

Infections respiratoires aiguës virales des voies aériennes inférieures

J. Brouard, A. Flammang, L. Tran, J. Dina, A. Vabret

*Les infections respiratoires aiguës virales des voies aériennes inférieures représentent chez l'enfant de moins de 5 ans une part très importante de la morbidité observée en pratique communautaire et hospitalière. Les classifications conventionnelles définissent des entités cliniques telles que bronchite, bronchiolite, pneumopathie ; cependant l'évaluation de la gravité du processus reste celle qui oriente le mieux l'action et la rapidité de la prise en charge. La causalité de l'agent microbien isolé, virus ou bactérie, est parfois difficile à affirmer. Le développement des techniques détectant les antigènes microbiens ou la recherche de matériel génétique par la biologie moléculaire a permis d'améliorer cette identification. L'inclusion dans les programmes d'immunisation des vaccins conjugués, contre les pneumocoques et contre l'*Haemophilus influenzae* type b, a modifié l'épidémiologie microbienne en diminuant la prévalence de ces bactéries dans les atteintes infectieuses respiratoires, la prédominance virale est devenue la règle. Bien que l'origine virale soit la plus fréquente, la stratégie actuelle pour diminuer la morbidité, voire la mortalité, des pneumopathies reste fondée sur une antibiothérapie initiale probabiliste incluant le pneumocoque. Une proportion importante de séquelles respiratoires de l'adulte peut être attribuée aux agressions pulmonaires survenues durant l'enfance.*

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Infections respiratoires ; Pneumonie ; Bronchiolite ; Bronchite ; Bactérie ; Virus ; Enfant

Plan

■ Introduction	1
■ Le diagnostic	1
■ Séquelles graves des infections aiguës virales des voies aériennes inférieures	2
Les bronchiolites oblitérantes post-infectieuses (BOPI)	2
Diminution de la fonction respiratoire	4
Atélectasies séquellaires	4
Dilatations des bronches (DDB)	4
Liens entre infections virales respiratoires et asthme	5
■ Virus à tropisme respiratoire	5
Paramyxoviridae	5
Orthomyxoviridae	5
Picornaviridae	6
Coronaviridae	6
Adenoviridae	6
Herpesviridae	6
Parvoviridae	7
■ Prise en charge des infections respiratoires aiguës virales des voies aériennes inférieures	7
Bronchiolite aiguë du nourrisson	7
Pneumopathies communautaires	7
Vers un traitement étiologique ?	7
■ Conclusion	8
■ Épidémiologie	8
Infections respiratoires aiguës	8
Pneumopathies	9
Bronchiolites	9
Situation particulière de l'immunodépression	10

■ Introduction

Les infections respiratoires aiguës virales des voies aériennes inférieures représentent chez l'enfant de moins de 5 ans une part très importante de la morbidité observée en pratique communautaire et hospitalière. La causalité de l'agent microbien isolé, virus ou bactérie, est parfois difficile à affirmer. L'inclusion dans les programmes d'immunisation des vaccins conjugués, contre les pneumocoques et contre l'*Haemophilus influenzae* type b, a modifié l'épidémiologie en diminuant la prévalence de ces bactéries dans les atteintes infectieuses respiratoires, la prédominance virale est devenue la règle. La prise en compte des virus lors de pathologie respiratoire saisonnière date de 1933 par la découverte du virus influenza A (VI), mais l'étape marquante du diagnostic des infections respiratoires est l'arrivée, dans les années 1970, des techniques de diagnostic rapide par la détection en immunofluorescence du virus respiratoire syncytial (RSV) dans les sécrétions respiratoires des enfants atteints de bronchiolite [1]. Outre le RSV et le VI, d'autres virus respiratoires importants ont été découverts ces 30 dernières années dont les virus para-influenza (VPI), les entéro-rhinovirus (E/RV), les adénovirus (ADV). On se trouve aujourd'hui à une période charnière où les méthodes virologiques traditionnelles, comme la culture virale, sont réservées à certains laboratoires spécialisés tandis que les techniques moléculaires (*polymerase chain reaction*, PCR) se sont diffusées grâce à leur automatisation.

■ Le diagnostic

L'infection respiratoire des voies aériennes inférieures est définie par une atteinte clinique, anatomique et histopathologique.

Elle est déterminée par l'existence d'anomalies auscultatoires (sous-crépitations, ronchi, sibilants...), conséquences d'une atteinte sous-glottique, associées à une sémiologie radiologique variable selon l'atteinte anatomique et l'étiologie infectieuse. La clinique ne permet pas généralement de différencier chez l'enfant une origine bactérienne ou virale. La radiographie thoracique confirmera l'atteinte parenchymateuse donc le diagnostic de pneumopathie sans image spécifique de l'étiologie microbienne. La réalisation d'examen complémentaires biologiques n'est pas indispensable en première intention même si différencier bactéries et virus aurait des implications sur la prise en charge. Malgré de grands progrès microbiologiques, l'identification du germe causal est souvent en défaut [2]. De même, les marqueurs biologiques (numération formule sanguine, *C-reactive protein*, procalcitonine) présentent une grande variabilité de leur valeur seuil suivant les équipes, leur pouvoir discriminant est faible individuellement même si typiquement ceux-ci sont plus souvent augmentés en présence d'une bactérie. Il n'existe pas d'algorithme décisionnel les intégrant à la sémiologie clinique d'où une utilisation très fréquente des antibiotiques dans la crainte d'une infection à pneumocoque malgré une étiologie virale largement prédominante chez l'enfant. Intuitivement une atteinte bactérienne devrait répondre favorablement à une antibiothérapie adaptée, ce qui la différencierait d'une atteinte virale. Une étude portant sur des enfants admis pour pneumonie aiguë communautaire révèle que la durée médiane de la fièvre après traitement antibiotique est de 14 heures : aucune différence n'a été relevée entre une pneumopathie bactérienne de celle virale [3].

