. Les corticoïdes induisent aussi des effets métaboliques plutôt responsables des principaux effets indésirables systémiques suivants :

- Rétention hydrosodée, hypokaliémie
- Troubles du métabolisme glucidique
- Troubles musculosquelettiques avec ralentissement de la croissance
- Ulcères gastroduodénaux
- Retard de cicatrisation
- Agitation
- Syndrome de Cushing

Localement, ils peuvent provoquer une irritation du pharynx, une toux, une voix rauque et une candidose oropharyngée.

c. Antitussifs

La toux est un mécanisme de défense de l'organisme face aux infections respiratoires. Elle permet au nourrisson atteint de bronchiolite d'évacuer les sécrétions bronchiques. Les antitussifs n'ont donc pas d'AMM dans cette indication. La toux du nourrisson a été un thème abordé par l'AFSSAPS en novembre 2011 comme le suggère l'Annexe 4.

d. Mucolytiques

Dans les années 2000, l'AFSSAPS et l'HAS ont rendu plusieurs avis concernant les spécialités à base d'acétylcystéine, de carbocystéine et d'ambroxol en concluant à un service médical rendu insuffisant au regard des autres médicaments utilisés dans les pathologies respiratoires. Ces avis ont conduit aux déremboursements des spécialités concernées (108) (109). Suite à une enquête de pharmacovigilance, l'ANSM a contre-indiqué l'utilisation de ces médicaments chez les enfants de moins de 2 ans (110).

e. Oxygénothérapie et sérum salé hypertonique

➤ Oxygénothérapie

Le recours à l'oxygénothérapie est nécessaire lorsque des signes de détresse respiratoire surviennent, justifiant une hospitalisation. Lors du séjour le score de Wang permet d'évaluer la sévérité de la bronchiolite (111). Cependant, Vallet et al. ont montré que ce score n'était pas prédictif de la durée d'oxygénothérapie mais que la saturation en oxygène et la fréquence respiratoire à l'entrée étaient plus pertinents dans cette prédiction (112).

Des recommandations concernant les critères de mise en route et les valeurs cibles à atteindre (113). Par exemple, chez un nourrisson non atteint de pathologie à risque de décompensation respiratoire présentant une saturation en oxygène SpO₂ de moins de 92%, une oxygénothérapie doit être instauré jusqu'à retour à une SpO₂ d'au moins 94% à l'éveil.

Les experts s'accordent sur la surveillance des besoins en oxygène par oxymétrie de pouls et sur l'interprétation de ces résultats dans la cadre d'une évaluation globale du nourrisson.

➤ **Sérum salé hypertonique à 3%**

La nébulisation de sérum salé hypertonique à 3% était une piste thérapeutique dans la prise en charge symptomatologique à l'hôpital. Une revue de plusieurs études publiée en 2015 a montré beaucoup d'hétérogénéité dans les résultats (114).

Un essai contrôlé, randomisé et multicentrique de 2014 réalisé par Everard et al. n'a pas montré de différence significative entre les nourrissons recevant un aérosol de solution saline hypertonique à 3% toutes les 6 heures par rapport aux nourrissons témoins. La durée d'hospitalisation n'était pas significativement raccourcie (115).

Une autre méta-analyse de la littérature Cochrane de 2015 rapporte des résultats différents. En effet, ces nébulisations administrées chez le nourrisson hospitalisé sont associées à une réduction de la durée de séjour de 0,45 jour et en ambulatoire, elles réduisent le risque d'hospitalisation de 20% (116).

Jusqu'en 2019, ces nébulisations n'entraînant visiblement pas d'effets néfastes chez le nourrisson (115,116), leur recours était à l'appréciation du personnel soignant (113). Au vu des données scientifiques, elles ne sont plus recommandées par la HAS (Grade A).

4. Traitements pharmacologiques curatifs

a. Antiviraux

En France, il n'existe pas d'antiviral disposant d'une AMM dans le traitement de la bronchiolite. La seule molécule utilisée à l'étranger est la ribavirine. Cet analogue de la guanosine a une action virostatique en inhibant la réplication virale. Elle est utilisée chez les nourrissons dont le système immunitaire est fragilisé et nécessitant une ventilation mécanique. Les essais montrent des résultats divergents (117,118). Sa forte toxicité et son administration par aérosol en limitent aussi son utilisation.

b. Antibiotiques

La bronchiolite du nourrisson étant d'origine virale, les antibiotiques sont donc inutiles et inefficaces. L'antibiothérapie est à discuter au cas par cas en cas de signes de surinfections bactériennes ou d'antécédents. Il est important de différencier une colonisation d'une surinfection par l'évaluation de l'état clinique (119).

- Fièvre ≥ 38.5 °C pendant plus de 48 heures
- Otite moyenne aiguë
- Pathologie pulmonaire ou cardiaque sous-jacente
- Nécessité d'une assistance nutritionnelle
- Foyer pulmonaire radiologiquement documenté
- Elévation de la protéine C réactive (CRP) ou des polynucléaires neutrophiles

Une étude menée chez 205 nourrissons hospitalisés met en évidence après examen cytobactériologique de l'expectoration 36% d'*Haemophilus influenzae*, 17% de *Moraxella catarrhalis* et 16% de *Streptococcus pneumoniae* (120). L'antibiotique prescrit doit donc inclure ces bactéries dans son spectre, c'est le cas en général des pénicillines et céphalosporines. Il faut bien sûr prendre en compte les résultats de l'antibiogramme s'il en a été réalisé un. Ces bactéries isolées sécrétant régulièrement une bêta-lactamase, il est souvent prescrit l'association amoxicilline/acide clavulanique (121) (122).

5. Traitements pharmacologiques préventifs

Dans l'attente de la découverte d'un traitement curatif efficace, des traitements prophylactiques ont été étudiés.

a. Vaccination

Malgré une identification dans les années 50/60, la recherche d'un vaccin se heurte à des difficultés. En effet, l'infection concerne des nourrissons parfois âgés de quelques

semaines à quelques mois dont l'immaturation immunologique et la présence d'anticorps maternels sont un frein à une immunisation efficace par un vaccin.

Une revue de la littérature de 1999 a évalué l'état des connaissances concernant les vaccins (123). Les premiers essais concernaient des vaccins inactivés au formol administrés par voie intramusculaire. Les résultats ont montré l'apparition de lésions pulmonaires graves lors de réinfections naturelles dont la fréquence s'élevait à 80% chez les nourrissons vaccinés contre 5% chez les nourrissons témoins non vaccinés. Ces enfants vaccinés avaient des taux élevés d'anticorps anti-F mais très peu d'anticorps neutralisants (124) (125). Chez la souris vaccinée, les réinfections par virus sauvages avaient induit une réponse de type Th-2 alors que chez la souris immunisée par du VRS sauvage puis réinfectée la réponse induite était de type Th-1 (126) (127).

Les vaccins vivants atténués administrés par voie nasale promettaient une avancée dans la recherche. Ces vaccins ont été préparés à partir de mutants thermosensibles stables, capables de se multiplier à la température trouvée dans le nez mais incapables de répliquer à température pulmonaire. Un vaccin nommé cpts 248/404 a montré des résultats concluants par l'obtention d'une réponse infectieuse et immunogène suffisante sans potentialiser une infection naturelle par le VRS (128).

Des vaccins inactivés fragmentés préparés à partir de la protéine F ont fait l'objet d'essais cliniques chez diverses populations. Une augmentation significative du taux d'anticorps neutralisants anti-VRS A, une diminution de la détection du VRS dans les sécrétions nasales et des atteintes des voies aériennes inférieures ont été mises en évidence (129).

Une protéine recombinante de la glycoprotéine G produite par *Escherichia coli* et non glycosylée a montré des résultats encourageants en protégeant des souris, des rats et des souriceaux nouveau-nés (130). Ont été mis en évidence une diminution de la charge virale au niveau pulmonaire, un titre élevé en anticorps anti-VRS sans réponse de type Th-2 délétère engendrée lors d'une infection naturelle (131).

Les interrogations issues de cette revue systématique concernaient la transposition à l'homme des modèles animaux, l'obtention de résultats similaires chez le nouveau-né par rapport aux réponses observées chez le jeune enfant et l'adulte ainsi que l'innocuité de ses vaccins chez cette population au système immunitaire immature.

Suite à ses premiers essais, les recherches se sont orientées vers les vaccins vivants atténués, les deux autres modèles présentant des problèmes de sécurité. Les

nouvelles pistes se basent sur des mutations génétiques stables conférant une immunogénicité augmentée mais une pathogénicité atténuée reproductibles et efficaces chez le nourrisson. En effet, les mutations de ses vaccins étaient obtenues par des procédés thermiques et chimiques aboutissant à un vaccin faiblement immunogène et instable. De nouveaux outils et procédés scientifiques ont permis de relancer la recherche d'un vaccin anti-VRS au début des années 2010 (132).

Ainsi, plusieurs équipes ont effectué des travaux sur la protéine de régulation M2-2 (133) (134) (135). En effet, dans ces essais randomisés menés chez des nourrissons, l'ARN viral est délété du gène codant pour la protéine M2-2. Cette protéine située dans la partie terminale du génome viral (Figure 9) intervient dans la réplication du matériel génétique du VRS. La délétion de ce gène n'a pas d'impact concernant la traduction des protéines virales antigéniques, le virus muté conserve donc son immunogénicité mais cette délétion empêche la multiplication du génome viral ce qui atténue fortement sa pathogénicité. Ce vaccin vivant atténué a été administré par voie nasale chez des nourrissons séronégatifs âgés de 6 à 24 mois (135). Le titre des anticorps neutralisants a été multiplié par 4 chez 59% des enfants vaccinés contre 13% chez les enfants recevant un placebo (Tableau 9). Au cours de l'étude, les enfants vaccinés ont présenté le même taux d'états fébriles et de troubles respiratoires.

Tableau 9: Titres des anticorps anti VRS avant et après vaccination dans l'étude de Buccholz et al. (135)

Group	Recipients, No.	Serum RSV neutralizing Ab Titer, ^a by Time Point						Serum Anti-RSV F IgG Ab Titer, ^b by Time Point					
		Vaccination			RSV Surveillance Season			Vaccination			RSV Surveillance Season		
		Before	After ^c	≥4-Fold Rise	Before	After	≥4-Fold Rise	Before	After ^c	≥4-Fold Rise	Before	After	≥4-Fold Rise
Vaccine	34	2.3 (2.3–4.2)	5.3 (4.1–6.2)	20 (59)	5.1 (4.0–6.1)	7.2 (5.6–8.8)	17 (50)	5.6 (4.6–9.6)	11.6 (9.6–11.6)	23 (68)	11.6 (7.6–11.6)	13.6 (11.6–15.6)	18 (53)
Placebo	16	2.9 (2.3–4.9)	2.3 (2.3–5.6)	2 (13)	2.3 (2.3–5.2)	6.1 (3.5–8.1)	9 (56)	7.6 (4.6–10.6)	5.6 (4.6–11.6)	2 (13)	5.1 (4.6–11.6)	11.6 (7.1–14.6)	9 (56)

Data are no. (%) of children or median reciprocal titer log₂ (interquartile range).

Abbreviations: Ab, antibody; IgG, immunoglobulin G; Ab, antibody.

^aDetermined by complement-enhanced 60% plaque reduction neutralization assay. RSV seronegativity was defined as a titer of <5.3 log₂ (<1:40). Reciprocal titers of 2.3 log₂ were assigned to participants with negative results.

^bDetermined by enzyme-linked immunosorbent assay. Reciprocal titers of 4.6 log₂ were assigned to participants with negative results.

^cAt study day 56.

Mcfarland et al. ont obtenu des résultats similaires lors de leur essai (Tableau 10).

Tableau 10: Titres des anticorps anti VRS avant et après vaccination dans l'étude de McFarland et al. (133)

Group	No. of Children	Serum RSV Neutralizing Antibodies ^a					Serum IgG ELISA RSV F Antibodies ^a				
		Pre ^b	Post ^c	Post-RSV ^d	≥4-fold Rise Pre vs Post No. (%) ^e	≥4-fold rise Post vs Post-RSV No. (%) ^f	Pre ^b	Post ^c	Post-RSV ^d	≥4-fold Rise Pre vs Post No. (%) ^e	≥4-fold Rise Post vs Post-RSV No. (%) ^f
Vaccine	20	2.3 (2.3, 3.4)	7.3 (6.6, 8.5)	7.3 ^g (6.7, 9.3)	18 (90)	6 ^g (32)	5.6 (4.6, 7.6)	11.6 (10.6, 13.6)	11.6 ^g (11.6, 13.6)	18 (90)	8 ^g (42)
Placebo	9	2.3 (2.3, 3.9)	2.3 (2.3, 2.3)	2.3 (2.3, 6.0)	0 (0)	3 (33)	9.6 (7.6, 9.6)	7.6 (5.6, 9.6)	9.6 (5.6, 11.6)	0 (0)	2 (22)

Abbreviations: ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; PRNT₆₀, 60% plaque reduction neutralizing titer.

^aSerum RSV PRNT₆₀ was determined by complement-enhanced 60% plaque reduction neutralization assay; serum IgG titers to RSV F were determined by ELISA. Titer results are expressed as median reciprocal log₂ with the 25th and 75th percentiles indicated in parenthesis, determined for all participants in each group. Specimens with titers below the limit of detection were assigned reciprocal titers of 2.3 log₂ (PRNT₆₀) and 4.6 log₂ (ELISA).

^bPrior to inoculation.

^cPostinoculation at study day 56, collected 1 October to 12 December.

^dPost-RSV season surveillance, collected 1 to 30 April at approximately 6 months postinoculation.

^eNumber and percentage of vaccine and placebo recipients with ≥4-fold increase in antibody titers between preinoculation and postinoculation.

