



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Bien évaluer l'épidémie à VRS

D'après la communication de Jacques Brouard^(a), Astrid Vabret^(b), François Freymuth^(b)

^(a) Service de Pédiatrie, CHRU de Caen, avenue Clémenceau, 14033 Caen, France

^(b) Laboratoire de Virologie, CHRU de Caen, avenue Clémenceau, 14033 Caen, France

La bronchiolite à virus respiratoire syncytial est une entité clinique et virologique bien connue des pédiatres, confrontés chaque année dans leur pratique quotidienne aux épidémies hivernales, et à leurs conséquences largement médiatisées pour le fonctionnement des urgences pédiatriques, la gestion des lits d'hospitalisation, la surcharge des unités de soins intensifs. Paradoxalement, alors que le diagnostic de bronchiolite paraît simple, l'étude épidémiologique de l'affection ne va pas sans difficultés.

Qu'est-ce qu'une bronchiolite ? Il n'existe pas de définition à la fois précise et applicable en pratique, de sorte que les définitions proposées dans la littérature sont extrêmement diverses. Lors de la conférence de consensus des pédiatres français réunie en septembre 2000 [1], la définition suivante a été retenue : « La bronchiolite aiguë est une infection virale respiratoire épidémique saisonnière du nourrisson » ... « elle-même se manifeste par une dyspnée avec polypnée à prédominance expiratoire, variable dans son intensité » ... « l'auscultation est dominée par les crépitations, etc. et/ou les sous-crépitations... surtout chez le jeune nourrisson. Les râles bronchiques et les sibilants apparaissent rapidement ». Pour leurs travaux, les experts ont de plus choisi de limiter la définition « à la tranche d'âge de 1 mois à 2 ans et au premier épisode d'une infection. » Pour d'autres auteurs, la définition de la population-cible est différente, limitée au nouveau-né ou au nourrisson de moins de 6 mois. Il est clair que les données épidémiologiques dépendent étroitement de cette définition. La notion d'une étiologie virale apparaît aussi dans l'énoncé des experts français. Peut-on se contenter d'une présomption d'étiologie virale, fondée sur la description clinique, sur la survenue dans les jours qui précèdent d'une rhinite ou d'une rhinopharyngite ? L'expérience montre que le virus en cause n'est pas toujours recherché. Le virus respiratoire syncytial (VRS), principale

étiologie de ces bronchiolites aiguës, est parfois seul recherché, ce qui peut laisser planer un doute de la possibilité d'une coinfection par d'autres virus. La rigueur du diagnostic virologique peut aller jusqu'à la mesure de la charge virale, voire la détermination du génotype viral. Lorsqu'un prélèvement virologique est réalisé, le délai entre ce prélèvement et les premiers symptômes est variable, ce qui peut influencer sur les résultats. Toutes ces raisons rendent compte de la difficulté et de la possible variabilité des résultats épidémiologiques. Les données épidémiologiques et cliniques doivent être analysées en tenant compte de la population cible, celle-ci peut être prise en charge par la médecine ambulatoire (praticiens généralistes ou pédiatres), par le secteur hospitalier (en externe ou en hospitalisation). Il existe un contingent, par définition non chiffrable, de cas qui échappent complètement à la surveillance car ils ne font l'objet d'aucune prise en charge par une structure de soins : soit du fait de leur bénignité et d'une guérison spontanée, soit pour des raisons socio-familiales rendant compte d'un moindre recours aux soins. La majorité des études publiées font référence aux nourrissons hospitalisés, ce qui se justifie à la fois par la gravité et par l'importance des conséquences en termes de coût et d'organisation des soins. Mais cette fraction est extrêmement minoritaire et peu représentative du profil habituel de la maladie. La plupart des auteurs s'accordent à estimer à 3 % environ la proportion des bronchiolites nécessitant une hospitalisation.

La bronchiolite à VRS résulte de l'interaction de trois acteurs :

- 1) l'agent pathogène viral,
- 2) l'hôte de sensibilité particulière du fait :
 - de son jeune âge,
 - du sexe,
 - d'une anatomie particulière des voies respiratoires,

Correspondance.

Adresse e-mail : brouard-j@chu-caen.fr

- de son immaturité respiratoire et immunitaire
 - des risques particuliers du fait des antécédents (prématurité, cardiopathie congénitale) et enfin
- 3) l'environnement avec :
- la saison hivernale pour l'agent pathogène,
 - les allergènes,
 - le tabagisme passif et celui *in-utero*,
 - les conditions de vie qui favorisent la répétition des transmissions interhumaines virales et bactériennes.