Les virus à tropisme respiratoire se répliquent initialement au niveau du nez et du pharynx avant d'infecter de proche en proche les voies aériennes basses. La cible des virus est représentée par les cellules ciliées distribuées tout au long de l'épithélium des voies respiratoires. En conséquence, même si l'atteinte clinique se situe au niveau des voies aériennes inférieures, l'infection est toujours présente au niveau du nez. L'atteinte de l'alvéole pulmonaire peut se faire par contiguïté mais elle n'est pas une localisation habituelle de l'infection par les virus respiratoires. Les germes se propagent à l'entourage par voie aérienne lors des éternuements ou de la toux, mais la contamination est également manportée. L'incubation est généralement courte, moins de trois jours, la durée de la contagiosité est longue chez l'enfant jusqu'à 15 jours après le début des symptômes, la charge virale est maximale dans les 48 premières heures et est plus importante que chez l'adulte. Les premières méthodes d'identification ont associé la culture virale sur lignée cellulaire, la détection d'antigènes viraux, la sérologie. Leur taux d'identification virale était souvent inférieur à 40 %. Des outils unitaires de détection antigénique rapide, simples à utiliser, sont disponibles pour le RSV et le VI. Ils sont utilisables tant en ville qu'à l'hôpital au plus près de la prise en charge clinique [4]. La recherche d'anticorps sériques (diagnostic sérologique) a peu d'intérêt dans la pratique clinique car elle exige à deux semaines d'écart l'étude de deux sérums, de plus l'interprétation peut être difficile chez le nourrisson en raison de la présence des anticorps maternels. Les études épidémiologiques rétrospectives peuvent néanmoins recourir à cette technique diagnostique. Les années 1990 ont vu le développement des techniques d'amplification moléculaires, initialement complexes et nécessitant des locaux spécifiques ainsi qu'un personnel qualifié, celles-ci sont maintenant réalisées en pratique courante car ayant bénéficié des développements dans d'autres domaines que les virus respiratoires. Elles sont plus sensibles, particulièrement vis-à-vis des E/RV, avec la réserve qu'une identification de matériel génétique viral ne signifie pas la présence d'un virus répliquatif. Ces techniques ont élargi le spectre d'identification virale dont les métagenavirus (hMPV), les coronavirus (HCoV), le bocavirus (HBoV), on évoque le chiffre de 200 virus génétiquement différents identifiables chez les enfants atteints d'une infection virale respiratoire aiguë haute ou basse. Ces outils de détection sont sécurisés, ce qui répond à l'émergence de virus dangereux à isoler au laboratoire, tels les coronavirus du SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) et du MERS (Middle East Respiratory Syndrome) ou les virus influenza aviaire dont le H5N1. En pratique clinique, les prélèvements respiratoires sont réalisés par aspiration nasopharyngée (avec ou sans lavage) ou par écouvillons floqués nasaux, ces der-

niers sont plus faciles à mettre en œuvre et d'une équivalence de sensibilité [5]. La qualité du prélèvement nasal conditionne l'efficacité diagnostique. Elle est liée à plusieurs facteurs : la précocité du prélèvement par rapport au début clinique est essentielle quel que soit le virus, plus les signes cliniques sont accentués plus le prélèvement est riche, la cellularité de l'échantillon doit être suffisante car la majorité des virus contenus dans le prélèvement restent associés aux cellules. En raison de la fragilité des virus enveloppés (RSV, VPI, VI, HCoV...), les prélèvements doivent être techniqués dans les deux heures ou transmis au laboratoire conservés au froid, l'échantillon peut être également congelé (-20 °C, idéalement -70 °C) permettant une recherche ultérieure par PCR. Il est également possible d'étudier la variation génétique des souches par le séquençage des produits d'amplification et de mesurer la charge virale dans les échantillons respiratoires.

La partie épidémiologique fait l'objet d'un traitement en [Annexe A](#), disponible sur la version en ligne de l'article.

■ Séquelles graves des infections aiguës virales des voies aériennes inférieures

À court terme, passée la période aiguë, les réadmissions après hospitalisations pour infections respiratoires basses sont connues mais de prévalence mal précisée. Une étude américaine sur 26 états à partir des bases de données de MEDICAID a étudié ces réhospitalisations à un mois de la sortie de ces enfants, le taux ajusté est de 5,2 % (interquartile 5,1-5,4), celui-ci variant significativement entre les hôpitaux, les facteurs de risque de réadmission ont été : un âge inférieur à 1 an, le sexe masculin, la présence d'une maladie chronique dont l'asthme [6]. La survenue de complications à moyen terme et long terme après une atteinte respiratoire virale aiguë est à craindre.

Les bronchiolites oblitérantes post-infectieuses (BOPI)

Les lésions cicatricielles bronchiques ou bronchiolaires sont à l'origine de conséquences respiratoires à long terme. Les bronchiolites oblitérantes restent rares, même si probablement elles sont sous-estimées, moins de 5 % des biopsies pulmonaires et 0,2 % des études autopsiques pédiatriques [7]. Elles demeurent cependant une complication redoutable de certaines agressions virales. Les bronchioles sont des structures non cartilagineuses situées entre les bronches et les espaces alvéolaires, elles sont recouvertes d'un épithélium cilié et de cellules de Clara. Elles se composent d'une bronchiole membraneuse avec une paroi continue et d'une bronchiole respiratoire à paroi discontinue. Elles sont entourées par l'interstitium péribronchiolaire et des muscles lisses. La BO postinfectieuse (BOPI), ou bronchiolite constrictive, est caractérisée par des phénomènes inflammatoires très importants et fibrosants des petites voies aériennes, le parenchyme pulmonaire adjacent est peu atteint, succédant à un épisode infectieux pulmonaire et conduisant à une destruction de son architecture remplacée par du tissu fibreux avec réduction progressive du calibre aérien. L'examen histopathologique permet de distinguer une bronchiolite oblitérante, maladie des voies aériennes avec syndrome obstructif, de la bronchiolite proliférative maladie des espaces aériens distaux, avec plutôt un syndrome restrictif et diminution de la DLCO, où existe une alvéolite (lymphocytose au LBA avec élévation des polynucléaires neutrophiles), l'atteinte bronchiolaire restant souvent mineure. Cette dernière correspond à la bronchiolite oblitérante avec pneumopathie en voie d'organisation (BOOP). La BOPI survenant chez des enfants préalablement sains a été principalement décrite dans plusieurs pays d'Amérique du sud et asiatiques, beaucoup plus rarement en Europe. La responsabilité de certains virus a été soulignée en particulier ADV, la gravité de quelques sérotypes adénoviraux a été évoquée (ADV3, ADV7h, ADV11 essentiellement trouvés en Amérique du sud ; ADV3, ADV7 également fréquemment identifiés dans les régions asiatiques) mais n'est probablement pas la