^fNumber and percentage of vaccinee and placebo recipients with ≥4-fold increase in antibody titers between postinoculation and post-RSV season.

^gOne child (the child lacking vaccine virus shedding) had missing data at this time point.

D'autres vaccins candidats sont encore au stade d'essai pour le moment mais promettent des résultats encourageants (136).

b. Immunoglobulines

Dans les années 90, trois essais ont été conduits pour évaluer l'efficacité des immunoglobulines IgG anti VRS administrées par voie intra-veineuse. Ces immunoglobulines ne sont pas commercialisées en France (137).

Les essais randomisés en double aveugle NIAID et PREVENT ont mis en évidence une réduction significative du nombre d'infections respiratoires basses et de leur gravité et de la durée d'hospitalisation (138) (139). Ces résultats ont été observés chez des nourrissons prématurés, atteint ou non de dysplasie bronchopulmonaire ayant reçu une forte dose d'immunoglobulines. L'essai CARDIAC a cependant exclu l'efficacité de ces IgG chez les nourrissons atteint de cardiopathie congénitale cyanogène (140). De nombreux décès étant survenus lors de cet essai, les immunoglobulines sont à exclure chez tout nourrisson atteint de cardiopathie congénitale cyanogène.

c. Anticorps monoclonal, le Palivizumab

Dans le but de prévenir les infections à VRS, la stratégie d'élaborer des anticorps spécifiques du VRS a permis de créer les immunoglobulines citées précédemment mais aussi de produire un anticorps monoclonal, le Palivizumab commercialisé sous le nom de Synagis®. Son évaluation clinique repose sur l'essai IMPACT (141).

Le motavizumab a fait l'objet d'un essai clinique mais a été rejeté par la FDA (Food and Drug Administration) en 2010 car son profil de tolérance était moins bon que le palivizumab et ne montrait pas d'efficacité supérieure (142).

➤ Obtention (143)

Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1k, dirigé contre l'épitope du site antigénique A de la protéine F du VRS. La structure de la protéine G étant variable sur le plan antigénique, les recherches scientifiques se sont plus facilement tournées vers un traitement ciblant la protéine F.

Il est obtenu par l'immunisation d'une souris contre le VRS souche A2. La technique utilisée pour la production d'un premier anticorps murin est celle de l'hybridome (fusion entre les lymphocytes B murins prélevés dans la rate et des cellules myélomateuses) (Figure 28). Après sélection des hybridomes, le clonage et le séquençage de l'ADN permettent d'humaniser l'anticorps produit. En effet, l'ADN obtenu codant pour les régions variables des chaînes lourdes et légères de l'anticorps murin est incorporé dans des gènes humains d'IgG1. Insérés dans un plasmide d'expression, ces gènes sont développés par culture bactérienne et introduit dans une lignée cellulaire de myélome.

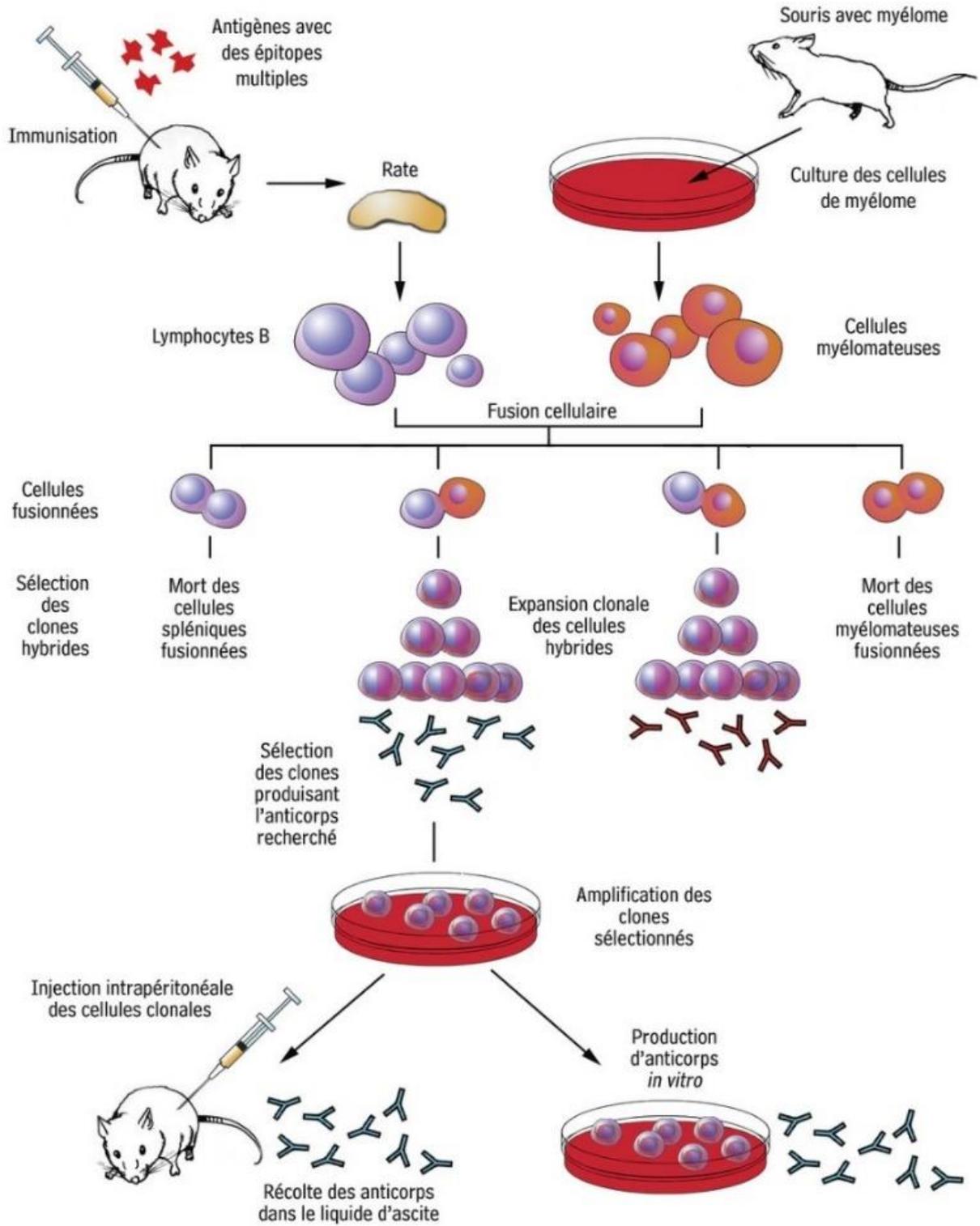


Figure 28: Technique de l'hybridome (144)

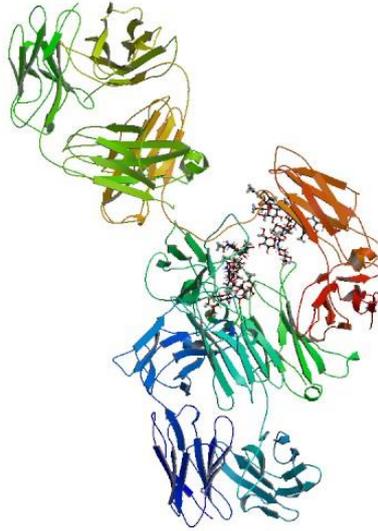


Figure 29: Structure du palivizumab (145)

➤ **Présentation (146)**



Figure 30: Synagis®, conditionnement de la solution 50mg/0,5ml à gauche et de la solution 100mg/1ml à droite (146)

La forme galénique a été modifiée en 2017 (146). Auparavant présenté sous forme de lyophilisat et solvant pour solution injectable, ce médicament est actuellement présenté sous forme de solution injectable dosée à 100mg/ml disponible en flacon de 0,5 ml ou 1 ml (Figure 30: Synagis®, conditionnement de la solution 50mg/0,5ml). Ces solutions claires et légèrement opalescentes sont prêtes à l'emploi et ne nécessitent donc pas d'étape de reconstitution comme les anciennes formes galéniques. Ce médicament est commercialisé par le laboratoire Abbvie.

➤ **Conservation**

La solution doit être conservée dans son emballage à l'abri de la lumière et à une température comprise entre +2°C et +8°C pour une durée maximale de 3 ans. Elle ne doit pas être congelée.

➤ **Administration**

Il est administré après asepsie par voie intramusculaire dans la face antéro-externe de la cuisse.

Il ne faut pas diluer la solution, ni agiter le flacon.

La solution à usage unique ne contenant pas de conservateur, elle doit être administrée immédiatement après prélèvement. Tout surplus de solution non injectée doit être éliminé.

➤ **Posologie (147)**

La concentration sanguine en palivizumab doit être maintenue au-dessus de 40 µg/ml pour neutraliser le VRS. Cette concentration est atteinte grâce à des doses mensuelles de 15mg/kg. Il doit être administré pendant 5 mois d'octobre à février.

➤ **Pharmacodynamie**

Cet anticorps monoclonal dirigé contre le site antigénique A de la protéine de F neutralise le VRS et inhibe la fusion des sous-types A et B (les deux sous-types possèdent 92% d'homologie au niveau de l'épitope (145)) (Figure 31).

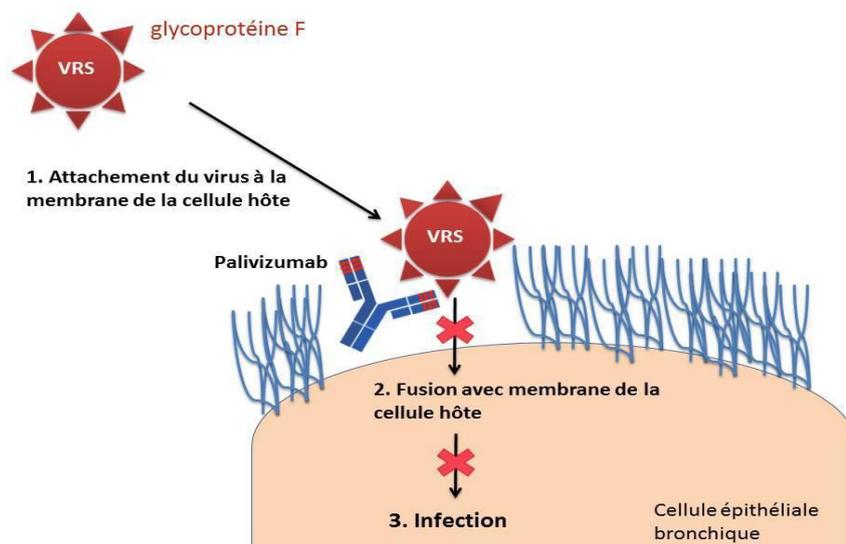


Figure 31: Mécanisme d'action du palivizumab (148)

➤ Efficacité

L'étude IMPACT est un essai contrôlé, randomisé et multicentrique réalisé en 1998 chez 1502 enfants à haut risque : prématurés de moins de 35 semaines âgés de 6 mois ou moins et nourrissons de moins de 24 mois atteints de dysplasie bronchopulmonaire. Les cardiopathies congénitales ont été un critère d'exclusion (141).

Cette étude a montré une réduction de 55% du taux d'hospitalisation liée au VRS ainsi que de 42% de la durée d'hospitalisation dans le groupe palivizumab versus placebo.

➤ Tolérance et effets indésirables

Les effets indésirables observés lors de l'étude IMPACT ont été mineurs (11%) et comparables à ceux du groupe placebo (10%). Les plus fréquemment rapportés sont répertoriés dans le Tableau 11.

Tableau 11: Effets indésirables du palivizumab rapportés lors de l'étude IMPACT (141)

Effets indésirables les plus fréquemment rapportés	Palivizumab	Placebo*
Fièvre	2,8 %	3 %
Nervosité	2,5 %	2,6 %
Réaction au site d'injection	2,3 %	1,6 %
Diarrhée	1,0 %	0,4 %
Rash	0,9 %	0,2 %
Vomissements	0,3 %	0,4 %
Toux	0,3 %	0,2 %
Rhinite	0,3 %	0,6 %

➤ **Indications**

En France, la première formulation de Synagis® avait obtenu une ATU de cohorte puis une AMM en janvier 2000.

Suite à un avis de la commission de transparence de l'HAS d'avril 2017, les nouvelles formes de Synagis® ont été commercialisées en octobre 2017 (149).

L'EMA a renouvelé l'AMM du Synagis® pour l'indication suivante (150) : prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS :

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS,
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois,
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

➤ **Modalités de prescription et de prise en charge**

Il s'agit d'un médicament à réserve hospitalière et pris en charge à 100% par la Sécurité Sociale.

6. Kinésithérapie

La place de la kinésithérapie a longtemps été un sujet de controverse. Le paradoxe est basé sur des données scientifiques non favorable et une amélioration clinique immédiate.

Lors de la CC de 2000, la place de la kinésithérapie respiratoire avait été évaluée. Depuis plusieurs années, des revues d'essais randomisés multicentriques remettaient en cause l'utilité de la kinésithérapie dans la prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. Une revue de 2016 incluant au total 1249 nourrissons de moins de 24 mois analysait l'efficacité et la tolérance des différentes techniques utilisées par les kinésithérapeutes (151) :

- Technique conventionnelle : drainage postural, percussions et expirations forcées : utilisée plutôt par les Anglo-saxons
- Techniques expiratoires passives et lentes : utilisées par les Européens

Les résultats concernant la technique conventionnelle n'avaient pas montré d'amélioration de la gravité de symptômes (signes cliniques, score de Wang...). L'innocuité avait été analysée et mettait en évidence un risque de survenue d'effets respiratoires délétères et de vomissements.