La diversité de ces interactions rend compte de la diversité du tableau clinique et du profil épidémiologique.

Les épidémies hivernales du VRS [2-8] touchent surtout les enfants de moins de 2 ans. Avec les réserves qui s'imposent pour les raisons évoquées plus haut, on estime à environ 500 000 le nombre annuel de cas de bronchiolite du nourrisson en France [2-5]. Le VRS est en cause dans plus des deux tiers des cas nécessitant une hospitalisation. Il est également impliqué dans 5 % à 40 % des pneumonies du jeune enfant et 10 % à 30 % des bronchites de l'enfant. Il représente par conséquent un sérieux problème de santé publique. De plus, il existe une tendance indiscutable à l'augmentation du nombre de cas, estimée à 9 % par an entre 1992 et 2000. Cette augmentation s'explique plus vraisemblablement par les conditions de vie des nourrissons que par une modification du comportement de l'agent pathogène lui-même ou de sa virulence. Les nourrissons sont en effet de plus en plus exposés au VRS du fait de la fréquentation précoce de collectivités d'enfants et de lieux publics, en particulier les centres commerciaux ou les transports en commun.

Dans la région parisienne, le réseau ERBUS (*Épidémiologie et Recueil des Bronchiolites en Urgence pour Surveillance*), mis en place en 1992 et étendu à l'ensemble de l'Île-de-France après l'épidémie de 1997 [3,9], retrouve que le nombre de consultations a augmenté entre l'hiver 1992-1993 et l'hiver 1996-1997 respectivement de 119 % et le nombre d'hospitalisations de 69 %.

En Basse-Normandie, le réseau Virologie-Caen procède depuis plus de 20 ans à une surveillance épidémiologique. La confrontation des données recueillies pendant 4 hivers à 10 ans d'intervalle (période 1993-1996 comparée à 1983-1986) montre que le taux d'hospitalisation pour bronchiolite a augmenté de 68 %, et le nombre total de cas de 220 %. Celui des bronchiolites à VRS a augmenté de 159 % [10].

L'accroissement du nombre de bronchiolites hivernales n'est pas propre à la France : il est signalé dans la plupart des pays industrialisés [11]. Aux États-Unis, une grande enquête a été menée sur une période de 17 ans, portant sur 1,65 million d'hospitalisations pour bronchiolite avant l'âge de 5 ans, dont 81 % avant 1 an et 57 % avant 6 mois [12]. Parmi les enfants de moins d'un an, le taux annuel d'hospitalisation pour bronchiolite est passé de 12,9‰ en 1980 à 31,2‰ en 1996. Ces données épidémiologiques ont fait l'objet d'une actualisation pour la période 1997-2000 [13]. Il a été recensé au cours de cette période aux États-Unis plus de 700 000 consultations aux urgences pour une infection respiratoire basse du nourrisson durant la saison hivernale, dont 29 % ont débouché sur une

hospitalisation. Le nombre de bronchiolites à VRS ayant conduit à une hospitalisation chez les nourrissons de moins d'un an a été supérieur à 300 000, auxquels s'ajoutent près de 250 000 cas de bronchiolites d'étiologie indéterminée. Les enfants de moins de 6 mois représentaient 76 % des hospitalisations pour bronchiolites à VRS. La bronchiolite à VRS est restée la première cause d'hospitalisation du nourrisson tout au long de la période d'étude.

1. Aspects particuliers des épidémies hivernales du VRS

La bronchiolite du nourrisson n'est pas la seule manifestation de l'infection par le VRS. Il faut rappeler ici le rôle majeur joué par les infections virales saisonnières, notamment à VRS, dans la mort subite du nourrisson [14]. La recrudescence hivernale des décès de nourrissons par mort subite est le reflet de cette réalité. On peut en rapprocher les décès attribués à des bronchiolites observés en dehors de l'hôpital, rapportés à des atteintes respiratoires sévères et brutales, avant toute possibilité d'intervention médicale. Ils sont l'apanage des nouveau-nés et des très jeunes nourrissons.

Au cours de la période épidémique, l'infection par le VRS pose aussi dans les services d'urgence et les services de pédiatrie le problème de la transmission nosocomiale : on estime à 5 % le nombre de nourrissons hospitalisés pour une autre cause et qui contractent au cours de leur séjour une infection nosocomiale à VRS. En dehors de l'hôpital, il est très difficile, voire impossible d'enrayer la progression de l'épidémie, car la diffusion du VRS dans la population est très large : on estime que près de la moitié des familles peuvent être touchées lors du pic épidémique et, à l'intérieur d'un même foyer, en moyenne près de la moitié de ses membres.