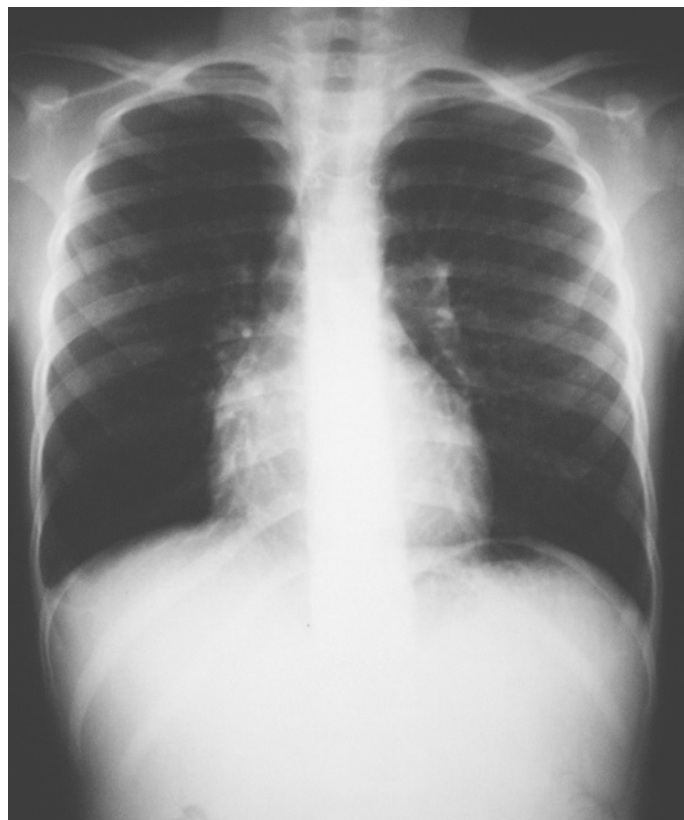


Figure 1. Enfant (5 ans) : radiographie thoracique un an après l'épisode respiratoire infectieux. Cliché en inspiration.

seule raison. La responsabilité d'autres virus a été soulignée en particulier : rougeole, influenza, para-influenza, RSV, varicelle [8].

Dans différentes séries pédiatriques de BOPI, le sexe masculin prédomine, plus de huit fois sur dix, ainsi que le jeune âge de l'atteinte adénovirale (< 6 mois) [9]. Cependant en analyse multivariée seules restent significatives la responsabilité adénovirale et la nécessité durant l'infection aiguë d'une ventilation assistée [10].

Le diagnostic doit être évoqué lorsque, chez un enfant préalablement sain, la symptomatologie respiratoire persiste au-delà de 4 à 6 semaines après l'épisode aigu (toux, encombrement, polypnée, distension thoracique, sous-crépitations/sibilants localisés ou diffus) ne répondant pas aux traitements d'emblée ou après une phase de rémission apparente. Ceci explique des délais au diagnostic entre 4 et 13 mois. Ensuite peut apparaître des épisodes de désaturation durant le sommeil, une cassure de la courbe stauro-pondérale, une dyspnée d'effort. Dans les formes évoluées peut survenir une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), une déformation squelettique thoracique, un hippocratisme digital [11].

L'affirmation de ce diagnostic repose, après avoir éliminé d'autres étiologies d'obstruction bronchique (mucoviscidose, dysplasie bronchopulmonaire, déficit immunitaire primitif ou secondaire, déficit en alpha1antitrypsine, asthme sévère répondant à un test thérapeutique de 15 jours de corticothérapie systémique associée aux bronchodilatateurs, autres étiologies infectieuses...), sur la réalisation d'une imagerie dont une radiographie pulmonaire en inspiration et expiration (Fig. 1, 2). Celle-ci montre la persistance d'une distension pulmonaire, localisée ou généralisée, des atélectasies et parfois évoque la présence de dilatation des bronches. Le syndrome de Swyer James-MacLeod, ou petit poumon clair unilatéral (diminution vascularisation et hypoplasie pulmonaire), est une forme particulière de BOPI. La réalisation d'un scanner thoracique avec images en expiration reste l'élément pivot du diagnostic : présence d'atélectasies segmentaires (entre 25 à 45 %), de dilatation des bronches (entre 35 et 60 %), et surtout de zones segmentaires ou lobulaires d'hyperclarté fixe signant l'hypo-perfusion. Le piégeage expiratoire et la perfusion en mosaïque (lésions des petites voies aériennes) sont les éléments

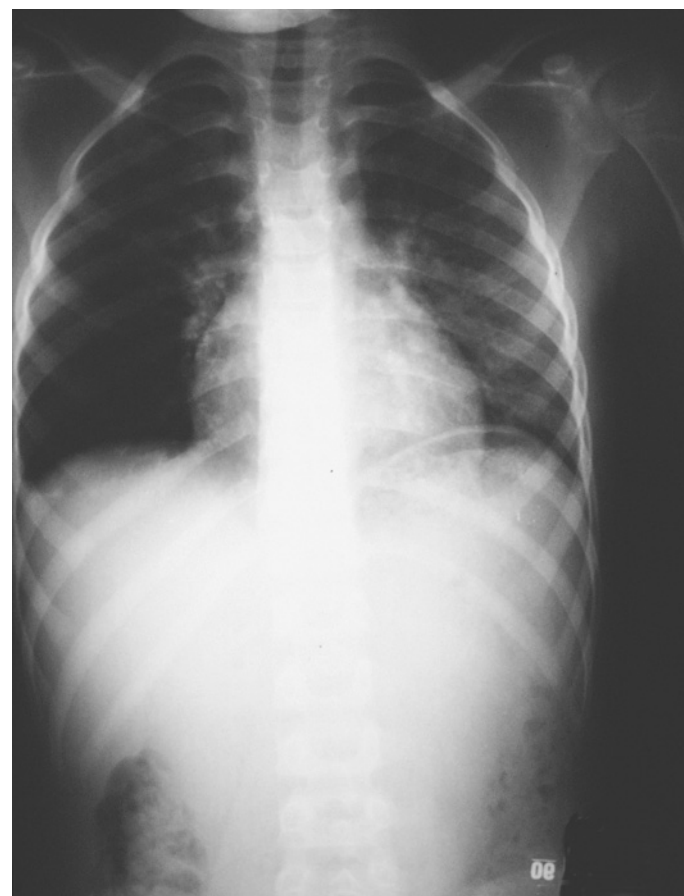


Figure 2. Enfant (5 ans) : radiographie thoracique un an après l'épisode respiratoire infectieux. Cliché en expiration : mise en évidence d'un trappeage aérien au lobe inférieur droit (endoscopie bronchique normale).

majeurs du diagnostic de BOPI (sensibilité 90 %, spécificité 80 %, valeur prédictive positive 85 %) (Fig. 3A, B, C). Actuellement les données cliniques et de l'imagerie sont considérées comme suffisamment corrélées aux données histologiques issues d'une biopsie pour ne plus la réaliser en raison des risques opératoires (Fig. 4). La scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion objective les altérations des rapports ventilation/perfusion (Fig. 5). L'exploration fonctionnelle respiratoire recherche un trouble ventilatoire obstructif fixe : réduction des débits respiratoires maximaux (VEMS et DEM25-75), réduction de la capacité vitale forcée liée au piégeage, augmentation du volume résiduel avec augmentation VR/CPT (pléthysmographie) et, fréquemment, une hyperréactivité bronchique dont le mécanisme semble être différent de celle de l'asthme [12].