Les techniques expiratoires passives et lentes ne montraient pas d'avantage d'efficacité sauf dans un essai au cours duquel un soulagement immédiat était observé lors de la manipulation. Deux études tendait à écarter le risque d'effets indésirables de cette technique mais le manque de preuves ne permettait pas d'affirmer l'innocuité totale de ces techniques (152).

Dans les deux cas, il n'y avait pas de diminution du nombre d'hospitalisations, de la durée de l'épisode de bronchiolite en ambulatoire et en hospitalier ni de la sévérité de signes cliniques.

Ainsi en France jusqu'en 2019, la pratique des kinésithérapeutes se basant sur la technique expiratoire passive et lente était évaluée de grade C. L'amélioration clinique immédiate, la surveillance à domicile par le kinésithérapeute étaient des arguments justifiant sa place dans la prise en charge du nourrisson atteint de bronchiolite aiguë. Cela s'est traduit par une prescription dans 57% des cas dans une étude sur la saison 2011-2012 (94) et dans 69% des cas en 2008 (95). Cette étude de 2008 révèle une multiplication par 5 du nombre d'oxymètres de pouls détenus au cabinet entre 2003 et 2008.

Cette prescription n'était pas systématique et dépendait de l'état clinique du nourrisson. La fréquence des séances était à adapter selon l'efficacité (évaluée par l'état clinique et l'auscultation), la tolérance et la fatigabilité du nourrisson (1).

La technique utilisée consiste en :

- Une désobstruction rhinopharyngée des voies aériennes supérieures par différentes manipulations avec ou sans sérum physiologique
- Une désobstruction des voies aériennes inférieures basée sur une expiration lente prolongée provoquée par des pressions thoraco-abdominales et guidée par l'auscultation, cela permettant de désencombrer les bronches distales, ensuite une pression trachéale brève permet l'expectoration par toux provoquée. Cette étape est souvent source d'inquiétude pour les parents.

Le kinésithérapeute trouvait sa place dans la coordination des soins du nourrisson atteint de bronchiolite aiguë. Ses visites quotidiennes permettent une surveillance régulière de l'état général. Il est un très bon formateur à la technique de DRP et, en l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation, oriente les parents vers une nouvelle consultation médicale.

Ainsi une formation spécifique à ces techniques et à la surveillance est indispensable. Les « réseaux bronchiolite » régionaux permettent la mise en contact de parents avec un kinésithérapeute surtout le week-end. En 2006, une étude prospective du réseau Bronchiolite Kinésithérapie d'Essonne montre que deux tiers des enfants consultés étaient atteints de bronchiolite, la moitié des séances ayant été prescrites le week-end même. Enfin, dans 90% des cas les séances étaient poursuivies chez les enfants présentant des symptômes modérés à sévères (153).

Différentes revues de la littérature convergent vers les mêmes conclusions (138) (134). Les techniques conventionnelles n'apportent pas d'effets bénéfiques et peuvent même entraîner des effets délétères. Ainsi en 2019, la kinésithérapie a été contre-indiquée (Grade A). Il est discuté de son recours en cas de comorbidités (Accord d'experts). De même, bien qu'utilisée en pratique courante, la kinésithérapie de désencombrement bronchique n'est pas recommandée, en l'absence de données. Des nouvelles études permettraient d'étoffer la littérature.

7. Prise en charge vaccinale

Bien qu'il n'existe pas de vaccin anti-VRS sur le marché, la sensibilisation à la vaccination fait partie de la prévention primaire des infections respiratoires. En effet, les vaccinations désormais obligatoires depuis le premier janvier 2018 concernent les nourrissons jusqu'à 18 mois (Figure 32).

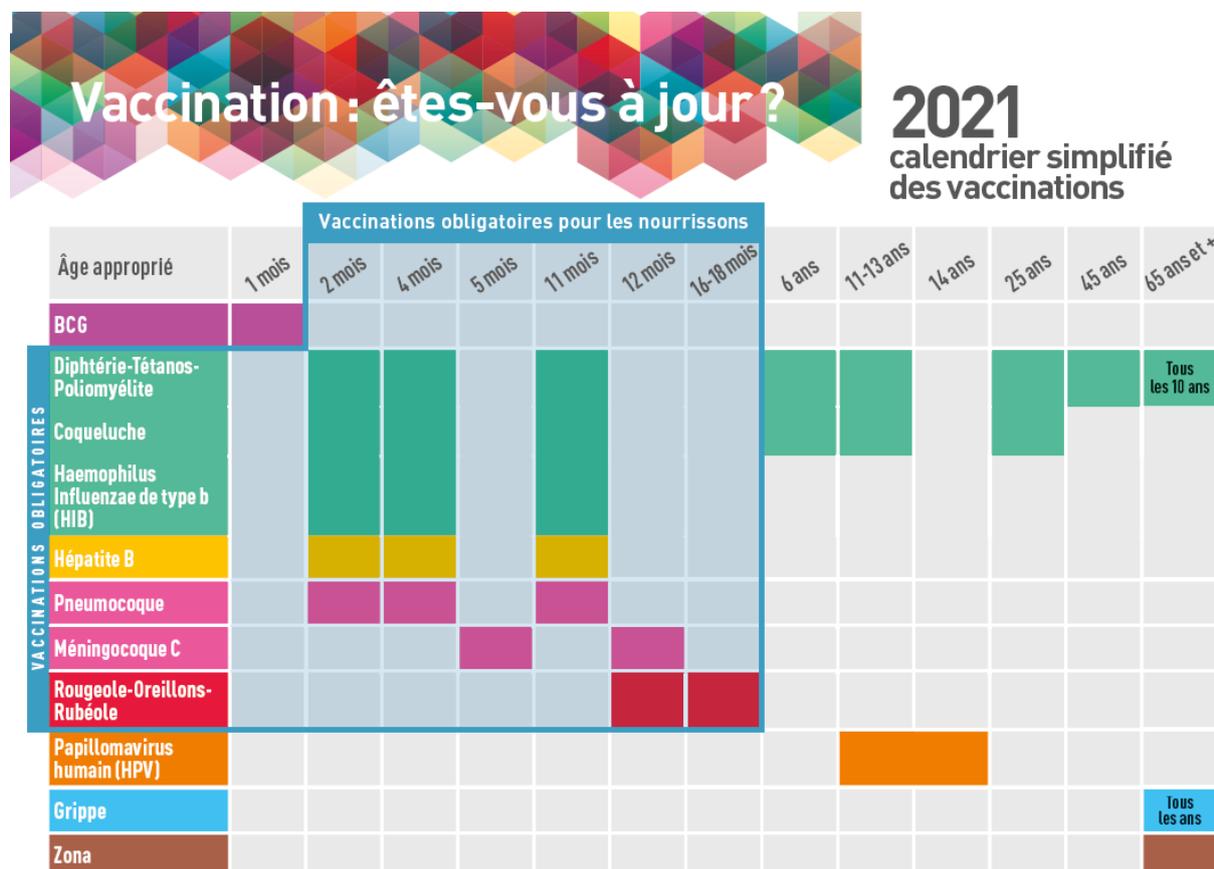


Figure 32 : Calendrier vaccinal simplifié 2021 (154)

Cette prévention concerne aussi l'entourage du nourrisson. L'intérêt sera de diminuer le risque de co-infection lors des différentes épidémies, en particulier le virus de la grippe.

En France, la vaccination antigrippale est recommandée chez les nourrissons de plus de 6 mois présentant certaines pathologies chroniques, notamment respiratoire ou cardiovasculaire (facteurs de risque dans la survenue de bronchiolite). Elle est aussi recommandée à l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois atteints d'affection chronique.

La vaccination contre le rotavirus responsable de la gastro-entérite saisonnière (Rotarix[®], RotaTeq[®]), ne fait pas partie des recommandations du calendrier vaccinal français, du fait du risque rare mais grave d'invagination intestinale aiguë (155). Cependant, ce vaccin est très efficace. Il s'administre par voie orale durant les premiers mois de vie du nourrisson.

IV. Enjeu de Santé Publique et éducation thérapeutique

1. Arguments économiques

Nous allons aborder dans un premier temps l'impact économique que représente la bronchiolite, et de manière générale les épidémies saisonnières. En effet, on observe un engorgement des urgences en hiver. C'est pourquoi, régulièrement, chaque année les organismes de santé publient des supports d'aide pour l'information des patients comme illustré par la **Figure 33**.

ars
Agence Régionale de Santé
Pays de la Loire

TENSION DES SERVICES D'URGENCES ADOPTONS LES BONS RÉFLEXES

Afflux important de patients en raison des épidémies
(bronchiolite, gastro-entérite, grippe...)

➔ **Engorgement des urgences**

➔ **Délais d'attente élevés**

Contactez en priorité votre médecin traitant
en semaine de 8h à 20h et le samedi de 8h à 12h
Ne vous rendez pas directement aux urgences

116 117
Lorsque les cabinets médicaux sont fermés le week-end et la nuit de 20h à 8h
Faites le 116 117 !

En faisant le 116 117, les patients (selon leur état de santé) :

- recevront des **conseils médicaux**
- seront informés du lieu où consulter un médecin de garde**
- recevront la visite d'un médecin de garde**
- en cas d'urgence, seront **pris en charge par l'hôpital**

Pour les agglomérations de Nantes et de Saint-Nazaire, SOS médecins peut également être appelé au **3624** (0,15 €/MIN)

Pour limiter la circulation des épidémies **adoptez les gestes d'hygiène !**

- 1. Se laver les mains régulièrement** avec de l'eau et du savon ou utiliser une solution hydroalcoolique
- 2. Se couvrir le nez et la bouche** quand on tousse ou éternue (dans sa manche ou dans un mouchoir à usage unique) et transmettre ce réflexe aux enfants
- 3. Se moucher dans un mouchoir à usage unique** et le jeter
- 4. Éviter de se toucher le visage** en particulier le nez et la bouche
Et quand on est atteint par les virus de l'hiver :
- 5. Limiter les sorties**
- 6. Limiter les contacts directs et indirects** (via les objets)
- 7. Porter un masque** (notamment lorsqu'on est en contact avec des personnes fragiles)

En cas d'urgence vitale, appelez le 15

Plus d'informations
www.pays-de-la-loire.ars.sante.fr

Figure 33: Affiche Tension des services d'urgences - Adoptons les bons réflexes (156)

Un rapport de 2015 sur l'activité des urgences en Ile de France permet d'apprécier l'augmentation constante des passages depuis plusieurs années (157). (Tableau 12)

Tableau 12: Nombre de passages aux urgences en Ile-de-France (157)

Année	Nombre de passages
2004	422 045
2005	1 023 455
2006	1 422 289
2007	1 609 118
2008	1 954 147
2009	2 253 827
2010	2 253 593
2011	2 392 804
2012	2 434 076
2013	2 483 117
2014	2 899 064
2015	3 302 221

En 2015, les consultations pour dyspnée/pathologie des voies aériennes inférieures chez les moins de 18 ans ont représenté 7.9% des passages.

Dans un but plus large d'améliorer la prise en charge des patients se présentant aux urgences, l'Inserm a créé un nouveau logiciel Optimum®. L'institut a publié un article en septembre 2018 au sujet de ce nouveau logiciel de « *priorisation des patients qui pourrait faciliter le travail des soignants* » (158).

Une enquête à l'hôpital Necker de Paris sur la saison 1999-2000 a permis d'estimer le coût moyen d'un premier épisode de bronchiolite (159). Sur 183 nourrissons inclus, 40 ont été hospitalisés pendant 7,6 jours en moyenne. Ce qui a représenté un coût moyen direct de 37 200 F soit 5 670 €. Après passage aux urgences, 113 nourrissons n'ont pas été admis et ont été suivi en ambulatoire, le coût était de 1 286 F soit 195 €. Quarante pour cent des dépenses concernés les séances de kinésithérapie, 38% les consultations et 12.5% les dépenses pharmaceutiques dont la distribution était la suivante :

- Chambres d'inhalation = 37.6%
- Antibiotiques = 27.4%
- Traitements inhalés = 14.5%

Il n'existe pas d'évaluation plus récente de l'impact économique de la bronchiolite en France. On peut supposer qu'il serait revu à la baisse grâce aux recommandations publiées depuis et l'amélioration des pratiques.

Une analyse publiée en Espagne en 2014 estime à 20 millions d'euros les frais d'urgence lié à la bronchiolite (160).

Au coût d'une hospitalisation, il pourrait être additionner celui d'un traitement chronique de l'asthme.

Selon le dernier bulletin de Santé Publique France, lors de la saison 2018-2019, 13% des passages aux urgences des moins de 2 ans concernaient la bronchiolite. Parmi ces 63 616 nourrissons, 36% ont été hospitalisés soit 23 417 nourrissons (161). L'accès direct des parents à ces services d'urgence pourrait influencer sur le nombre de passages. L'intérêt de l'information des patients est donc utile et important pour diminuer le recours aux urgences. D'autant plus, que l'épidémie de bronchiolite est simultanée aux épidémies de grippe saisonnière, de gastro-entérite et de la COVID-19.

2. Arguments médicaux

En 2012, la HAS a publié une note problématique concernant la pertinence du recours à l'hospitalisation pour bronchiolite (162). Suite à une analyse des enquêtes de pratique, elle met en évidence une prescription des traitements inutiles ou délétères et un respect des indications de recours à l'hospitalisation. Plusieurs objectifs ont émané de cette analyse. Certains s'appliquant au milieu hospitalier et d'autres en ambulatoire. On peut citer les axes de travail suivants :

- Harmoniser les pratiques
- Mise à jour des recommandations
- Le devenir de l'enfant sorti
- La prise en charge thérapeutique
- Améliorer l'organisation de la prise en charge en ambulatoire
- Renforcer l'information des parents

L'enjeu de Santé Publique d'un point de vue médical est de limiter l'extension de l'épidémie et le risque de complications.