Le poids de l'épidémie du VRS sur le système de soins est encore aggravé par la coïncidence ou quasi-coïncidence, dans notre pays, entre le pic hivernal des bronchiolites à VRS et l'épidémie des gastro-entérites à rotavirus [2-5].

Le profil saisonnier de l'épidémie est extrêmement stéréotypé, mais connaît des variations d'un pays à l'autre, même à l'intérieur de l'Europe occidentale. Il existe un léger décalage entre le pic épidémique observé en France et celui de nos voisins. Il est remarquable d'observer qu'à l'intérieur d'un même pays, le pic annuel est toujours situé dans le même mois de l'année, à de rares variations près (Fig. 1). En France, l'épidémie commence généralement à la mi-octobre pour atteindre un pic en décembre et disparaître à la fin de l'hiver. L'hiver 2005-2006 a cependant été marqué par un pic plus précoce et une recrudescence inhabituelle de l'épidémie à la fin du mois de janvier [9].

L'épidémiologie virale des bronchiolites hivernales est connue avec précision dans la région de Caen grâce au système de surveillance mis en place par le laboratoire de virologie (Fig. 2). Il permet de distinguer l'épidémie du VRS des autres virus responsables d'infections respiratoi-

res basses (influenza, para influenza, rhinovirus, adénovirus). Le pic de l'épidémie à VRS est remarquable par sa constance, sa précocité au cours de la saison et son importance. L'épidémie débute parfois dès la fin du mois de septembre (cas de l'hiver 2002-2003) : il importe de la repérer assez tôt pour mettre en place à temps la prophylaxie. Le pic grippal est généralement plus tardif et plus variable dans son intensité, mais coïncide parfois avec celui du VRS.

Les résultats de la mesure de l'épidémie dépendent bien sûr des outils virologiques utilisés, de leur sensibilité et de leur spécificité. Dans le laboratoire de virologie de Caen, nous avons comparé les résultats obtenus avec la même méthode à 20 ans d'intervalle pour le VRS, les rhinovirus, les entérovirus, les virus influenza A et B, les adénovirus, les virus para influenza 1, 2, et 3 (Fig. 2). L'étude porte sur quelque 7 000 prélèvements entre décembre 1980 et décembre 1990 et plus de 3000 entre juillet 2000 et août 2003. Il existe une remarquable stabilité des résultats au cours de cette très longue période. En particulier, le pourcentage de prélèvements positifs est resté voisin de 35 %. Ces résultats plaident en faveur de la modification des modes de vie plutôt que d'une variation du profil des agents pathogènes pour rendre compte de l'augmentation d'incidence des bronchiolites révélée par les études épidémiologiques. La diminution de l'incidence des bronchiolites observées en France au cours de l'hiver 1995, contemporaine d'un vaste mouvement de grève des transports publics franciliens, vient conforter cette hypothèse [15].

2. Apport des techniques moléculaires au diagnostic de l'infection à VRS et à l'épidémiologie

L'introduction des méthodes moléculaires d'identification des virus par PCR et RT-PCR a considérablement augmenté la sensibilité des recherches [16-19]. Alors que les deux tiers environ des prélèvements restent négatifs avec les techniques conventionnelles d'immunofluorescence et d'isolement en culture, le taux de négativité est parfois inférieur à 10 % avec les outils moléculaires. Le gain de sensibilité est particulièrement important pour les rhinovirus, qui ne représentaient que 9 % des prélèvements positifs au cours de la décennie 1990, contre 31,7 % en 2003-2004, ces chiffres sont cependant à interpréter avec le recul imposé par des méthodologies et des motifs de prélèvements non identiques entre ces deux périodes éloignées. De plus, les virus émergents tels que les métapneumovirus et les coronavirus, inconnus auparavant, peuvent être identifiés grâce aux outils moléculaires et doivent être surveillés de près afin de repérer un virus réellement émergent.