La prise en charge est essentiellement symptomatique (oxygénothérapie, kinésithérapie, vaccination, environnementale...). La corticothérapie inhalée est confrontée aux difficultés du dépôt distal du fait de l'obstruction bronchiolaire, cependant son indication est sous-tendue par sa capacité de réduire la prolifération fibroblastique, une corticothérapie parentérale est souvent effectuée initialement (3 bolus de méthylprédnisolone). Outre une antibiothérapie guidée selon le germe, certains proposent un traitement de fond par azithromycine en raison de son efficacité lors de son utilisation lors de bronchiolite oblitérante post-greffe [13].

L'évolution au long cours est peu prévisible, elle peut être prolongée, lentement favorable, mais également conduire à l'insuffisance respiratoire chronique létale par persistance du processus inflammatoire (mis en évidence par le lavage bronchoalvéolaire). Une étude prospective brésilienne de BOPI survenant chez le nourrisson avec un suivi de trois ans note une fois sur cinq la rémission clinique et radiologique, la persistance des signes respiratoires deux fois sur trois, une oxygène-dépendance une fois sur dix, une prévalence d'hospitalisation de 80 % la première année puis 20 % la deuxième année. Près de 10 % des nourrissons décèdent [9].



Figure 3. Enfant (3 ans) : scanner thoracique (A : coupe frontale, B : sagittale et C : transversale) : mise en évidence d'une hétérogénéité en mosaïque du parenchyme et de quelques images de bronchiectasies de type cylindrique proximal et distal.

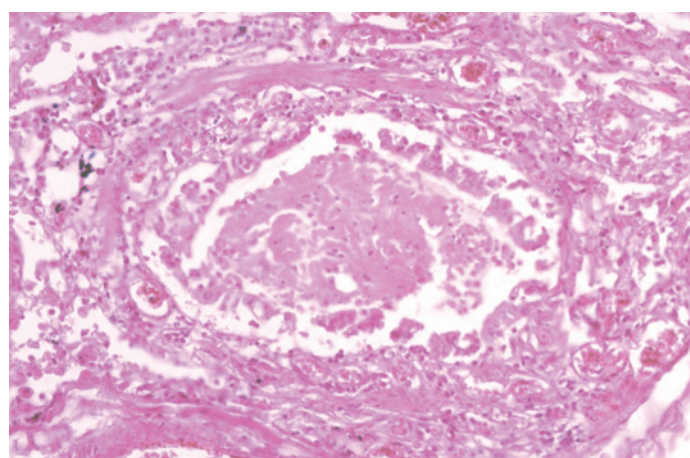


Figure 4. Desquamation épithéliale bronchique et bouchon muqueux (Pr Françoise Galateau, CHU de Caen). Virus respiratoire syncytial (coloration HES).

Diminution de la fonction respiratoire

Des études épidémiologiques britanniques rapportaient une diminution de la fonction respiratoire chez l'adulte lorsqu'une pneumonie ou une bronchite survenait avant l'âge de deux ans, or dans plus de 80 % des cas les infections respiratoires du jeune âge sont d'origine virale. D'autres soulignent que la période critique peut se prolonger jusqu'à l'âge de 7 ans et les séquelles fonctionnelles tardives sont indépendantes de facteurs confondants tels : tabagisme passif, taille de la famille, poids de naissance, pollution intérieure. Cette réduction de la fonction respiratoire est le reflet probable de l'atteinte initiale et d'un déclin physiologique accéléré à l'âge adulte [14, 15]. La responsabilité de ces infections respiratoires précoces sur la survenue de bronchite chronique chez l'adulte semble avoir un lien de causalité plus fort que le tabagisme [16].

Atélectasies séquellaires

Chez le nourrisson, les atélectasies du lobe supérieur droit et celles du lobe moyen sont une complication classique lors de l'atteinte respiratoire basse virale. Chez l'enfant plus âgé, le lobe inférieur gauche est plus souvent en cause. L'atélectasie en elle-même donne peu de symptômes, même lorsqu'elle est étendue. Des particularités anatomiques favorisent l'atteinte du lobe moyen (diminution de la ventilation collatérale, implantation de



Figure 5. Enfant (5 ans) : scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion, incidences postérieures. Défect ventilatoire et perfusionnel complet du lobe inférieur droit.

la bronche), celle-ci se traduit par une atélectasie chronique définissant le syndrome du lobe moyen. Si l'atélectasie est lobaire, le territoire intéressé apparaît bien limité par des scissures qui sont arciformes, concaves, le territoire pulmonaire paraît rétracté. L'atélectasie du lobe moyen et de la lingula se voient mieux sur le cliché de profil sous la forme d'une opacité triangulaire à sommet hilare. Une atélectasie extrême d'un lobe supérieur ou inférieur peut totalement passer inaperçue lorsque ces territoires sont plaqués contre le médiastin. À l'opposé, les atélectasies peuvent n'affecter que de petits territoires pulmonaires, elles se traduisent par des opacités bien limitées, linéaires souvent voisines d'une scissure.

Dilatations des bronches (DDB)

Il existe de grandes disparités de prévalence des DDB selon les régions du monde, outre une épidémiologie virale différente notamment pour ADV, certaines prédispositions génétiques expliquent cette distribution géographique, ceci a été souligné en Nouvelle-Zélande (DDB chez 17,8/10⁵ enfants de moins de 15 ans originaires du Pacifique versus 1,5 si leur origine est européenne) [17].

Évoquées sur la notion de toux chronique avec ou sans expectoration ou de bronchites récidivantes associées à des anomalies radiologiques plus ou moins marquées, les bronchiectasies de l'enfant restent une maladie actuelle. Les études épidémiologiques portant sur les dilatations des bronches retrouvent les antécédents de pneumopathies infectieuses plus d'une fois sur deux. Les infections adénovirales sont particulièrement en cause [18]. Les bronchiectasies peuvent être suspectées lors de la présence d'images claires au sein du territoire rétracté. L'examen tomodensitométrique thoracique avec des coupes millimétriques permet de les documenter, naguère elles étaient visualisées par la bronchographie. Les examens isotopiques de perfusion et de ventilation apportent des renseignements sur la valeur fonctionnelle des territoires pulmonaires.

Liens entre infections virales respiratoires et asthme

L'immaturation immunitaire physiologique de la prime enfance rend compte de la vulnérabilité aux pathogènes respiratoires. La plupart des études épidémiologiques soulignent l'association entre une symptomatologie sifflante secondaire à une agression virale durant l'enfance et le risque ultérieur de développement d'un asthme.