Les conseils d'hygiène ont pour but de limiter la transmission du virus ainsi que des autres agents pathogènes au même mode de transmission au cours des épidémies.

En cas de symptômes, ces conseils s'orienteront pour éviter les complications immédiates comme la déshydratation ou les surinfections, rassurer les parents et expliquer la surveillance.

Sur le long terme, il faut sensibiliser les patients sur le risque d'évolution vers des pathologies chroniques tel que l'asthme.

3. La prévention primaire à l'officine

a. Les clés d'un conseil efficace

Le pharmacien est un professionnel de santé accessible au patient. Il est le premier référent consulté grâce à sa proximité, sa disponibilité, sa présence et sa permanence. En France, on recense 32,6 officines pour 100 000 habitants (163) et en 2015, on comptait 22 510 officines sur le territoire (164) inscrites dans une démarche de permanence des soins grâce aux services de garde.

Le pharmacien d'officine doit donc être un acteur de Santé Publique et participer aux campagnes de prévention. Le patient est libre acteur de la démarche de consultation de ce professionnel. C'est ce choix personnel qui instaure une relation de confiance. Ainsi, dans la prise en charge pluridisciplinaire du patient, le pharmacien doit se rendre disponible dans la limite de ses compétences et être capable d'orienter le patient vers un médecin lorsque cela est nécessaire (165).

Pour être efficient dans son conseil, une formation est indispensable. Connaître l'histoire de la maladie et développer les outils de communication dont les clés de l'éducation et de la prévention.

Le rôle de pharmacien n'est pas juste de dispenser des conseils d'hygiène à l'entourage. L'éducation des parents doit leur permettre de s'impliquer dans une démarche de surveillance et dans la conduite à tenir afin de minimiser le stress et l'anxiété liés aux symptômes respiratoires. De ce fait, les connaissances du pharmacien doivent inclure les facteurs de risque et de gravité ainsi que les complications de la bronchiolite. Il ne faut donc pas alarmer mais sensibiliser. Il n'est pas rare de faire face à des parents ne comprenant pas pourquoi, au regard des symptômes respiratoires, leur médecin ne prescrit aucun traitement pharmacologique.

Toujours dans le but de rassurer et d'accompagner les parents et bien que la kinésithérapie ne soit pas recommandée, connaître les « réseaux bronchiolite » de la région peut permettre d'orienter ces derniers sur la disponibilité de kinésithérapeutes.

Dans le Nord Pas-De-Calais, il s'agit du « Réseau bronchiolite 59-62 ». Il sera nécessaire d'expliquer les nouvelles recommandations.

Enfin, les autorités sanitaires proposent des outils visuels de communication lors des campagnes de prévention et de sensibilisation. La distribution et l'affichage de ces supports d'aide doivent être accompagnés de conseils (**Figure 34**).



Figure 34: Prévention contre la transmission des virus de l'hiver (166)

L'Annexe 5 présente différentes brochures destinées aux parents. Ce sont des outils simples qui permettent d'illustrer le conseil. Un document « Conseils aux parents » a été édité par la HAS suite aux nouvelles recommandations (Annexe 6). L'intérêt de ces supports est aussi de permettre aux parents d'avoir à disposition chez eux ces conseils. En effet, les informations délivrées lors de l'éducation peuvent être conséquentes.

L'utilisation de ces outils publics n'est pas obligatoire. En effet, le pharmacien peut réaliser ses propres fiches afin de personnaliser son conseil. Par exemple, des « fiches conseil » pour limiter la transmission des virus de la grippe, de la bronchiolite et de la gastro-entérite peuvent être systématiquement délivrées en période d'épidémies.

Le conseil à l'officine ne doit pas être unilatéral et se définir par une énumération de mesures. L'interaction avec le patient grâce à des questions ouvertes permet de personnaliser son conseil. En effet, interroger les parents sur leurs habitudes de vie et leur environnement aide à mettre en évidence des points d'amélioration et d'encouragement.

Ainsi, en dehors des mesures d'hygiène, les mots clés du conseil sont « Rassurer » et « Sensibiliser ».

b. Le conseil pharmaceutique

Dans la prévention primaire seront inclus les règles d'hygiène pour limiter la transmission du VRS et diminuer le risque d'évolution vers une bronchiolite mais aussi la conduite à tenir et la surveillance à mettre en place lorsqu'un épisode est déclaré.

- ✓ Toute rhino-pharyngite en période d'épidémie implique une vigilance.
- ✓ Les règles d'hygiène concernent les parents, les frères et sœurs ainsi que l'entourage du nourrisson

Dans le cadre de la préparation de la Conférence de Consensus de 2001, une revue systématique de la littérature a répondu à la question de la prévention de la dissémination des virus de la bronchiolite par des mesures pratiques. Ces mesures, étudiées dans les services de pédiatrie, ont été répertoriées et classées selon les grades de recommandations (167). Dans le cadre de la prévention en ville, nous retiendrons que le lavage antiseptique ou hygiénique des mains avant tout contact avec un enfant, et après contact avec ses sécrétions ou des objets contaminés est classé en catégorie de recommandations A II (preuves suffisantes). L'Annexe 3 peut être un outil visuel pour sensibiliser l'entourage du nourrisson à la technique du lavage de mains. En effet, reprendre les étapes une par une au comptoir peut être long et mal perçu car il s'agit d'un geste d'hygiène considéré comme élémentaire.

Le partage de chambre avec des enfants infectés, la désinfection des objets sont de catégorie B III (preuves acceptables avec avis d'experts). Enfin, la limitation des contacts physiques aux parents, le maintien à une distance de 2 mètres en présence de personnes extérieures au cercle familial proche sont de catégorie B.

➤ Limiter la transmission du VRS

- ✓ Se laver les mains avant et après tout contact avec le nourrisson : lavage à l'eau et au savon, utilisation d'un gel hydroalcoolique
 - ✓ Apprendre aux enfants en bas âge, de la fratrie notamment, à bien se laver les mains
 - ✓ Eviter d'embrasser le nourrisson sur le visage et les mains
 - ✓ Limiter le contact avec les personnes présentant des symptômes respiratoires
 - ✓ Eviter la promiscuité en faisant dormir les frères et sœurs dans la même chambre
 - ✓ Désinfecter les objets du quotidien en contact avec le nourrisson
 - ✓ En cas de rhume, porter un masque et laver son nez
 - ✓ Changer régulièrement de vêtements, ceux-ci pouvant être souillés par les sécrétions.
 - ✓ Ne pas partager les biberons, tétines, sucettes et couverts
- ***Quand vous lavez-vous les mains ?***
 - ***Qu'utilisez-vous pour laver vos mains***
 - ***Y a-t-il des enfants dans l'entourage du nourrisson ?***
 - ***Connaissez-vous le mode de transmission des virus de la bronchiolite ?***
 - ***Qu'utilisez-vous pour nettoyer les jouets ?***

➤ Soins du nourrisson

- ✓ Désobstruction rhino-pharyngé plusieurs fois par jour, avant les repas et le sommeil
 - ✓ Couchage sur le dos du nourrisson pas trop couvert
 - ✓ Utilisation d'un matelas anti-reflux ou inclinaison du matelas
- ***Combien de fois par jour effectuez-vous une désobstruction rhinopharyngée ?***
 - ***Comment dort votre bébé ?***
 - ***Votre bébé souffre-t-il de reflux gastro-œsophagiens ?***

➤ Environnement du nourrisson

- ✓ Limiter le contact avec la foule en période d'épidémie, éviter les lieux publics
 - ✓ Ne pas exposer le nourrisson à la fumée de tabac, éviter les endroits enfumés
 - ✓ Aérer la chambre tous les jours tôt le matin ou tard le soir
 - ✓ Garder la température de la chambre inférieure à 19°C
 - ✓ En cas de risque élevé, limiter le temps passé en collectivité pendant l'épidémie
- ***Y a-t-il des fumeurs dans l'entourage de votre enfant ?***
 - ***Quelle est la température de la chambre de votre bébé ?***
 - ***Combien de minutes par jour aérez-vous sa chambre ?***

➤ **Surveillance en cas de symptômes respiratoires ou d'antécédents cardio-pulmonaires**

- ✓ Fractionner les repas si la prise alimentaire se complique
 - ✓ Augmenter l'apport hydrique pour éviter la déshydratation
 - ✓ Orienter vers une consultation du médecin généraliste en cas de fièvre, de refus d'alimentation, de troubles digestifs augmentant le risque de déshydratation, d'altération de l'état général, perte de poids de plus de 5% ou de cyanose
 - ✓ Une vigilance accrue est nécessaire pour les nourrissons de moins de 6 semaines, les prématurés ou ceux atteints de cardiopathie ou de dysplasie pulmonaire
- ***Combien de fois par jour votre bébé mange-t-il ?***
 - ***Comment l'hydrater vous ?***
 - ***Souffre-t-il de symptômes respiratoires, digestifs ?***
 - ***Refuse-t-il de manger ?***
 - ***Quelle est l'évolution de son poids ces derniers jours ?***
 - ***Votre bébé souffre-t-il d'une pathologie chronique ?***

Conclusion

La bronchiolite a donc un impact à court terme sur la Santé Publique en causant notamment un engorgement des services d'urgences en période d'épidémies hivernales, une surmédicalisation pour les cas peu sévères. A long terme, le risque d'évolution vers l'asthme en fait un enjeu de Santé Publique, la prévalence de l'asthme augmentant dans les pays développés.

L'approfondissement et la précision des mécanismes incriminés dans la multiplication virale, la régulation de la voie immunologique Th2 permettent le développement de nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses afin de diminuer l'incidence de l'asthme.

Cependant, le VRS n'est pas le seul virus responsable de bronchiolite et de risque d'asthme. De plus, cette pathologie étant héréditaire et multifactorielle, une prédisposition personnelle est à prendre en compte également. Ainsi, cette multitude de virus, ces facteurs environnementaux et cette prédisposition peuvent être un frein au développement d'un traitement efficace et reproductible dans la population.

De nouvelles pistes de recherche sont envisagées comme le propose Makrinioti et al. en 2021 (168). Cette revue d'études de cohortes met en évidence qu'un faible taux d'IFN de type I et II dans le sang périphérique chez l'enfant sain est lié à une incidence accrue de respiration sifflante et d'asthme jusqu'à 5 ans. Et, chez les enfants hospitalisés pour bronchiolite, un taux élevé d'IFN de type III augmente ce même risque. Ainsi, la cinétique d'expression des interférons avant et pendant la maladie a un rôle déterminant sur le risque d'asthme. L'enjeu est de comprendre les facteurs prédisposant à une régulation positive de la voie Th2.

Concernant les pistes thérapeutiques, Simoes et al. fait la revue complète des approches thérapeutiques contre le VRS en 2018 (142). Il en résulte la confirmation de l'efficacité et de l'innocuité du palivizumab. La piste de l'immunisation passive du fœtus par vaccination de la mère est évoquée mais est ralentie par la question de la sécurité du médicament chez la femme enceinte. Ainsi, en 2018, 28 candidats vaccins/médicaments étaient en étude préclinique et 17 en étude clinique. Parmi eux, on trouve un vaccin à nanoparticules de protéine de fusion, un vaccin à protéine de préfusion, mais également le candidat MEDI8897 (anticorps ciblant la conformation de préfusion de F, TRL3D3 (anticorps anti-protéine G). Des antiviraux sont également à l'essai (inhibiteur de fusion comme le presatovir, inhibiteur de la réplication comme la lumicitabine).