Les techniques moléculaires ont aussi sur les techniques conventionnelles la supériorité de permettre une quantification plus aisée de la charge virale, et non une simple réponse qualitative en tout ou rien. Notre laboratoire de virologie a développé à Caen une technique de quantification, par RT-PCR en temps réel, de la charge virale du VRS [20]. Une corrélation entre l'importance de la charge virale et la gravité clinique a été recherchée chez 36 nourrissons infectés par le VRS, la charge virale étant mesurée à la fois en valeur absolue et en valeur pondérée par rapport à un gène dit « de

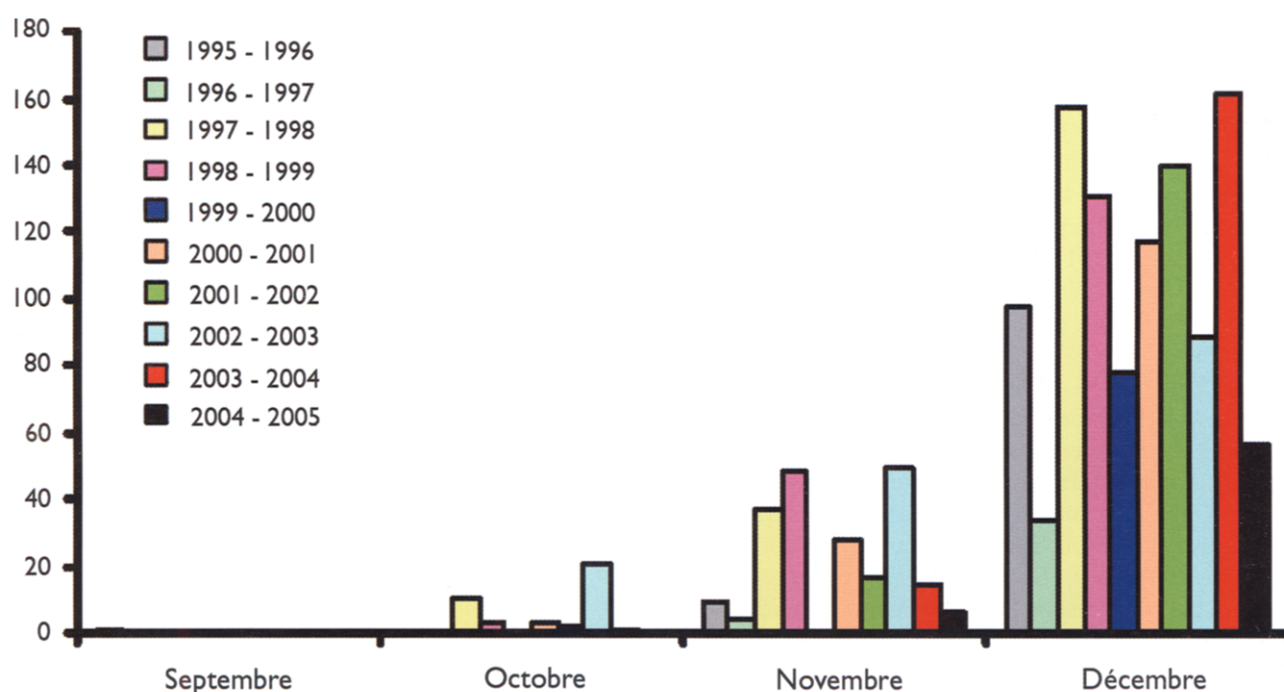


Fig. 1. Apparition des épidémies hivernales à virus respiratoire syncytial au CHU de Caen (Professeur François Freymuth : Cours de Virologie Systématique, Institut Pasteur 2006).