Conséquences selon le virus responsable en population générale

Les études épidémiologiques réalisées durant la saison automno-hivernale, avec une recherche d'un large panel viral par les techniques moléculaires d'identification, ont souligné une association significative entre l'infection par le RSV ou le hMPV et le risque d'hospitalisation en comparaison aux autres virus. Cette gravité d'atteinte respiratoire semble être un facteur prédictif de survenue d'asthme, une méta-analyse de 15 études épidémiologiques méthodologiquement validées comparant le devenir des nourrissons hospitalisés pour bronchiolite RSV positif versus ceux RSV négatif souligne une élévation significative de l'incidence d'asthme ultérieur (odds ratio [OR] 3,84 ; intervalle de confiance [IC] 95 % 3,23–4,58), plus d'un enfant sur cinq hospitalisé la première année de vie développe un asthme dans ses cinq premières années [19].

Une étude rétrospective américaine colligeant plus de 72 000 nourrissons démontre que l'identification de RSV avant l'âge de 1 an est associée au risque de sifflements récurrents à l'âge de 5 ans. En référence aux enfants sains, ceux infectés RSV présentent une élévation du risque de récurrence sifflante avec un OR ajusté de 1,38 en l'absence d'hospitalisation ; le risque est de 2,59 s'ils sont hospitalisés. Comparée à la période du RSV, une bronchiolite s'exprimant durant les mois où prédominent les E/RV est associée à une augmentation de 25 % du risque estimé d'asthme infantile [20].

Le RSV est l'agent majeur des bronchiolites hospitalisées, mais une sémiologie identique d'atteinte par les E/RV a un poids prédictif supérieur sur la survenue d'un asthme. L'analyse de données de patients hospitalisés pour atteintes respiratoires sifflantes avec une stratification selon l'âge et le mois de survenue ainsi que le statut atopique, a permis d'identifier deux populations. Les enfants de moins de trois ans sont principalement hospitalisés entre décembre et mars, avec un taux d'identification virale supérieur à 80 % où le RSV domine sans que ces patients soient plus atopiques que les témoins. Ceux âgés de 3 à 18 ans sont hospitalisés particulièrement de septembre à novembre, l'identification virale est plus faible, autour de 60 %, quasiment exclusivement d'E/RV, et par rapport aux témoins le terrain atopique prédomine (taux IgE totale et sensibilisation spécifique) [21].

Importance de l'étiologie virale au sein d'une population d'enfants à risque atopique

La relation entre les atteintes respiratoires viro-induites de la petite enfance et le développement ultérieur d'un asthme dépend du virus en cause au sein d'une population d'enfants à risque atopique. Ainsi dans la « Childhood Origins of Asthma study » (COAST), l'OR d'asthme ultérieur est de 3,0 si l'infection est à RSV et 6,6 lors d'E/RV. De plus, 63 % des nourrissons de moins de 1 an ayant sifflé lors de la saison hivernale continueront à le faire à 3 ans, alors que 20 % de ceux qui n'ont pas sifflé durant leur première année le feront à l'âge de 3 ans. Ces données ont été confirmées par le suivi à six ans, 90 % des enfants à haut risque qui ont sifflé à 3 ans avec une identification d'E/RV ont un asthme à l'âge scolaire [22]. Ces résultats sont corroborés par les données issues de la « Australian Birth Cohort Study » qui montrent, toujours chez les enfants à haut risque, que les sifflements viro-induits E/RV durant l'enfance sont associés à un asthme à 5 et 10 ans [23]. Les études finlandaises démontrent que l'identification d'E/RV chez les nourrissons hospitalisés pour une exacerbation viro-induite augmente considérablement le risque

de survenue d'un asthme à l'adolescence comparé à celui secondaire aux hospitalisations associées aux autres virus [24].

En résumé, la fréquence élevée et la sévérité des atteintes respiratoires dues aux infections à E/RV, surtout chez les nourrissons à haut risque atopique, augmentent le risque d'asthme durant l'enfance.

Interaction avec l'hôte

Le poids de la génétique est évalué par les études sur des cohortes de jumeaux. L'étude de paires discordantes de jumeaux homozygotes, où seul l'un d'eux a été hospitalisé pour bronchiolite sévère, n'a révélé aucune différence en termes : de prévalence de l'asthme (18 % de survenue après un suivi en moyenne à 7,6 ans), d'utilisation des traitements antiasthmatiques, de survenue d'une atopie, d'évaluation de la fonction respiratoire [25]. Ce résultat s'oppose donc à un effet spécifique de l'infection sévère à RSV dans le développement de l'asthme et de l'allergie. Lors de comparaison entre jumeaux monozygotes et dizygotes, la probabilité d'hospitalisation pour bronchiolite à RSV est significativement plus élevée chez les monozygotes (environnement et génétique identiques). Le modèle « asthme causalité de l'hospitalisation liée au RSV » est plus solide que le modèle « hospitalisation à RSV causalité de l'asthme » après analyse statistique de ces cohortes [26].

Toutes les études de cohortes néonatales montrent que les sifflements durant la prime enfance sont communs lors des infections respiratoires, que ceux-ci sont le plus souvent transitoires mais que certains présenteront un phénotype clinique persistant indicateur d'un asthme précoce et ce phénotype est clairement associé avec une sensibilisation précoce voire préexistante aux aéroallergènes [27].

■ Virus à tropisme respiratoire

Le génome viral a une grande diversité : ADN ou ARN, double ou simple brin, segmenté ou non, polarité positive ou négative, circulaire ou linéaire. La taille de ce génome permet de ne contenir que les gènes codant pour des protéines structurales et quelques enzymes essentielles mais parfois elle est plus importante incluant des complexes régulateurs [28].

Paramyxoviridae

Les pathogènes responsables des épidémies respiratoires majeures appartiennent à cette famille. La rougeole persiste avec un haut degré de morbidité respiratoire dans les pays en voie de développement mais aussi en Europe à l'occasion de bouffées épidémiques secondaires à une insuffisance de couverture vaccinale. Les infections dues au RSV, aux VPI et hMPV ne bénéficient pas de prévention vaccinale. La sémiologie respiratoire du VPI, cause classique des laryngites automnales, se traduit parfois par une atteinte des voies aériennes inférieures. Le hMPV a été découvert récemment grâce aux techniques moléculaires mais des études sérologiques rétrospectives ont prouvé que ce virus circulait déjà en Hollande en 1958, plusieurs études cliniques le rapprochent du RSV avec une atteinte s'exprimant dans 50 % des cas par une bronchiolite, une pneumopathie dans 5 à 10 %, une exacerbation asthmatique dans 15 % [29].