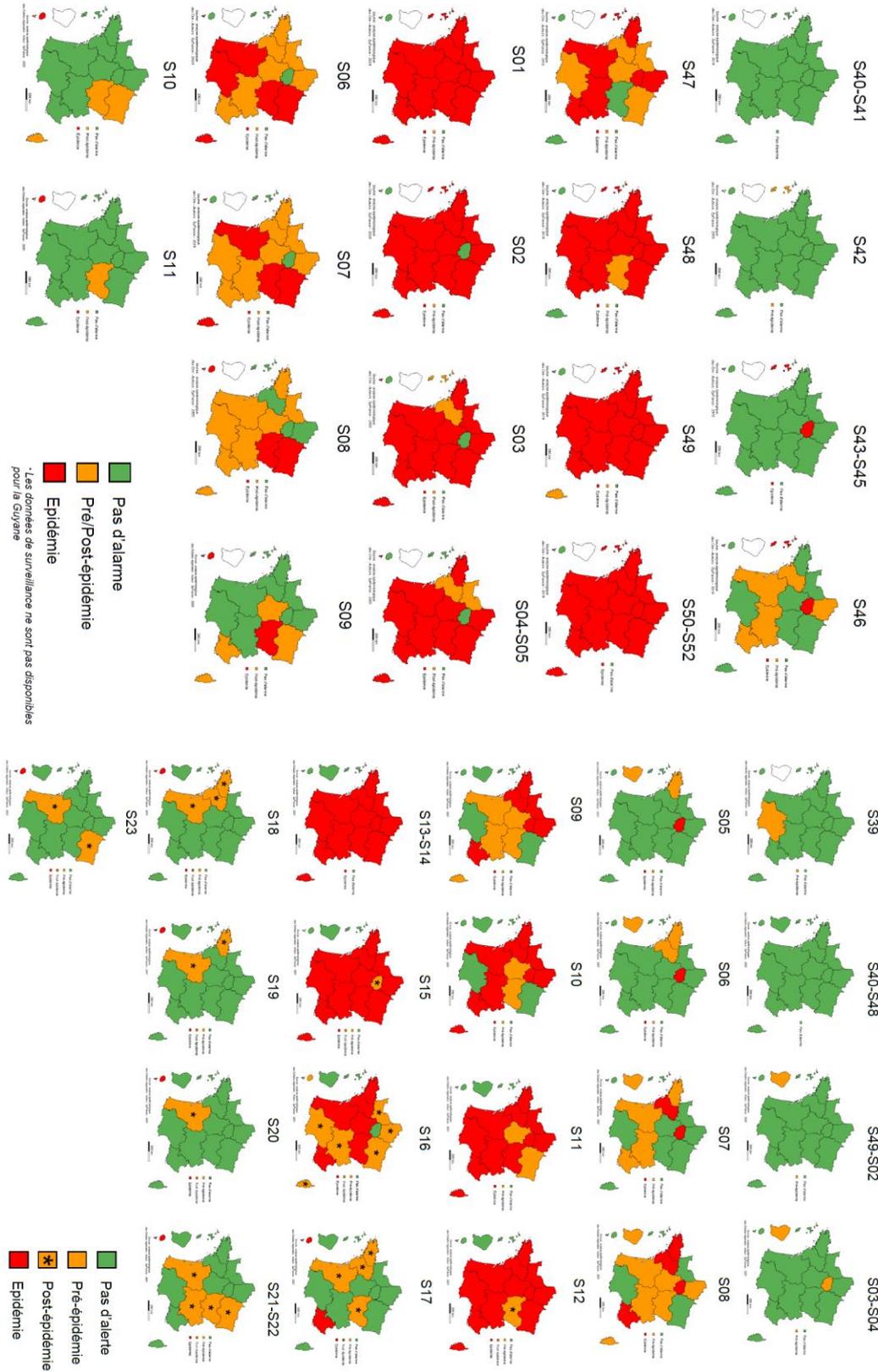
Enfin, les recherches concernant le lien entre microbiote et pathologie inflammatoire se multiplient des dernières années (169) (170). Comme évoqué précédemment, l'asepsie de l'environnement est un facteur de risque au développement de l'asthme. On sait que le microbiote est nécessaire à l'homéostasie métabolique et immunologique. Fujimura et al. montre que, chez un modèle murin, l'exposition aux poussières domestiques (associant allergènes canins, ovalbumine et allergènes de cafards) permet un enrichissement de la flore intestinale en souche bactérienne *Lactobacillus johnsonii* mais également une régulation négative de la voie Th2 (171). Ainsi, en supplémentant de jeunes souris par cette souche bactérienne vivante, leur protection contre une infection respiratoire par le VRS est augmentée. A l'inverse, une flore riche en *Escherichia coli* est favorable à la polarisation Th2 et augmente le risque de maladie allergique infantile. De nombreuses avancées sont également à attendre dans ce domaine.

Bien qu'actuellement, les traitements pharmaceutiques ne soient pas en première ligne de la prise en charge de la bronchiolite du nourrisson, la place du pharmacien d'officine dans cette prise en charge est légitime. Dans le cadre de la Santé Publique, le pharmacien est acteur de la prévention primaire dans la dissémination des virus hivernaux. Les autorités sanitaires mettent à disposition des outils de communication complets et efficaces. Cependant, la personnalisation du conseil auprès des parents permet de rassurer ces derniers instaurant ainsi une relation de confiance avec le pharmacien.

Ainsi, la pandémie de la COVID-19 permet d'illustrer ce rôle central du pharmacien d'officine et de ses collaborateurs. Les nouvelles missions d'actes pharmaceutiques permettent de sensibiliser et protéger la population.

Annexes

Annexe 1: Evolution de l'épidémie de bronchiolite en France métropolitaine en 2019-2020 et 2020-2021 (7)



Annexe 2: Tableaux des critères de gravité (1)

Tableau 1

L'hospitalisation s'impose en présence d'un des critères de gravité suivants :

- 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.

Tableau 2

Les critères cliniques de gravité à considérer pour un recours hospitalier, outre les situations à risque majeur précitées (cf. tableau 1) :

- Facteurs cliniques :
 - . importance de l'altération de l'état général
 - . intensité de la gêne respiratoire
 - . âge de l'enfant.
- Données anamnestiques devant tenir compte :
 - . de l'observation parentale de l'enfant (« malaise », troubles du comportement)
 - . des antécédents
 - . du caractère traînant de la gêne respiratoire.
- Données environnementales :
 - . capacités de la famille en termes de surveillance, de compréhension, d'accès aux soins
 - . conditions de vie de l'enfant et ressources sanitaires locales.

Tableau 3 :

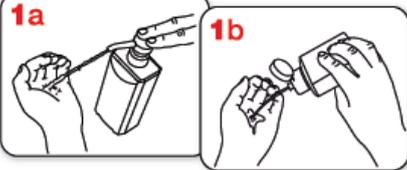
Le médecin dispense à la famille une information précise et s'assure de la bonne compréhension des signes d'aggravation tels que :

- Refus d'alimentation
- Troubles digestifs
- Changement de comportement
- Détérioration de l'état respiratoire
- Élévation thermique.

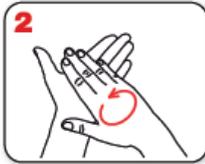
Annexe 3: Friction hydroalcoolique et lavage des mains (172)

Friction hydro-alcoolique – Comment ?

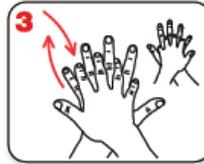
AVEC UN PRODUIT HYDRO-ALCOOLIQUE



Remplir la paume d'une main avec le produit hydro-alcoolique, recouvrir toutes les surfaces des mains et frictionner :



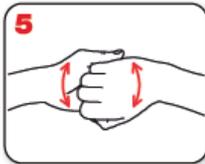
Paume contre paume par mouvement de rotation,



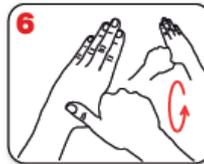
le dos de la main gauche avec un mouvement d'avant en arrière exercé par la paume droite, et vice versa,



les espaces interdigitaux paume contre paume, doigts entrelacés, en exerçant un mouvement d'avant en arrière,



les dos des doigts en les tenant dans la paume des mains, opposées avec un mouvement d'aller-retour latéral,



le pouce de la main gauche par rotation dans la paume refermée de la main droite, et vice versa,



la pulpe des doigts de la main droite par rotation contre la paume de la main gauche, et vice versa.



Rincer les mains à l'eau,



sécher soigneusement les mains avec une serviette à usage unique,



fermer le robinet à l'aide de la serviette.



20-30 secondes



Une fois sèches, les mains sont prêtes pour le soin.



40-60 secondes



Les mains sont prêtes pour le soin.

Bébé tousse ?

Quelques conseils pour améliorer son confort



Ce que vous devez faire 😊

- ✓ Si le nez est pris, faites un lavage du nez plusieurs fois par jour (notamment avant le repas et au coucher) :
 - > avec du sérum physiologique
 - > à l'aide d'un mouche-bébé si besoin.Utilisez des mouchoirs jetables et lavez-vous toujours les mains avant et après.
- ✓ Donnez-lui régulièrement à boire.
- ✓ Veillez à maintenir une atmosphère fraîche dans sa chambre (19-20°C) et aérez-la régulièrement.

Ce que vous ne devez pas faire ☹️

- ✓ Ne donnez jamais de médicament contre la toux à un enfant de moins de 2 ans, sans avis médical.
- ✓ Ne fumez pas au domicile, même en dehors de la chambre de bébé.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

La toux est fréquente au cours des infections respiratoires du nourrisson (enfant de moins de 2 ans).

C'est un réflexe naturel de défense de l'organisme qu'il faut respecter.

Dans la plupart des cas, la toux régresse spontanément en appliquant de simples mesures d'hygiène.

Quand faut-il consulter votre médecin ?



- “ Si votre enfant a des difficultés à respirer ou à s'alimenter. ”
- “ Si votre enfant de moins de 3 mois a de la fièvre (supérieure à 38°C). ”
- “ Si son comportement est inhabituel (inconfort, douleur...). ”
- “ Si la fièvre persiste plus de 3 jours. ”
- “ Si d'autres symptômes apparaissent (diarrhée, vomissements, éruptions...). ”
- “ Si la toux persiste plus d'une semaine sans amélioration. ”

Pour plus d'informations :
www.afssaps.fr

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

La bronchiolite



Comment limiter les risques de transmission du virus ?

Que faire si mon enfant est malade ?

Mon enfant doit-il aller à l'hôpital ?

La bronchiolite, qu'est-ce que c'est ?

- La bronchiolite est une maladie des petites bronches due à un virus répandu et très contagieux. Chaque hiver, elle touche près de 30 % des nourissons.
- Le virus se transmet par la salive, les éternuements, le toux, le matériel souillé par ceux-ci et par les mains. Ainsi, le rhume de l'enfant et de l'adulte peut entraîner la bronchiolite du nourisson.

Comment limiter les risques de transmission du virus ?

Les mesures préventives

- Se laver systématiquement les mains à l'eau et au savon avant de s'occuper d'un bébé.



- Éviter :
 - d'emmener le nourisson dans des lieux publics où il pourra se trouver en contact avec des personnes enrhumées (transports en commun, centres commerciaux, hôpitaux, etc.) ;
 - d'échanger, dans la famille, les biberons, sucettes, couverts non nettoyés ;

- d'exposer le nourisson à des environnements enfumés qui risquent d'aggraver la maladie.

- Veiller à une aération correcte de la chambre tous les jours.

Les mesures en période d'épidémie ou quand on est enrhumé

- Si on a un rhume, porter un masque (en vente en pharmacie) avant de s'occuper d'un bébé.
- Éviter d'embrasser les enfants sur le visage (et en dissuader les frères et sœurs fréquentant une collectivité).



→ La bronchiolite est très contagieuse. Quelques précautions simples peuvent limiter les risques.

- La bronchiolite débute par un simple rhume et une toux qui se transforment en gêne respiratoire souvent accompagnée d'une difficulté à s'alimenter.



Que faut-il faire si l'enfant est malade ?

- Décongestionner le nez du nourisson avec du sérum physiologique en cas de rhume.
- Si l'enfant présente des signes de bronchiolite (gêne respiratoire et difficulté à s'alimenter), il faut l'emmener voir rapidement votre médecin.



- Cette maladie est souvent bénigne mais, chez l'enfant de moins de 3 mois, elle peut être grave.
- Il faut suivre le traitement du médecin qui prescrit la plupart du temps des séances de kinésithérapie respiratoire pour décongestionner les bronches.

→ L'enfant sera, dans la plupart des cas, guéri au bout de 5 à 10 jours et toussotera pendant 2 à 3 semaines.

Pendant la maladie :

- continuer à coucher le bébé sur le dos en mettant un petit coussin sous son matelas pour le surélever ;
- donner régulièrement à boire à l'enfant ;
- décongestionner régulièrement le nez, particulièrement avant les repas, et utiliser des mouchoirs jetables ;
- veiller à une aération correcte de la chambre et à ne pas trop couvrir l'enfant ;
- éviter l'exposition de l'enfant à la fumée du tabac.



→ L'enfant pourra retourner à la crèche quand les symptômes auront disparus.

Faut-il emmener l'enfant à l'hôpital ?

- Votre médecin traitant suit, diagnostique et traite la bronchiolite de votre enfant. Demandez-lui conseil sur les signes de gravité et comment surveiller votre enfant.



- Le kinésithérapeute est le principal acteur du traitement.
- Grâce à cette prise en charge, la consultation aux urgences ainsi que l'hospitalisation sont très rarement nécessaires.

→ Si vous avez le moindre doute sur l'état de votre enfant, consultez votre médecin.



À QUEL MOMENT FAUT-IL S'INQUIÉTER ?

Si votre enfant est gêné pour respirer ou s'il a des difficultés pour manger ou têter, consultez rapidement votre médecin habituel.

Il examinera votre enfant à la recherche de signes de gravité et prescrira les soins nécessaires. Dans certains cas, des séances de kinésithérapie respiratoire pourront être prescrites.

Il est préférable de se rendre rapidement aux urgences si l'enfant se trouve dans un des cas suivants :

- ▶ Il est âgé de moins de six semaines.
- ▶ Il s'agit d'un ancien prématuré âgé de moins de trois mois.
- ▶ Il a déjà une maladie respiratoire ou cardiaque identifiée.
- ▶ Il boit moins de la moitié de ses biberons à trois repas consécutifs.
- ▶ Il vomit systématiquement.
- ▶ Il dort en permanence, ou au contraire, pleure de manière inhabituelle et ne peut s'endormir.

L'hospitalisation est très rarement nécessaire.

QUELS SONT LES BONS GESTES SI L'ENFANT EST MALADE ?

- ▶ Suivre les soins et les traitements prescrits par le médecin.
- ▶ Lui nettoyer le nez au moins 6 fois par jour avec du sérum physiologique, en particulier avant de lui donner à boire ou à manger.
- ▶ Lui donner régulièrement de l'eau à boire pour éviter la déshydratation.
- ▶ Fractionner ses repas (lui donner à manger plus souvent et en plus petites quantités).
- ▶ Bien aérer toutes les pièces du logement (particulièrement la pièce où il dort).
- ▶ Ne pas trop le couvrir.
- ▶ Continuer à le coucher sur le dos à plat.
- ▶ Ne jamais fumer près de lui.

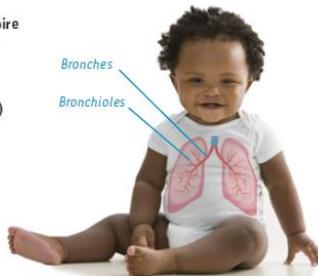
Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.



LA BRONCHIOLITE QU'EST-CE QUE C'EST ?

La bronchiolite est une maladie respiratoire très fréquente chez les nourrissons et les enfants de moins de deux ans. Elle est due le plus souvent à un virus appelé Virus Respiratoire Syncytial (VRS) qui touche les petites bronches.