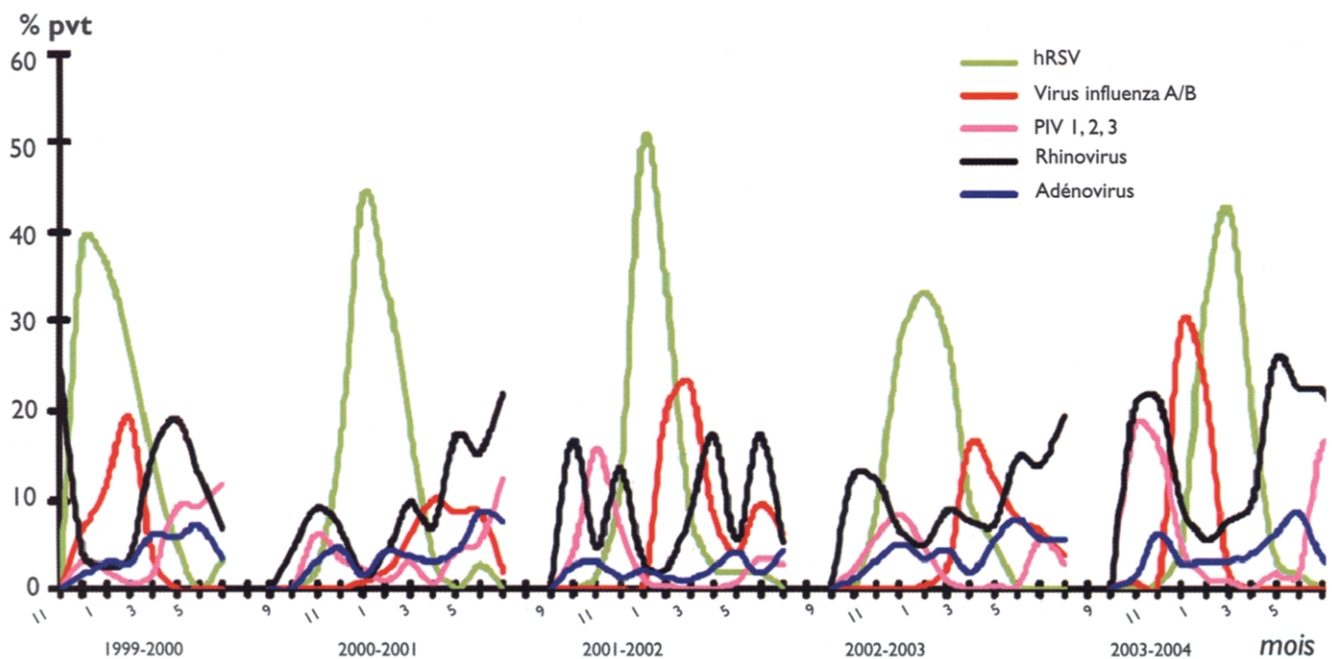


Fig. 2. Épidémies hivernales d'infections respiratoires virales au CHU de Caen (Professeur François Freymuth : Cours de Virologie Systématique, Institut Pasteur 2006).

ménage », GAPDH, pour tenir compte de la dilution des prélèvements respiratoires. Le nombre de copies d'ARN du VRS était plus élevé dans les formes sévères ($p = 0,055$) mais la différence perdait de sa signification si ce nombre était rapporté au nombre de copies du gène GAPDH. Il est possible que l'absence de significativité soit liée à la faiblesse des effectifs.

Selon une autre étude, portant sur 141 enfants de moins de 2 ans hospitalisés pour une bronchiolite à VRS, il existe bien une corrélation directe entre l'importance de la charge virale et la gravité de la bronchiolite. Toute augmentation de 1 log de charge virale se solderait par un allongement de 0,8 jour de la durée d'hospitalisation ($p = 0,0049$). Les autres facteurs associés de façon significative et indépendante à la gravité clinique, dans l'analyse multifactorielle, sont l'âge et le poids à l'admission [21].

2.1. Facteurs de risque de morbidité et de mortalité des bronchiolites à VRS

Les facteurs de risque de bronchiolite grave et de décès sont bien établis et concordent dans toutes les études [3, 4-6]. Le risque de morbidité et de mortalité à court terme est d'autant plus élevé que l'enfant est né prématurément, qu'il est atteint de dysplasie broncho-pulmonaire ou d'une affection respiratoire chronique, d'une cardiopathie congénitale, d'une maladie génétique ou d'un déficit immunitaire.

2.2. Influence de la prophylaxie sur le taux d'hospitalisation pour bronchiolite à VRS en Bourgogne

Les études épidémiologiques qui ont été évoquées ci-dessus ont souligné, s'il en était besoin, l'impact majeur de la bronchiolite hivernale à VRS sur le taux d'hospitalisation de l'enfant de moins de deux ans et sa gravité chez l'enfant présentant des facteurs de risque. Or les pédiatres disposent désormais d'une possibilité de prophylaxie ciblée chez les enfants à haut risque, grâce au palivizumab. L'efficacité de la prophylaxie par le palivizumab chez l'enfant prématuré à haut risque a été démontrée dans le cadre strict de la recherche clinique grâce à une grande étude randomisée avec groupe témoin sous placebo. Il était important de confirmer ces résultats dans la pratique courante, ce que les anglosaxons désignent par « efficacité ». Le réseau de périnatalité de la région Bourgogne a ainsi mis en place une étude observationnelle de la bronchiolite à VRS afin de mesurer l'impact de la prophylaxie dans la population des prématurés âgés de moins de six mois avec dysplasie broncho-pulmonaire. L'étude a impliqué 12 hôpitaux et porte sur l'ensemble des hospitalisations d'enfants au cours de trois hivers successifs. Une cohorte de 377 enfants nés avant l'avènement du palivizumab — hiver 1999-2000 — a été comparée à deux cohortes consécutives — 310 pour l'hiver 2000-2001 et 328 pour l'hiver 2001-2002 — pour lesquels la prophylaxie par le palivizumab était disponible [22]. Parmi les nourrissons prématurés souffrant de dysplasie broncho-pulmonaire et âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, le taux d'hospitalisation pour bronchiolite sévère à VRS a été de 12/26 (46 %) au cours de la

première période, contre 2/17 (12 %) et 1/26 (4 %) au cours des deux saisons hivernales avec prophylaxie ($p < 0,01$).