Orthomyxoviridae

Cette famille est composée des virus influenza A, B et C. Le virus influenza A infecte les humains et un large éventail d'animaux d'où les craintes permanentes d'apparition d'un virus ré-assortant, tandis que les virus influenza B et C sont exclusivement humains et ne présentent pas de glissement antigénique majeur. Ces virus ont un génome de type ARN et segmenté, deux caractéristiques qui leur confèrent un grand potentiel d'évolution génétique par mutation et réassortiment. L'acquisition de ces nouveaux caractères peut engendrer des épidémies extensives de grippe dans des populations non protégées. La transmission directe à l'homme d'un virus aviaire modifié par mutation est une réalité (pandémie de la « grippe espagnole »). En 2003 et 2004, plusieurs épisodes de contaminations humaines par des virus influenza aviaires se

sont produits. L'épizootie aviaire à virus influenza A (H5N1) a provoqué des cas mortels de grippe chez l'homme, 450 infections humaines ont été rapportées avec une mortalité par détresse respiratoire progressive autour de 60 %. Une semaine après le début des symptômes, le tableau clinique est marqué par une défaillance multiviscérale associant lymphopénie, thrombopénie, élévations des enzymes hépatiques et de la créatininémie [30]. D'autres VI aviaires ont pu contaminer l'homme ces dernières années, mais c'est du porc en 2009 qu'une pandémie grippale a éclaté avec un VI triple réassortant (H1N1_{pdm2009}), heureusement d'une pathogénicité moindre que celle imaginée lors des premières transmissions. Cependant, contrairement à certains messages, le retentissement a été majeur en termes de morbidité chez les adultes jeunes. Elle a été responsable d'une surmortalité évidente, plus particulièrement chez des femmes enceintes ou chez des obèses [31]. La grippe saisonnière affecte chaque année entre 3 et 8 % de la population, mais le taux d'attaque est beaucoup plus élevé chez les enfants, atteignant 30 à 50 % suivant les tranches d'âge et les souches en cause. Pendant la période hivernale d'épidémie grippale, essentiellement entre novembre et février, les virus influenza sont détectés chez environ un tiers des enfants hospitalisés [32]. La grippe chez l'enfant âgé de 0 à 14 ans induit un excès d'admissions hospitalières évalué à 214/100 000 évitable par la vaccination antigrippale [33]. Si la grippe chez l'enfant de plus de 5 ans est peu différente de celle de l'adulte, elle est souvent paucisymptomatique voire d'expression extraréspiratoire chez les nourrissons. Elle est susceptible de prendre des formes graves chez l'enfant, particulièrement avant un 1 et plus encore avant 6 mois, tranche d'âge pour laquelle des décès sont rapportés. Les taux d'hospitalisation pour grippe chez les moins de 1 an sont comparables à ceux des adultes à risque. Les formes graves sont également plus fréquentes chez les enfants ayant une pathologie sous-jacente, leur couverture vaccinale reste souvent médiocre. La grande variabilité du virus de la grippe au cours du temps nécessite la mise en place d'un système d'alerte détectant chaque année les variants circulants dominants qui détermineront la composition vaccinale. L'apparition de ces nouvelles souches explique l'échappement à la réponse immunitaire préexistante de l'hôte d'où la nécessité des vaccinations annuelles. Les symptômes de la grippe ne sont pas suffisamment spécifiques pour permettre un diagnostic formel sans examen virologique. Ceci est particulièrement vrai en période non épidémique chez les enfants de moins de 5 ans.

Picornaviridae

Rhinovirus (hRV) et entérovirus (EV) composent cette famille maintenant regroupée en entéro-rhinovirus (E/RV), celle-ci constitue la cause la plus commune des atteintes respiratoires sous nos latitudes. L'enfant hospitalisé pour une infection à hRV présente la sémiologie respiratoire suivante : 28 % atteinte des voies aériennes supérieures (otite moyenne aiguë 16 %), 55 % atteinte des voies aériennes inférieures (bronchiolite 38 %, pneumopathie 12 %, exacerbation d'asthme 5 %). La causalité des E/RV est parfois mise en doute par leur capacité à persister après la phase aiguë de l'infection. Cependant celle-ci n'est que transitoire pour disparaître totalement en 4 à 6 semaines. Les enfants porteurs d'une mucoviscidose sont particulièrement vulnérables, 28 % de leurs exacerbations sont associées à une infection virale dont la moitié est représentée par le E/RV [34].

Les méthodes de diagnostic moléculaires (PCR et génotypage) des infections E/RV permettent d'identifier précisément les souches circulantes, en 2008 ces techniques ont permis en Normandie de révéler que cinq sérotypes (sur une centaine) ont prédominé, dont près de 30 % ont été des entérovirus D68 (EV-D68) anciennement classés comme rhinovirus 87, c'est un variant recombinant avec un fort tropisme respiratoire [35]. En 2014, une alerte a été émise par les États-Unis et le Canada pour la survenue d'atteintes respiratoires graves et parfois neurologiques secondaires à l'EV-D68 [36]. Une étude collaborative européenne a rapidement suivi cette alerte mais n'a pas retrouvé cette sévérité malgré une grande similarité génétique avec les virus américains [37].

Coronaviridae

Ils ont été longtemps délaissés en raison de leur grande difficulté d'isolement même si deux souches (229E, OC43) sont reconnues depuis 40 ans pour être la seconde cause des atteintes respiratoires après les E/RV. Les études publiées dans les années 1970 montrent que leur séroprévalence est élevée, atteignant 100 % à l'âge de 5 ans, et que la circulation de ces virus est classiquement épidémique. L'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) survenue en 2003, liée à un nouveau coronavirus (le SRAS-CoV), et les progrès de la biologie moléculaire ont permis un regain d'actualité vis-à-vis des coronaviridae [38]. En 2012, le syndrome respiratoire du Moyen-Orient a permis d'identifier un nouveau coronavirus (MERS-CoV). Parmi les symptômes habituels du MERS figurent la fièvre, la toux et des difficultés respiratoires. Parfois des symptômes digestifs, dont la diarrhée, sont rapportés. Environ 35 % des cas notifiés d'infection par le MERS-CoV ont abouti au décès du patient. Le dromadaire serait un hôte réservoir majeur du MERS-CoV et une source animale de l'infection chez l'homme. En 2015, un cas provenant du Moyen-Orient est identifié en Corée du Sud, contaminant indirectement 186 personnes, dont 36 mortellement. D'autres coronavirus ont été récemment découverts et impliqués lors des infections respiratoires hautes et basses : NL63, HKU1 [39].