- ▶ La bronchiolite débute par un simple rhume (nez bouché ou qui coule) et l'enfant tousse un peu. Puis, la toux est plus fréquente, la respiration peut devenir sifflante.
- ▶ L'enfant peut être gêné pour respirer et avoir du mal à manger et à dormir. Il peut avoir de la fièvre.
- ▶ Dans la majorité des cas, la bronchiolite guérit spontanément au bout de 5 à 10 jours mais la toux peut persister pendant 2 à 4 semaines.



Les épidémies de bronchiolite débutent généralement au cours du mois d'octobre et se terminent courant janvier.

COMMENT LE VIRUS SE TRANSMET-IL ?

La bronchiolite est une maladie très contagieuse.

Les adultes et les grands enfants qui sont porteurs du virus respiratoire syncytial n'ont habituellement aucun signe ou ont un simple rhume. Ainsi, beaucoup de personnes transportent le virus et sont contagieuses sans le savoir.

- ▶ Le virus se transmet facilement d'une personne à une autre par la salive, la toux et les éternuements.
- ▶ Le virus peut rester sur les mains et les objets (comme sur les jouets, les tétines, les "doudous").

VOTRE ENFANT ET LA BRONCHIOLITE



COMMENT DIMINUER LE RISQUE DE BRONCHIOLITE ?



En se lavant les mains pendant 30 secondes, avec de l'eau et du savon avant et après un change et avant tétée, câlins, biberon, repas, etc. ou en utilisant une solution hydroalcoolique s'il n'est pas possible de se laver les mains.



En évitant, quand cela est possible, d'emmener son enfant dans les endroits publics confinés (transports en commun, centres commerciaux, etc.) où il risquerait d'être en contact avec des personnes enrhumées.



En ne partageant pas les biberons, sucettes ou couverts non lavés.



En lavant régulièrement jouets et "doudous".



En ouvrant les fenêtres de la pièce où il dort au moins 10 minutes par jour pour aérer.



En ne fumant pas à côté des bébés et des enfants.

ET EN PLUS, LORSQU'ON EST SOI-MÊME ENRHUMÉ :



Se couvrir la bouche, quand on tousse ou éternue, avec le coude ou la manche.



Porter un masque (en vente en pharmacie) quand on s'occupe de son bébé.

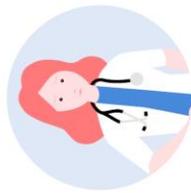


Éviter d'embrasser le bébé sur le visage et sur les mains.

1^{ER} ÉPISODE DE BRONCHIOLITE AIGUË CONSEILS AUX PARENTS

Novembre 2019

Le médecin que vous avez consulté pour votre bébé vous a dit qu'il avait une bronchiolite aigüe. Suivez les conseils qu'il vous a donnés. Surveillez votre bébé en particulier les deux à trois premiers jours. La phase aigüe de la bronchiolite dure en moyenne 10 jours. Une toux légère isolée peut être observée jusqu'à 4 semaines. Passé ce délai si votre enfant est encore gêné pour respirer, consultez à nouveau votre médecin.



Je consulte de nouveau si certains signes persistent après le lavage de nez

- Il est fatigué, moins réactif ou très agité
- Sa respiration est devenue plus rapide
- Il devient gêné pour respirer et il creuse son thorax
- Il boit moins bien sur plusieurs repas consécutifs



Je contacte le 15 si



- Il ne réagit plus, est très fatigué, dort tout le temps, gémit
- Il fait un malaise
- Il fait des pauses respiratoires
- Sa respiration devient lente et il reste très gêné pour respirer
- Il refuse de boire les biberons ou de prendre le sein



J'aide mon bébé à mieux respirer par un lavage du nez (à faire plusieurs fois par jour)



- 1 Je me lave les mains et je prépare les dosettes de sérum physiologique



- 2 J'allonge mon bébé sur le dos ou sur le côté, avec la tête maintenue sur le côté



- 4 J'appuie sur la dosette pour en vider le contenu dans la narine tout en fermant la bouche de mon enfant



- 7 Je répète l'opération pour l'autre narine en utilisant une autre dosette, en couchant mon bébé et en lui tournant la tête de l'autre côté



- 5 Le sérum ressort par l'autre narine avec les sécrétions nasales. J'attends que bébé ait dégluti correctement.



- 3 Je place doucement l'emboîture de la dosette à l'entrée de la narine située le plus haut



- 6 J'essuie son nez à l'aide d'un mouchoir jetable

Veillez à ce que personne ne fume dans la même pièce que votre bébé
Maintenez la température à 19° dans la pièce

Pour aller plus loin

www.has-sante.fr : La Haute Autorité de Santé (HAS) est une autorité publique indépendante qui a pour mission de développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social. Vous trouverez sur son site Internet la recommandation pour les professionnels : « Prise en charge du premier épisode de bronchiolite aigüe chez le nourrisson de moins de 12 mois ».
www.santepubliquefrance.fr : site d'information de l'agence Santé publique France. Consultez le dossier thématique « Bronchiolite », les documents d'information « Votre enfant et la bronchiolite » et « Grippe, bronchites, bronchiolites, rhinopharyngites, rhume. Comment se protéger des infections virales respiratoires ? ».
www.ameil.fr : site de l'assurance maladie. « Comment pratiquer le lavage de nez chez l'enfant ? »

Bibliographie

1. Stagnara J, Balagny E, Cossalter B, Dommerges JP, Dournel C, Drahi E, et al. Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. Texte des recommandations texte long. Arch Pédiatrie. janv 2001;8:11-23.
2. Bronchiolitis S on D and M of. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Pediatrics. 1 oct 2006;118(4):1774-93.
3. (PDF) Le nuove Linee Guida sulla bronchiolite [Internet]. ResearchGate. [cité 7 nov 2018]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/282209947_Le_nuove_Linee_Guida_sulla_bronchiolite
4. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. La bronchiolite : recommandations pour le diagnostic, la surveillance et la prise en charge des enfants de un à 24 mois. Paediatr Child Health. nov 2014;19(9):492-8.
5. Prise en charge du 1er épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118113/fr/prise-en-charge-du-1er-episode-de-bronchiolite-aigue-chez-le-nourrisson-de-moins-de-12-mois
6. Aide-mémoire / Bronchiolite / Infections respiratoires / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Bronchiolite/Aide-memoire>
7. Bronchiolite [Internet]. [cité 29 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite>
8. Situation épidémiologique de la bronchiolite en France métropolitaine. Situation au 25 février 2014. / Archives / Situation épidémiologique de la bronchiolite en France métropolitaine / Bronchiolite / Infections respiratoires / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Bronchiolite/Situation-epidemiologique-de-la->

bronchiolite-en-France-metropolitaine/Archives/Situation-epidemiologique-de-la-bronchiolite-en-France-metropolitaine.-Situation-au-25-fevrier-2014

9. Grimprel E, Francois P, Olivier C, Fortier G, Thevenieau D, Pautard J c., et al. Communication: Epidémiologie clinique et virologique de la bronchiolite du nourrisson. Enquête nationale multicentrique (I). *Epidemiol Bronchiolitis Fr Natl Multicent Study Engl*. 1 janv 1993;23(Supplement 5):844-50.
10. Bulletin épidémiologique bronchiolite. Bilan de la surveillance 2017-2018. / Archives / Situation épidémiologique de la bronchiolite en France métropolitaine / Bronchiolite / Infections respiratoires / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Bronchiolite/Situation-epidemiologique-de-la-bronchiolite-en-France-metropolitaine/Archives/Bulletin-epidemiologique-bronchiolite.-Bilan-de-la-surveillance-2017-2018>
11. Bronchiolite aiguë du nourrisson en France : bilan des cas hospitalisés en 2009 et facteurs de létalité. | Base documentaire | BDSP [Internet]. [cité 9 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/455687/>
12. Byington CL, Wilkes J, Korgenski K, Sheng X. Respiratory Syncytial Virus–Associated Mortality in Hospitalized Infants and Young Children. *Pediatrics*. janv 2015;135(1):e24-31.
13. 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*. 1 mai 2010;375(9725):1545-55.
14. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 15 déc 2012;380(9859):2095-128.
15. Viral Bronchiolitis in Children | NEJM [Internet]. *New England Journal of Medicine*. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1413456>
16. Gernez-Rieux Ch, Breton A, Samaille J, Gaudier B, Lefebvre G, Lelong M. Isolement du virus respiratoire syncytial (CCA de Morris) au cours d'une épidémie de

- manifestations respiratoires bénignes chez des prématurés. Arch Für Gesamte Virusforsch. 1 févr 1963;13(1):265-7.
17. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. Am J Hyg. nov 1957;66(3):281-90.
 18. Freymuth F, Vabret A, Dina J, Cuvillon-Nimal D, Lubin C, Vaudecrane A, et al. Les virus des bronchiolites aiguës. Arch Pédiatrie. 1 août 2010;17(8):1192-201.
 19. Hervás D, Reina J, Yañez A, Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. août 2012;31(8):1975-81.
 20. RAMEIX-WELTI M-A, GAULT E. Le virus respiratoire syncytial (VRS) : état actuel des connaissances. Feuille Biol. 1 mars 2017;N°335:29-41.
 21. BSIP : agence photo scientifique et médicale : vrs Type de média : Photo [Internet]. [cité 29 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.bsip.com/?idPageWeb=95>
 22. Lay MK, González PA, León MA, Céspedes PF, Bueno SM, Riedel CA, et al. Advances in understanding respiratory syncytial virus infection in airway epithelial cells and consequential effects on the immune response. Microbes Infect. 1 mars 2013;15(3):230-42.
 23. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. Clin Microbiol Rev. janv 2017;30(1):277-319.
 24. Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Respiratory syncytial virus [Internet]. aem. 2011 [cité 12 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/virus-respiratoire-syncytial.html>
 25. Tang Y-W, Crowe JE. Respiratory Syncytial Virus and Human Metapneumovirus. Man Clin Microbiol 10th Ed. 1 janv 2011;1357-71.
 26. Washburne JF, Bocchini JJ, Jamison RM. Summertime respiratory syncytial virus infection: epidemiology and clinical manifestations. South Med J. juin 1992;85(6):579-83.

27. Schwarze J, O'Donnell DR, Rohwedder A, Openshaw PJM. Latency and persistence of respiratory syncytial virus despite T cell immunity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2004;169(7):801-5.
28. Coraux C, Hajj R, Lesimple P, Puchelle E. Réparation et régénération de l'épithélium respiratoire. *MS Médecine Sci*. 2005;21(12):1063-9.
29. Tristram DA, Hicks W, Hard R. Respiratory Syncytial Virus and Human Bronchial Epithelium. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1 juill 1998;124(7):777-83.
30. Tan Y-R, Yang T, Liu S-P, Xiang Y, Qu F, Liu H-J, et al. Pulmonary peptidergic innervation remodeling and development of airway hyperresponsiveness induced by RSV persistent infection. *Peptides*. 1 janv 2008;29(1):47-56.
31. McDowell EM, Becci PJ, Schürch W, Trump BF. The Respiratory Epithelium. VII. Epidermoid Metaplasia of Hamster Tracheal Epithelium During Regeneration Following Mechanical Injury. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1 avr 1979;62(4):995-1008.
32. Simoes EAF. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*. 1 nov 2003;143(5):118-26.
33. Turck D. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. *Arch Pédiatrie*. déc 2005;12:S145-65.
34. Wilson KM, Pier JC, Wesgate SC, Cohen JM, Blumkin AK. Secondhand tobacco smoke exposure and severity of influenza in hospitalized children. *J Pediatr*. janv 2013;162(1):16-21.
35. Labbé A, Amat F. Bronchiolite aiguë du nourrisson : facteurs de risque et évaluation de la gravité : un enjeu majeur dans la prise en charge. *Arch Pédiatrie*. 1 mai 2014;21(5, Supplement 1):226-7.
36. Tourniaire G, Milési C, Baleine J, Crozier J, Lapeyre C, Combes C, et al. L'anémie, un nouveau facteur de sévérité de la bronchiolite aiguë du nourrisson ? *Arch Pédiatrie*. 1 avr 2018;25(3):189-93.
37. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalizations Among Children Less Than 24 Months of Age. *Pediatrics*. 1 août 2013;132(2):e341-8.

38. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr*. 1 déc 2000;137(6):865-70.
39. Baraldi E, Filippone M. Chronic Lung Disease after Premature Birth. *N Engl J Med*. 8 nov 2007;357(19):1946-55.
40. Harvey SM, Murphy VE, Gibson PG, Collison A, Robinson P, Sly PD, et al. Maternal asthma, breastfeeding, and respiratory outcomes in the first year of life. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(7):1690-6.
41. Cameron P, Kostin JS, Zaks JM, Wolfe JH, Tighe G, Oselett B, et al. The health of smokers' and nonsmokers' children. *J Allergy*. juin 1969;43(6):336-41.
42. Colley JRT, Holland WW, Corkhill RT. INFLUENCE OF PASSIVE SMOKING AND PARENTAL PHLEGM ON PNEUMONIA AND BRONCHITIS IN EARLY CHILDHOOD. *The Lancet*. 2 nov 1974;304(7888):1031-4.
43. Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2006 [cité 6 avr 2019]. (Publications and Reports of the Surgeon General). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44324/>
44. Philipp K, Pateisky N, Endler M. Effects of Smoking on Uteroplacental Blood Flow. *Gynecol Obstet Invest*. 1984;17(4):179-82.
45. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic Changes in the Peripheral Airways of Young Cigarette Smokers. *N Engl J Med*. 10 oct 1974;291(15):755-8.
46. Jones JG, Lawler P, Crawley JCW, Minty BD, Hulands G, Veall N. INCREASED ALVEOLAR EPITHELIAL PERMEABILITY IN CIGARETTE SMOKERS. *The Lancet*. 12 janv 1980;315(8159):66-8.
47. Hasday JD, Bascom R, Costa JJ, Fitzgerald T, Dubin W. Bacterial Endotoxin Is an Active Component of Cigarette Smoke. *CHEST*. 1 mars 1999;115(3):829-35.
48. Lanari M, Vandini S, Adorni F, Prinelli F, Di Santo S, Silvestri M, et al. Prenatal tobacco smoke exposure increases hospitalizations for bronchiolitis in infants. *Respir Res*. 22 déc 2015;16(1):152.