3. De la bronchiolite à l'asthme

À plus long terme, la bronchiolite à VRS peut avoir des conséquences respiratoires durables, susceptibles de toucher aussi l'enfant sans facteur de risque de gravité initiale [23-25]. La bronchiolite à VRS est reconnue par de nombreux auteurs comme pouvant faire le lit du développement ultérieur d'une maladie asthmatique, même si ce lien fait encore l'objet de discussions. Il existe pour étayer cette relation de cause à effet des arguments épidémiologiques solides [26-37]. Les études prospectives ou rétrospectives donnent des résultats remarquablement concordants (Fig. 3), montrant que le pourcentage d'enfants « siffleurs » à distance d'une bronchiolite diminue lentement avec le temps, sans jamais s'annuler. Une étude récente a même montré une proportion significativement plus élevée d'asthme et d'allergie chez des adolescents de 13 ans avec antécédent de bronchiolite sévère à VRS nécessitant une hospitalisation [31-32].

4. Système de prévision de l'épidémie en France

La surveillance de la bronchiolite repose en France sur divers systèmes complémentaires, entre lesquels se sont établis des partenariats.

4.1. GROG

Constitués en 1984 pour la surveillance de l'épidémie grippale, les Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe (GROG) ont peu à peu étendu leur surveillance à d'autres

maladies virales, dont les bronchiolites du nourrisson. Leur activité est centrée sur la pratique de ville. Ils comportent au total 75 pédiatres et 571 omnipraticiens répartis sur l'ensemble du territoire, qui recensent le nombre de VRS isolés ainsi que le nombre de consultations en pratique de ville pour bronchiolite chez des enfants de moins de deux ans. Des statistiques régionales sont produites et additionnées pour donner l'image d'ensemble de l'épidémie (Fig. 2). Des informations, des recommandations, des communiqués de presse sont mis à la disposition de tous les acteurs de santé et du grand public sur le site <http://www.grog.org>.

4.2. ERBUS-Paris

Le réseau ERBUS a recensé au cours de l'hiver 2003-2004 6 607 consultations aux urgences pour bronchiolite, dont 1810 pour des enfants de moins de 3 mois, suivies de 2 239 hospitalisations (1 175 enfants de moins de 3 mois) et 29 admissions en réanimation.

4.3. Institut de Veille Sanitaire (InVS)

Prenant le relais du système de surveillance institué par l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, l'Institut de Veille Sanitaire a organisé depuis juillet 2004 un recueil prospectif d'informations à partir des services d'urgences, afin de permettre une meilleure évaluation de l'ampleur des épidémies et une régulation optimale de la mobilisation des services de soins. Trente-quatre établissements hospitaliers participent à ce système de surveillance. Selon les données de l'Institut de Veille Sanitaire recueillies entre le 1^{er} octobre 2005 et le 30 janvier 2006, 30 % des cas de bronchiolite ont été observés chez des nourrissons de moins de 3 mois et 58 % de moins de 6 mois ; 90 % des nouveau-nés (< 1 mois) et 73 % des nourrissons de 1 à 2 mois ont été hospitalisés.