Adenoviridae

Depuis 50 ans, les ADV sont reconnus comme ayant la capacité de persister à bas-bruit notamment dans les tissus lymphoïdes. Pharyngites, angines et fièvres pharyngo-conjonctivales sont les manifestations cliniques les plus typiques et fréquentes de l'infection à ADV. Les pneumopathies à AdV seraient plus liées à l'expression de certains gènes et protéines précoces (*Early region*) qu'à la réplication virale. Les protéines des gènes E1 et E3 jouent un rôle important dans l'établissement de l'infection lymphocytaire latente à AdV, et l'échappement des AdV aux réponses inflammatoires et immunitaires de l'hôte. L'ADN adénoviral peut persister plusieurs années dans le poumon après l'infection aiguë. La protéine E1A (*Early region 1A*) est exprimée dans le poumon, elle est capable de provoquer une dysrégulation majeure de la synthèse des cytokines et chémokines notamment interleukine (IL)-8, IL-6, TNF- α . Leur action contribue à l'afflux local des polynucléaires neutrophiles qui ont un rôle de plus en plus reconnu dans la pathogénie des affections pulmonaires pédiatriques. Ceci favorise l'accumulation de fibroblastes et de myofibroblastes en granulome inflammatoire obstruant la lumière bronchique puis formation d'anneaux de collagène, d'où sa faculté à favoriser une BOPI [40].

La sémiologie respiratoire chez l'enfant hospitalisé pour une infection à ADV est bruyante, très fébrile dans 75 % des cas. Les infections ADV systémiques dépendent de la déplétion lymphocytaire, une particulière gravité de celles-ci se rencontre dans les suites des greffes médullaires et l'amplification génique en temps réel permet ce suivi thérapeutique [41].

Herpesviridae

Leur atteinte respiratoire reste surtout dans le domaine de l'immunodépression notamment en post-greffe : cytomegalovirus (CMV), herpes simplex (HSV1 et 2), varicella-zoster virus (VZV). Leur trait commun est leur faculté d'établir une infection latente et leur persistance tout au long de la vie de l'hôte. Réactivations et infections récurrentes surviennent lors de périodes d'immunosuppression. Dans ce contexte l'atteinte pulmonaire par le CMV est grevée d'une lourde mortalité. Les techniques d'amplification génétique permettent leur quantification et un diagnostic rapide. L'atteinte pulmonaire chez le sujet sain est exceptionnelle par l'Epstein-Barr virus. La varicelle s'accompagne fréquemment d'une atteinte pulmonaire modérée, parfois d'authentiques pneumopathies peuvent conduire à une détresse respiratoire bien sûr favorisée par une immunodépression.

Parvoviridae

Le bocavirus a été identifié en Suède en 2005 sur des prélèvements respiratoires par des techniques de criblage moléculaire, il appartient à la famille des Parvoviridae [42]. Plusieurs études situent sa prévalence à au moins 5 % des infections respiratoires des jeunes enfants. L'incidence paraît plus élevée en hiver et au printemps. Le HBoV est très souvent détecté en association avec d'autres virus respiratoires. L'expression de l'atteinte est surtout rhinopharyngée mais également une atteinte des voies respiratoires basses, plus ou moins fébrile, parfois sévère, peut s'établir.

■ Prise en charge des infections respiratoires aiguës virales des voies aériennes inférieures

La conduite thérapeutique peut se résumer à assurer un bon état nutritionnel et une hydratation adéquate, une liberté des voies aériennes supérieures et inférieures avec parfois une oxygénothérapie substitutive, un contrôle de l'équilibre thermique et enfin s'interroger de la non-indication d'une antibiothérapie.

Ensuite trois questions se posent : quelle est la sévérité de la maladie ? Quel est le terrain sous-jacent ? Faut-il traiter le patient en externe ou bien doit-on le transférer à l'hôpital ?

Bronchiolite aiguë du nourrisson

Outre les principes décrits non spécifiques où la désobstruction des voies aériennes supérieures doit être soignée, le recours à la kinésithérapie respiratoire fréquente en France est une exception culturelle si on en juge par les références anglo-saxonnes. D'autres éléments participent au traitement symptomatique ; une position proclive dorsale à 30° en veillant que la tête ne soit pas hyperfléchie, une vigilance dans la qualité environnementale avec exclusion de toute exposition tabagique. Plus l'enfant est jeune, moins les traitements médicamenteux sont utiles voire évalués, ceci s'applique pour les bronchodilatateurs et les corticoïdes systémiques ou inhalés. Il existe des prescriptions liées à des critères d'expériences locales mais il est impératif de les évaluer systématiquement, leur efficacité pourrait être plus franche chez un nourrisson futur asthmatique en première crise viro-induite. L'antibiothérapie n'est en aucun cas systématique. Son indication se discute dans les situations d'infection focale (otite moyenne aiguë purulente, foyer pulmonaire radiologique) ou faisant craindre une surinfection bactérienne par la persistance d'une fièvre élevée et l'augmentation de marqueurs de l'infection. *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* sont les germes les plus souvent en cause dans ces situations, faisant recommander l'amoxicilline-acide clavulanique. Il faut parfois craindre le staphylocoque.

Le passage en réanimation et la décision de ventilation assistée restent mal codifiés, l'existence d'une normocapnie a fortiori d'une hypercapnie est prédictive d'apnées.

Pneumopathies communautaires

Aucun indicateur, tant clinique que biologique, ne peut donner sans équivoque une orientation étiologique dans le cadre de l'urgence, les examens microbiologiques ont des résultats tardifs et leur interprétation reste délicate. Ainsi, sans appoint étiologique précis, le traitement est le plus souvent probabiliste. Certains experts recommandent que tous les patients atteints de pneumonie doivent recevoir des antibiotiques car l'exclusion de la présence de bactéries l'infection est impossible [43]. D'autres estiment qu'en fonction des vaccins antibactériens effectués (coqueluche, *H. influenzae*, anti-pneumococcique) et d'une expression clinique non inquiétante, qu'une surveillance vigilante permettrait de diminuer les antibiothérapies inutiles, la disponibilité d'outils de diagnostic rapide virologique au lit du malade pourrait favoriser cette conduite [4].

Vers un traitement étiologique ?

Vaccins antiviraux et immunothérapie substitutive

Le rôle des vaccins antiviraux reste actuellement limité. Le vaccin antirougeoleux est le seul vaccin du calendrier vaccinal susceptible d'avoir un impact sur les infections des voies respiratoires. Le vaccin anti-RSV est espéré depuis 50 ans hélas après une première tentative dramatique dans les années 1960 d'un vaccin inactivé par le formol.