49. Ovetchkine P, Cohen R. Infections respiratoires et collectivités. Arch Pédiatrie. 1 janv 1999;6:633s-5s.
50. Floret D. Incidence des infections en crèche. Comparaison des différents modes de garde. Arch Pédiatrie. 1 janv 1999;6:615s-7s.
51. Type of Day-Care Setting and Risk of Repeated Infections | Articles | Pediatrics [Internet]. [cité 9 nov 2018]. Disponible sur: <http://pediatrics.aappublications.org/content/94/6/997>
52. Brouard J, Vabret A, Dina J, Lemerancier H. Collectivités : lieu de rencontre virale. Rev Fr Allergol. avr 2014;54(3):173-8.
53. Collet JP, Ducruet T, Floret D, Cogan-Collet J, Honneger D, Boissel JP. Daycare attendance and risk of first infectious disease. Eur J Pediatr. janv 1991;150(3):214-6.
54. Johansen AS, Leibowitz A, Waite LJ. Child care and children's illness. Am J Public Health. sept 1988;78(9):1175-7.
55. Vigneron P, Bégué P. Quel est l'âge d'acquisition de l'immunité contre les principaux agents pathogènes dans les premières années de vie ? Y a-t-il un âge idéal pour entrer en collectivité ? Arch Pédiatrie. 1 janv 1999;6:602s-10s.
56. Arnoux V, Carsin A, Bosdure E, Retornaz K, Chabrol B, Gorincour G, et al. Radiographie de thorax et bronchiolite aiguë : des indications en diminution ? Arch Pédiatrie. 1 janv 2017;24(1):10-6.
57. Gomaa MA, Galal O, Mahmoud MS. Risk of acute otitis media in relation to acute bronchiolitis in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1 janv 2012;76(1):49-51.
58. Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. Pediatrics. avr 1998;101(4 Pt 1):617-9.
59. Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, Ben-Ami A, Klar A, Hurvitz H. The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media. Arch Dis Child. 1 oct 2000;83(4):317-9.
60. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory Viruses, Symptoms, and Inflammatory Markers in Acute Exacerbations and Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 1 nov 2001;164(9):1618-23.

61. Wilkinson TMA, Donaldson GC, Johnston SL, Openshaw PJM, Wedzicha JA. Respiratory Syncytial Virus, Airway Inflammation, and FEV1 Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 avr 2006;173(8):871-6.
62. Falsey AR, Formica MA, Hennessey PA, Criddle MM, Sullender WM, Walsh EE. Detection of Respiratory Syncytial Virus in Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2006;173(6):639-43.
63. Canedo-Marroquín G, Acevedo-Acevedo O, Rey-Jurado E, Saavedra JM, Lay MK, Bueno SM, et al. Modulation of Host Immunity by Human Respiratory Syncytial Virus Virulence Factors: A Synergic Inhibition of Both Innate and Adaptive Immunity. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 16 août 2017 [cité 15 juin 2019];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5561764/>
64. Hijano DR, Vu LD, Kauvar LM, Tripp RA, Polack FP, Cormier SA. Role of Type I Interferon (IFN) in the Respiratory Syncytial Virus (RSV) Immune Response and Disease Severity. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cité 14 juin 2019];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00566/full>
65. Timsit S. Histoire naturelle de la maladie. *Wwwem-Premiumcomdatarevues0929693X000800S101801792* [Internet]. 29 mai 2008 [cité 14 juin 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/164234>
66. Drajac C, Laubret D, Riffault S, Descamps D. Pulmonary Susceptibility of Neonates to Respiratory Syncytial Virus Infection: A Problem of Innate Immunity? *J Immunol Res.* 2017;2017:1-13.
67. Russell CD, Unger SA, Walton M, Schwarze J. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Microbiol Rev.* avr 2017;30(2):481-502.
68. Lambert L, Sagfors AM, Openshaw PJM, Culley FJ. Immunity to RSV in Early-Life. *Front Immunol.* 2014;5:466.
69. Mangoldt TC, Van Herck MA, Nullens S, Ramet J, De Dooy JJ, Jorens PG, et al. The role of Th17 and Treg responses in the pathogenesis of RSV infection. *Pediatr Res.* nov 2015;78(5):483-91.
70. Georgel P, Bahram S. Immunité innée antivirale : Rôle des mécanismes *Toll* -dépendants et *Toll* -indépendants. *médecine/sciences.* nov 2006;22(11):961-8.

71. Netea MG, van der Meer JWM. Immunodeficiency and Genetic Defects of Pattern-Recognition Receptors. *N Engl J Med*. 6 janv 2011;364(1):60-70.
72. Phipps S, Lam CE, Mahalingam S, Newhouse M, Ramirez R, Rosenberg HF, et al. Eosinophils contribute to innate antiviral immunity and promote clearance of respiratory syncytial virus. *Blood*. 1 sept 2007;110(5):1578-86.
73. Geerdink RJ, Pillay J, Meygaard L, Bont L. Neutrophils in respiratory syncytial virus infection: A target for asthma prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 1 oct 2015;136(4):838-47.
74. Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol*. 2020;42(1):61-74.
75. Rudd PA, Thomas BJ, Zaid A, MacDonald M, Kan-o K, Rolph MS, et al. Role of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in asthma exacerbations: where are we now? *Clin Sci*. 15 juill 2017;131(14):1713-21.
76. recommandations Asthme [Internet]. [cité 17 sept 2019]. Disponible sur: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:ALIW-wy6tC0J:https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/recommandations_asthme.pdf+&cd=2&hl=fr&ct=clnk&gl=fr
77. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol*. sept 2015;5 Suppl 1:S2-6.
78. Létuvé S, Taillé C. Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l'asthme de l'adulte. *EMC - Pneumol*. avr 2013;10(2):1-8.
79. Barnes PJ. Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? *Clin Exp Allergy*. 2009;39(8):1145-51.
80. Backman K, Piippo-Savolainen E, Ollikainen H, Koskela H, Korppi M. Adults face increased asthma risk after infant RSV bronchiolitis and reduced respiratory health-related quality of life after RSV pneumonia. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. août 2014;103(8):850-5.
81. Shi T, Ooi Y, Zaw EM, Utjesanovic N, Campbell H, Cunningham S, et al. Association Between Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infection in Early Life and Recurrent Wheeze and Asthma in Later Childhood. *J Infect Dis*. 1 août 2019;

82. Kitsantas P, Nirmalraj L. Effects of Respiratory Syncytial Virus Infection in Infancy on Asthma and Respiratory Allergy in 6-Year-Old Children. *South Med J*. 2018;111(11):698-702.
83. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. mai 2000;161(5):1501-7.
84. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a Causal Role of Winter Virus Infection during Infancy in Early Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 déc 2008;178(11):1123-9.
85. Legru E, Lees O, Bubenheim M, Boyer O, Marguet C. Marqueurs biologiques de gravité initiale des bronchiolites aiguës et d'évolution vers un asthme du nourrisson. /data/revues/1773035X/00390410/61/ [Internet]. 4 mars 2009 [cité 19 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/202700>
86. Eriksson M, Bennet R, Nilsson A. Wheezing following lower respiratory tract infections with respiratory syncytial virus and influenza A in infancy. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. août 2000;11(3):193-7.
87. Krishnamoorthy N, Khare A, Oriss TB, Raundhal M, Morse C, Yarlagadda M, et al. Early infection with respiratory syncytial virus impairs regulatory T cell function and increases susceptibility to allergic asthma. *Nat Med*. oct 2012;18(10):1525-30.
88. von Hertzen L, Haahtela T. Disconnection of man and the soil: Reason for the asthma and atopy epidemic? *J Allergy Clin Immunol*. 1 févr 2006;117(2):334-44.
89. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-DeClue H, Christie C, Zheng J, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1 juill 2012;130(1):91-100.e3.
90. Caballero MT, Serra ME, Acosta PL, Marzec J, Gibbons L, Salim M, et al. TLR4 genotype and environmental LPS mediate RSV bronchiolitis through Th2 polarization. *J Clin Invest*. 2 févr 2015;125(2):571-82.
91. Larkin EK, Hartert TV. Genes associated with RSV lower respiratory tract infection and asthma: the application of genetic epidemiological methods to understand causality. *Future Virol*. juill 2015;10(7):883-97.

92. Lauhkonen E, Koponen P, Vuononvirta J, Teräsjärvi J, Nuolivirta K, Toikka JO, et al. Gene Polymorphism of Toll-Like Receptors and Lung Function at Five to Seven Years of Age after Infant Bronchiolitis. PLoS ONE. 7 janv 2016;11(1):e0146526.
93. Esteban I, Stein RT, Polack FP. A Durable Relationship: Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis and Asthma past Their Golden Anniversary. Vaccines. 26 avr 2020;8(2):201.
94. Branchereau E, Branger B, Launay E, Verstraete M, Vrignaud B, Levieux K, et al. État des lieux des pratiques médicales en médecine générale en matière de bronchiolite et déterminants de prises en charge thérapeutiques discordantes par rapport aux recommandations de l'HAS. Httpwwwem-Premiumcomressources-Electron-Lillefrdatarevues0929693Xv20i12S0929693X1300506X [Internet]. 21 nov 2013 [cité 10 nov 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/852153/resultatrecherche/3>
95. David M, Luc-Vanuxem C, Loundou A, Bosdure E, Auquier P, Dubus J-C. Application de la Conférence de consensus sur la bronchiolite aiguë du nourrisson en médecine générale : évolution entre 2003 et 2008. Arch Pédiatrie. 1 févr 2010;17(2):125-31.
96. Hygiène, prévention des infections associées aux soins - HADAN [Internet]. 2020 [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://hadan.fr/had-lorraine/portail-professionnels-de-sante-en-had/hygiene-prevention-infections/>
97. Hilaire JF, Lelievre M, Verbeke N, Goubet-Parsy N. La désobstruction rhinopharyngée du nourrisson : état des lieux des pratiques dans le département du Nord. /data/revues/17790123/v13i134/S177901231200335X/ [Internet]. 19 janv 2013 [cité 10 nov 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/781968>
98. Clere N. Prévention et traitement de la bronchiolite du nourrisson. Actual Pharm. févr 2013;52(523):41-3.
99. Apports nutritionnels conseillés : nourrissons et enfants en bas âge | Nutripro [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.nutripro.nestle.fr/dossier/nutrition-moments-de-vie/nourrissons-enfants-en-bas-age/articles/un-aperçu-sur-l'alimentation-des-nourrissons-et#>
100. WHO Drug Information Vol. 16, No. 2, 2002: Current Topics: New formula oral rehydration salts [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4950e/2.4.html#Js4950e.2.4>

101. OMS | La nouvelle formulation des sels de réhydratation orale permettra de sauver des millions de vies [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/mediacentre/news/releases/release35/fr/index.html>
102. Haute Autorité de Santé - Solutés de réhydratation orale (SRO) [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_398439/fr/solutes-de-rehydratation-orale-sro
103. Strachan DP, Sanders CH. Damp housing and childhood asthma; respiratory effects of indoor air temperature and relative humidity. *J Epidemiol Community Health*. 1 mars 1989;43(1):7-14.
104. Ross A, Collins M, Sanders C. Upper respiratory tract infection in children, domestic temperatures, and humidity. *J Epidemiol Community Health*. 1 juin 1990;44(2):142-6.
105. Roux E, Molimard M, Savineau, Marthan R. Muscarinic Stimulation of Airway Smooth Muscle Cells. *Gen Pharmacol Vasc Syst*. 1 sept 1998;31(3):349-56.
106. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [cité 17 sept 2019];(6). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004878.pub4/full>
107. Becker DE. Basic and Clinical Pharmacology of Glucocorticosteroids. *Anesth Prog*. 2013;60(1):25-32.
108. ct032222.pdf [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032222.pdf>
109. ct010614.pdf [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010614.pdf>
110. Nouvelles modalités de prise en charge de la toux chez le nourrisson (enfant de moins de 2 ans) - Point d'information - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Nouvelles-modalites-de-prise-en-charge-de-la-toux-chez-le-nourrisson-enfant-de-moins-de-2-ans-Point-d-information>

111. 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.
112. Vallet C, Lefeuvre S, Bouzillé G, Deneuille E, Pladys P. Intérêt prédictif du score de Wang sur la durée d'oxygénothérapie dans la bronchiolite du nourrisson. *Arch Pédiatrie.* 1 mai 2017;24(5):513-4.
113. VIDAL - Bronchiolite aiguë du nourrisson - Prise en charge [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/4058/bronchiolite_aigue_du_nourrisson/prise_en_charge/
114. Maguire C, Cantrill H, Hind D, Bradburn M, Everard ML. Hypertonic saline (HS) for acute bronchiolitis: Systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* [Internet]. 23 nov 2015 [cité 13 juin 2019];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4657365/>
115. Everard ML, Hind D, Ugonna K, Freeman J, Bradburn M, Cooper CL, et al. SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis. *Thorax.* déc 2014;69(12):1105-12.
116. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatrics.* oct 2015;136(4):687-701.
117. 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.* avr 1994;22(4):566-72.
118. Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang ATS, Ariagno RL, Prober CG. A Controlled Trial of Aerosolized Ribavirin in Infants Receiving Mechanical Ventilation for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199107043250105>. 2010 [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199107043250105?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
119. Cohen R. Virus respiratoire syncytial: un virus et des surinfections bactériennes: Bronchiolites aiguës. *Médecine Enfance.* 1996;16(12):487-8.