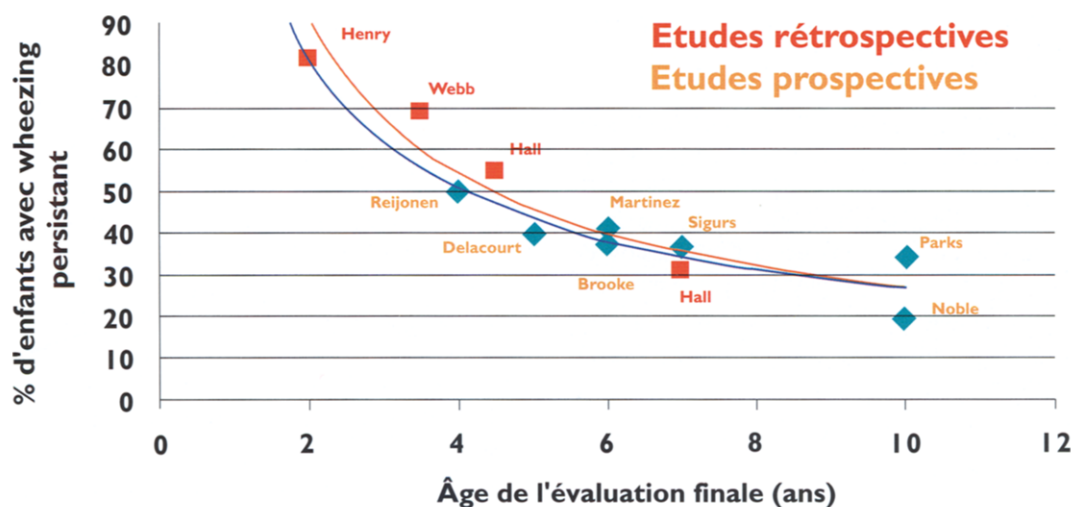


Fig. 3. De la bronchiolite à l'asthme : études épidémiologiques.

4.4. Initiatives locales ou privées

En dehors de ces structures soutenues par les pouvoirs publics, des initiatives locales méritent d'être mentionnées. Par exemple, le Réseau bronchiolite Île-de-France, qui dispose lui aussi d'un site internet et propose aux médecins et au grand public des informations, des recommandations, un carnet d'adresses. Des réseaux existent dans d'autres régions, parfois fédérés en association nationale, telle l'Association des réseaux bronchiolites. De nombreuses ressources sont disponibles sur Internet et proposent des enquêtes, des forums de discussion, des consultations d'experts, des cas cliniques...

Ces réseaux permettent, à des degrés et des niveaux de responsabilité divers, d'optimiser la qualité des soins, d'organiser l'indispensable complémentarité entre la ville et l'hôpital, entre les médecins et les kinésithérapeutes, et de contribuer à diminuer le recours aux urgences hospitalières et le risque de crise sanitaire liée à l'engorgement des urgences et à la pénurie saisonnière de lits hospitaliers pédiatriques. La diminution du recours aux urgences hospitalières est hautement souhaitable non seulement en termes de gestion des ressources et d'optimisation du parcours de soins, mais aussi en termes de développement de l'épidémie elle-même, car on connaît la part prise dans cette épidémie par la transmission nosocomiale, notamment dans les services d'accueil des urgences.

5. Organisation des mesures préventives

Elle doit tenir compte des faits nouveaux mis en évidence par les études épidémiologiques. La mobilisation doit être engagée dès l'apparition de l'épidémie, qui peut être précoce, au début de l'automne. Elle doit être forte, car les taux d'attaque épidémiques sont de plus importants et la sévérité des cas observés va croissant. Les mesures générales d'éducation sanitaire doivent être rappelées sans relâche et appliquées avec fermeté, qu'il s'agisse des recommandations de limitation de l'exposition à la contagion domicile des familles, de l'interdiction des visites d'enfants dans les maternités et les services de pédiatrie, de la prévention des transmissions dans les lieux de soins, les cabinets médicaux, les services hospitaliers, les collectivités d'enfants. Enfin, pour les enfants à haut risque d'infection sévère à VRS définis par les termes de l'autorisation de mise sur le marché et la stratégie thérapeutique de l'avis de la Commission de Transparence du 13.10.2004, la prophylaxie par le palivizumab doit être mise en place précocement et maintenue tout au long de la période épidémique, car il n'existe à ce jour aucune possibilité de vaccination.