120. Dutau G, Dabernat H, Astruc J, Bégué P, Grimprel E, QUINET B, et al. Surinfections bactériennes au cours des bronchiolites aiguës. *Médecine Enfance*. 1996;16(10):403-6.
121. Dutau G. Complications de la bronchiolite. *Arch Pédiatrie*. janv 2001;8:58-69.
122. Evolution de la Résistance aux Antibiotiques des Germes Respiratoires à Genève entre 1989 et 2000 [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2002/JaecklinTh/these_front.html
123. Freymuth F, Vabret A, Gouarin S, Gueudin M, Petitjean J. Vaccin anti-virus respiratoire syncytial. *Arch Pédiatrie*. 1 janv 1999;6:650s-4s.
124. KIM HW, CANCHOLA JG, BRANDT CD, PYLES G, CHANOCK RM, JENSEN K, et al. RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS DISEASE IN INFANTS DESPITE PRIOR ADMINISTRATION OF ANTIGENIC INACTIVATED VACCINE¹². *Am J Epidemiol*. 1 avr 1969;89(4):422-34.
125. Murphy BR, Prince GA, Walsh EE, Kim HW, Parrott RH, Hemming VG, et al. Dissociation between serum neutralizing and glycoprotein antibody responses of infants and children who received inactivated respiratory syncytial virus vaccine. *J Clin Microbiol*. 1 août 1986;24(2):197-202.
126. Waris ME, Tsou C, Erdman DD, Zaki SR, Anderson LJ. Respiratory syncytial virus infection in BALB/c mice previously immunized with formalin-inactivated virus induces enhanced pulmonary inflammatory response with a predominant Th2-like cytokine pattern. *J Virol*. 1 mai 1996;70(5):2852-60.
127. Graham BS, Henderson GS, Tang YW, Lu X, Neuzil KM, Colley DG. Priming immunization determines T helper cytokine mRNA expression patterns in lungs of mice challenged with respiratory syncytial virus. *J Immunol*. 15 août 1993;151(4):2032-40.
128. Firestone C-Y, Whitehead SS, Collins PL, Murphy BR, Crowe J James E. Nucleotide Sequence Analysis of the Respiratory Syncytial Virus Subgroup A Cold-Passaged (cp) Temperature Sensitive (ts)cpts-248/404 Live Attenuated Virus Vaccine Candidate. *Virology*. 15 nov 1996;225(2):419-22.
129. Paradiso PR, Hildreth SW, Hogerman DA, Speelman DJ, Lewin EB, Oren J, et al. Safety and immunogenicity of a subunit respiratory syncytial virus vaccine in children 24 to 48 months old. *Pediatr Infect Dis J*. sept 1994;13(9):792-8.

130. Brandt C, Power UF, Gilquin HP, Huss T, Nguyen T, Lambert P-H, et al. Protective Immunity against Respiratory Syncytial Virus in Early Life after Murine Maternal or Neonatal Vaccination with the Recombinant G Fusion Protein BBG2Na. *J Infect Dis.* 1 oct 1997;176(4):884-91.
131. Corvaia N, Tournier P, Nguyen TN, Haeuw JF, Power UF, Binz H, et al. Challenge of BALB/c Mice with Respiratory Syncytial Virus Does Not Enhance the Th2 Pathway Induced after Immunization with a Recombinant G Fusion Protein, BBG2NA, in Aluminum Hydroxide. *J Infect Dis.* 1 sept 1997;176(3):560-9.
132. Graham BS, Anderson LJ. Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines. In: Anderson LJ, Graham BS, éditeurs. *Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [cité 12 juin 2019]. p. 391-404. (Current Topics in Microbiology and Immunology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-642-38919-1_20
133. McFarland EJ, Karron RA, Muresan P, Cunningham CK, Valentine ME, Perlowski C, et al. Live-Attenuated Respiratory Syncytial Virus Vaccine Candidate With Deletion of RNA Synthesis Regulatory Protein M2-2 is Highly Immunogenic in Children. *J Infect Dis.* 11 avr 2018;217(9):1347-55.
134. Karron RA, Luongo C, Thumar B, Loehr KM, Englund JA, Collins PL, et al. A gene deletion that up-regulates viral gene expression yields an attenuated RSV vaccine with improved antibody responses in children. *Sci Transl Med.* 4 nov 2015;7(312):312ra175-312ra175.
135. Buchholz UJ, Cunningham CK, Muresan P, Gnanashanmugam D, Sato P, Siberry GK, et al. Live Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine Candidate Containing Stabilized Temperature-Sensitivity Mutations Is Highly Attenuated in RSV-Seronegative Infants and Children. *J Infect Dis.* 11 avr 2018;217(9):1338-46.
136. Lee Y, Ko E-J, Kim K-H, Lee Y-T, Hwang HS, Jung Y-J, et al. The efficacy of inactivated split respiratory syncytial virus as a vaccine candidate and the effects of novel combination adjuvants. *Antiviral Res.* 1 août 2019;168:100-8.
137. Traitements de la bronchiolite à VRS : place du palivizumab [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:rjY-QjMK_VcJ:www.cnhim.org/Dossier%2520du%2520CNHIM%2520-

%2520PDF/dossiers/Articles/Dossier%25202001,%25203%2520Bronchiolite%2520a
%2520VRS.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr

138. Groothuis JR, Simoes E, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, et al. Prophylactic Administration of Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin to High-Risk Infants and Young Children. *N Engl J Med*. 18 nov 1993;329(21):1524-30.

139. Group TPS. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics*. 1997;99:93-9.

140. Simoes EAF, Sondheimer HM, Top FH, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. *J Pediatr*. 1 oct 1998;133(4):492-9.

141. Group TIm-RS. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998;102:531-7.

142. Simões EAF, Bont L, Manzoni P, Fauroux B, Paes B, Figueras-Aloy J, et al. Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Infect Dis Ther*. mars 2018;7(1):87-120.

143. Canfield SD, Simoes EAF. Prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection: RSV Immune Globulin Intravenous and Palivizumab. *Pediatr Ann*. 1 août 1999;28(8):507-14.

144. Production d'anticorps monoclonaux | Le monde en images [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <http://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=55907>

145. Scott LJ, Lamb HM. Palivizumab. *Drugs*. 1 août 1999;58(2):305-11.

146. SYNAGIS (palivizumab) : nouvelles présentations en solution injectable prête à l'emploi [Internet]. VIDAL. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/21847/synagis_palivizumab_nouvelles_presentations_en_solution_injectable_prete_a_l_emploi/

147. MCL-Synagis-100mg-solution-injectable.pdf [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.abbvie.fr/content/dam/abbvie-dotcom/fr/documents/virologie/MCL-Synagis-100mg-solution-injectable.pdf>

148. Palivizumab (SYNAGIS®) [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Palivizumab___SYNAGISJ__1.html
149. Haute Autorité de Santé - SYNAGIS [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2756580/fr/synagis
150. anx_140880_fr.pdf [Internet]. [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180508140880/anx_140880_fr.pdf
151. Figuls MR i, Giné-Garriga M, Rugeles CG, Perrotta C, Vilaró J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [cité 14 juin 2019];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004873.pub5/full>
152. Postiaux G, Dubois R, Marchand E, Demay M, Jacquy J, Mangiaracina M. Effets de la kinésithérapie respiratoire associant Expiration Lente Prolongée et Toux Provoquée dans la bronchiolite du nourrisson. *Kinésithérapie Rev.* 1 juill 2006;6(55):35-41.
153. André-Vert J, Gazave M, Goudenège P, Moreno J. Symptômes avant et après kinésithérapie respiratoire : étude prospective auprès de 697 nourrissons du Réseau Kinésithérapie Bronchiolite Essonne. *Kinésithérapie Rev.* 1 févr 2006;6(50):25-34.
154. DGS_Anne.M, DICOM_Jocelyne.M, DGS_Anne.M, DICOM_Jocelyne.M. Le calendrier des vaccinations [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2022 [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
155. Avis relatif à la vaccination des nourrissons vis-à-vis des gastroentérites à rotavirus. *J Pédiatrie Puériculture.* juin 2014;27(3):132-5.
156. Agence régionale de santé | Agir pour la santé de tous [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ars.sante.fr/>
157. Activité des services d'urgence Île de France [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:ktBYefZhFMIJ:https://www.iledefrance.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-02/Urgences-CREU-Rapport-IDF-2015.pdf+%&cd=9&hl=fr&ct=clnk&gl=fr>

158. Optimum, un remède pour les urgences ? [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/optimum-remede-pour-urgences>
159. Evaluation du coût du premier épisode de bronchiolite. | Base documentaire | BDSP [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/254928/>
160. Garcia-Marcos L, Valverde-Molina J, Pavlovic-Nesic S, Claret-Teruel G, Peñalba-Citores AC, Nehme-Álvarez D, et al. Pediatricians' attitudes and costs of bronchiolitis in the emergency department: a prospective multicentre study. *Pediatr Pulmonol.* oct 2014;49(10):1011-9.
161. Bulletin épidémiologique bronchiolite, bilan de la surveillance 2018-19. / Situation épidémiologique de la bronchiolite en France métropolitaine / Bronchiolite / Infections respiratoires / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Bronchiolite/Situation-epidemiologique-de-la-bronchiolite-en-France-metropolitaine/Bulletin-epidemiologique-bronchiolite-bilan-de-la-surveillance-2018-19>
162. Haute Autorité de Santé - Pertinence du recours à l'hospitalisation pour bronchiolite [Internet]. [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1725475/fr/pertinence-du-recours-a-lhospitalisation-pour-bronchiolite?xtmc=&xtcr=2
163. La démographie des pharmaciens - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Le-metier-du-pharmacien/La-demographie-des-pharmaciens2>
164. CIOPF - Fiches des pays - France [Internet]. [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.ciopf.org/Fiches-des-pays/France>
165. Jacquemet S, Certain A. Éducation thérapeutique du patient: rôles du pharmacien.
166. Ministère des Solidarités et de la Santé - [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/>

167. Bronchiolite du nourrisson : prévention de la transmission et de la morbidité respiratoire à long terme. Arch Pédiatrie. 1 janv 2001;8:139-48.
168. Makrinioti H, Bush A, Gern J, Johnston SL, Papadopoulos N, Feleszko W, et al. The Role of Interferons in Driving Susceptibility to Asthma Following Bronchiolitis: Controversies and Research Gaps. Front Immunol. 3 déc 2021;12:761660.
169. Michon A-L, Marchandin H. Diversité physiopathologique du microbiote respiratoire. Rev Francoph Lab. 1 févr 2015;2015(469):37-49.
170. Shi CY, Yu CH, Yu WY, Ying HZ. Gut-Lung Microbiota in Chronic Pulmonary Diseases: Evolution, Pathogenesis, and Therapeutics. Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Médicale. 3 déc 2021;2021:9278441.
171. Fujimura KE, Demoor T, Rauch M, Faruqi AA, Jang S, Johnson CC, et al. House dust exposure mediates gut microbiome Lactobacillus enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 14 janv 2014;111(2):805-10.
172. Site officiel de l'Organisation mondiale de la Santé [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr>
173. Accueil - ANSM [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE THÈSE D'EXERCICE

Nom et Prénom de l'étudiant : Brenek Marion INE : 20802030

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 15 mars 2022 à 18h15..... Amphithéâtre ou salle : Jouvét

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : Hermann

Prénom : Emmanuel.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 14/02/2022

Signature :

Avis du président du jury

Nom : Goffard.....

Prénom : Anne.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 14/02/2022

Signature :

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 25/02/2022

Le Doyen

D. ALLORGE

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : Brenek
Prénom : Marion

Titre de la thèse : **Bronchiolite du nourrisson, évolution vers l'asthme**

Mots-clés :

Bronchiolite du nourrisson, Asthme, Santé Publique, Consensus, Recommandations, Physiopathologie, Epidémiologie, Virologie, VRS, Facteurs de risque, Système immunitaire, Traitement, Prévention, Rôle du pharmacien, Conseils à l'officine

Résumé : Chaque année, l'épidémie de bronchiolite touche 30% des nourrissons et conduit à une augmentation des passages aux urgences et des hospitalisations, simultanément aux épidémies de gastro-entérite et de grippe.

L'impact économique et médical retentissant fait de cette affection respiratoire virale un enjeu de Santé Publique. En effet, outre l'engorgement des services d'urgence et de pédiatrie, le risque de développement d'asthme chez l'enfant est reconnu. Celui-ci est notamment lié à une prédisposition génétique, une réponse immunitaire innée avec une polarisation Th2 et des facteurs de risque environnementaux tel que le tabagisme passif. Les mécanismes immunitaires incriminés permettent de comprendre comment le Virus Respiratoire Syncytial (premier agent viral responsable de la bronchiolite) est capable de favoriser la polarisation des lymphocytes T helper vers la voie Th2. Ainsi, la prévention de la bronchiolite est primordiale à court et à long terme. Elle passe par les gestes barrière et la désobstruction rhinopharyngée. Le pharmacien d'officine joue donc un rôle central dans cette prévention en tant que professionnel de santé accessible. La dispensation de conseils et la sensibilisation des parents et de l'entourage en période d'épidémie sont des éléments clé des campagnes de Santé Publique.

Membres du jury :

Président :

Pr Anne Goffard, Professeur des Universités, Université de Lille

Assesseur(s) :

Dr Emmanuel Hermann, Maître de Conférences, Université de Lille
Dr Julie Demaret, Assistant Hospitalo-universitaire, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) :

Dr Emilie Matton, Docteur en pharmacie, Pharmacie d'officine