Références

- [1] Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. 21 septembre 2000, Salle Louis-Armand, Cité des Sciences et de l'Industrie de la Villette, Paris. ANAES, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé ; URML, Union régionale des médecins libéraux. *Thérapie* 2001;56:175-85.
- [2] Grimprel E. Épidémiologie de la bronchiolite en France. *Arch Pediatr* 2001;8 suppl. 1:83-92.
- [3] Thélot B, Benichou JJ, Chéron G, Chevallier B et al. Surveillance épidémiologique hospitalière de la bronchiolite du nourrisson par le réseau ERBUS. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 1998;46:277-88.
- [4] Freymuth F. Virus respiratoire syncytial et virus para-influenza humains : épidémiologie. *Traité de Pédiatrie, Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, Paris. 2003;4-285-A-05.
- [5] Freymuth F. Infections à virus respiratoire syncytial et virus para-influenza : prévention et traitement. *Traité de Pédiatrie, Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, Paris. 2003;4-285-A-30.
- [6] Feltes TF. The impact of infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2005;15:239-40.
- [7] Meert K, Heidemann S, Lieh-Lai M, Samaik AP. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections in healthy versus previously compromised host. *Pediatr Pulmonol* 1989;7:167-70.
- [8] Dutau G. *Pneumologie de l'enfant*. Arnette Ed., Paris, 2003.
- [9] Institut de Veille Sanitaire. Situation épidémiologique de la bronchiolite en France. Point au 2 février 2006, <http://www.invs.sante.fr/surveillance/bronchiolite/situation.htm>
- [10] Freymuth F, Vabret A, Brouard J et al. Histoire naturelle de l'infection humaine à VRS. *J Pediatr Puericult* 1999;12:217-24.
- [11] Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respir Med* 2002;96 (suppl B):S1-S7.
- [12] Shay DK, Holman RC, Newman RD et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1986. *JAMA* 1999;282:1440-6.
- [13] Leader S, Kohlhasse K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2003;143 (5Suppl):S127-32.
- [14] Samuels M. Viruses and sudden infant death. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:178-83.
- [15] Thélot B, Bourrillon A. Coincidence of public transport strike with bronchiolitis epidemic. *Lancet* 1996;348:1743-4.
- [16] Eugene-Ruellan G, Freymuth F, Bahloul C et al. Detection of respiratory syncytial virus A and B and parainfluenzavirus 3 sequences in respiratory tracts of infants by a single PCR with primers targeted to the L-polymerase gene and differential hybridization. *J Clin Microbiol* 1998;36:796-801.
- [17] Freymuth F, Vabret A, Galateau-Salle F et al. Detection of respiratory syncytial virus, parainfluenzavirus 3, adenovirus and rhinovirus sequences in respiratory tract of infants by polymerase chain reaction and hybridization. *Clin Diagn Virol* 1997;8:31-40.
- [18] Freymuth F, Eugene G, Vabret A et al. Detection of respiratory syncytial virus by reverse transcription-PCR and hybridization with a DNA enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1995;33:3352-5. Erratum in : *J Clin Microbiol* 1996;34:1601.
- [19] Bellau-Pujol S, Vabret A, Legrand L et al. Development of three multiplex RT-PCR assays for the detection of 12 respiratory RNA viruses. *J Virol Methods* 2005;126:53-63.
- [20] Gueudin M, Vabret A, Petitjean J et al. Quantitation of respiratory syncytial virus RNA in nasal aspirates of children by real-time RT-PCR assay. *J Virol Methods* 2003;109:39-45.
- [21] DeVincenzo JP, El Saleeby cm, Bush AJ. Respiratory syncytial virus load predicts disease severity in previously healthy infants. *J Infect Dis* 2005;191:1861-8.

- [22] Grimaldi M, Gouyon B, Michaut F, Huet F, Gouyon JB. Burgundy Perinatal Network. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis : epidemiologic variations associated with the initiation of palivizumab in severely premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1081-5.
- [23] Dutau G, Micheau P, Rittié JL et al. Relations bronchiolite à virus respiratoire syncytial et asthme. *Arch Pédiatr* 2000;7 suppl 3:536-43.
- [24] Delacourt C. De la bronchiolite à l'asthme. *Arch Pédiatr* 2002;9 Suppl 3:372s-376s.
- [25] Sigurs N. Does bronchiolitis caused by RSV predispose to atopic asthma ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:573-5.
- [26] Noble V, Murray M, Webb MS et al. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1997;76:315-319
- [27] Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S et al. Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze:a four-year prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164 (8Pt 1):1382-6.
- [28] Park ES, Golding J, Carswell F, Stewart-Brown S. Preschool wheezing and prognosis at 10. *Arch Dis Child* 1986; 61:642-646
- [29] Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjanen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 2000;106:1406-12.
- [30] Brooke AM, Lambert PC, Burton PR et al. The natural history of respiratory symptoms in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1872-1878
- [31] 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* 2000;161:1501-1507
- [32] Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:137-41.
- [33] Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-138
- [34] Webb MS, Henry RL, Milner AD et al. Continuing respiratory problems three and a half years after acute viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1985;60:1064-7.
- [35] Henry RL, Hodges IG, Milner AD, Stokes GM. Respiratory problems 2 years after acute bronchiolitis in infancy. *Arch Dis Child* 1983;58:713-6.
- [36] Hall CB, Hall WJ, Gala CL et al. Long-term prospective study in children after respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1984;105:358-64.
- [37] Young S, O'Keeffe PT, Arnott J, Landau LI. Lung function, airway responsiveness, and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995;72:16-24.