De nombreux arguments plaident vers l'élargissement des indications vaccinales pédiatriques contre la grippe : un taux d'attaque de la grippe nettement plus élevé chez l'enfant [44], une excrétion virale plus élevée et prolongée que chez l'adulte, ce qui favorise la diffusion, un lourd fardeau en ville avec un absentéisme parental induit par la maladie de leur enfant [45], une surreprésentation des formes graves pédiatriques et une mortalité chez l'enfant sain de moins de 5 ans qui représente 50 % des décès pédiatriques [46], la preuve d'une diminution par la vaccination des hospitalisations dues aux pneumonies bactériennes post-virales (ORa 0,25) surtout chez les enfants de moins de 4 ans (ORa 0,16) [47].

Le vaccin inactivé trivalent a montré son efficacité en population pédiatrique. Une étude chez 2723 enfants âgés de 6 à 59 mois, vus aux urgences entre 2008 et 2014 pour infections des voies aériennes inférieures et ayant bénéficié d'une recherche virale par PCR, a pu démontrer une efficacité vaccinale de 70 % (pourcentage de réduction du taux d'attaque chez les vaccinés par rapport au taux d'attaque chez les non vaccinés) [48]. Depuis la saison 2013-2014, l'OMS recommande, pour le vaccin antigrippal, d'inclure les deux souches A (H1N1 et H3N2) et les deux lignées B (Yamagata et Victoria) en raison de leurs circulations concomitantes ou alternatives selon les épidémies. Le vaccin utilisé chez l'enfant est le même que celui de l'adulte, c'est un vaccin inactivé fragmenté ou sous-unitaire. Il est trivalent (2 souches A et 1 B) ou tétravalent (2A 2B). L'efficacité protectrice est de l'ordre de 60 % chez l'enfant, sauf chez ceux de moins de 2 ans où celle-ci chute pour devenir non significative, on ne vaccine pas avant 6 mois. Il faut souligner l'apport de la vaccination intrafamiliale pour protéger plus efficacement les enfants. Après des résultats prometteurs, un vaccin vivant atténué tri- puis tétravalent a vu des résultats décevants en population générale sur trois saisons de suite, il n'est plus recommandé [49].

Le palivizumab, anticorps monoclonal humanisé administré durant l'épidémie de virus respiratoire syncytial, a permis de prévenir avec succès les infections sévères dues aux virus respiratoire syncytial chez les nouveau-nés à haut risque. Il a été démontré que cet agent empêche les admissions liées au virus respiratoire syncytial de 50 % chez les nourrissons prématurés [50].

Chimiothérapie antivirale

Il y a des progrès récents mais toujours limités par les difficultés liées à la cytotoxicité, à la variabilité génétique des virus, aux infections virales latentes. Si leur emploi est envisagé, le seul principe est de débiter tôt pour envisager une efficacité. L'expérience avec les antiviraux pour la pneumonie extrahospitalière causée par des virus autres que l'influenza est rare, les connaissances existantes provenant principalement de rapports de cas et de certaines études de traitement chez des patients immunodéprimés.

Influenza

Les inhibiteurs de la neuraminidase ont été développés au cours des années 1990 et jouent maintenant un rôle prépondérant dans le traitement précoce des infections grippales A et B.

Trois médicaments antiviraux sur ordonnance sont recommandés pour le traitement de la grippe : l'oseltamivir par voie orale, le zanamivir par inhalation et le peramivir par voie intraveineuse. Le jugement clinique, basé sur la sévérité et la progression de la maladie du patient, l'âge, les conditions médicales sous-jacentes, la probabilité de grippe, et le temps écoulé depuis le début des symptômes, est important pour prendre des décisions de traitement antiviral.

Les recommandations d'utilisation sont très simples pour le CDC (<https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/>)

index.htm), il recommande un traitement antiviral le plus tôt possible pour tout patient ayant une grippe confirmée ou suspectée hospitalisé ; ceux ayant une atteinte infectieuse grave ; ceux présentant un risque plus élevé de complications en raison d'une pathologie sous-jacente (par exemple, immunodépression, asthme, diabète, cardiopathie, affections neuromusculaires...) mais aussi tous les nourrissons. L'utilisation précoce d'inhibiteurs de la neuraminidase permet de réduire le développement de complications telles que la pneumonie [51, 52]. Une méta-analyse, à travers 38 pays à partir de 78 études regroupant 29 000 sujets, estime que l'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase avant 48 h réduit la mortalité de moitié et que ce bénéfice diminue fortement 4 à 5 jours après le début des symptômes [53]. La résistance antivirale à l'un des médicaments antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase est actuellement faible, des cas sporadiques de résistance antivirale peuvent survenir. L'utilisation intraveineuse de zanamivir pourrait sauver des vies chez les patients gravement atteints d'influenza. Malgré ses effets secondaires fréquents (dont 21 % sévères), 92 % des formes sévères pédiatriques (dont : 34 % intubation intratrachéale, 6 % ECMO, 7 % VNI) ont eu une réponse clinique positive (7 % de décès) avec une diminution de la charge virale médiane de 1,81 log copies/ml. À noter que seuls 11 % de ces enfants avaient bénéficié dans les mois précédents d'une vaccination antigrippale [54].

Virus respiratoire syncytial

La ribavirine a été envisagée pour le traitement d'une pneumonie grave causée par une infection par le RSV (également valable pour hMPV humain et VPI) sur la base de l'expérience acquise chez des patients immunodéprimés (nébulisation 20 h/j durant 5 j) [55]. De nouveaux agents antiviraux sont en cours de développement pour l'infection par le virus respiratoire syncytial [50]. Dans cette étude de provocation par RSV, une élimination plus rapide, une plus grande réduction de la charge virale et une amélioration concomitante de la sévérité de la maladie clinique ont été observées dans les groupes traités par ALS-008176 analogue nucléosidique de cytidine (prodrogue biodisponible par voie orale inhibiteur de réplication du RSV : ALS-008112) [56].

Autres virus

L'acyclovir peut être indiqué lors d'infections pulmonaires graves à herpès virus. Son action repose sur l'ADN polymérase nécessaire à la réplication des génomes viraux. Sa mauvaise biodisponibilité orale nécessite l'utilisation de la voie parentérale puis un relais per os avec le valaciclovir (AMM > 12 ans) [57].

Concernant le CMV, le DHPG (Foscarnet®) et le ganciclovir peuvent être un recours [58-60].

Le cidofovir est un analogue de la cytidine qui présente une activité sur les CMV résistants au ganciclovir. Mais son indication est surtout retenue lors des atteintes graves adénovirales [61].

■ Conclusion

Malgré les données épidémiologiques exposées, il est nécessaire de souligner la faiblesse des études sur ce thème, souvent réalisées par des laboratoires de recherche lors de la mise au point de méthodes expérimentales. Ce déficit est aggravé par la taille réduite des populations incluses en opposition avec la charge sanitaire importante que représentent les infections des voies aériennes basses chez l'enfant surtout en ville. Il est important d'initier des études épidémiologiques spécifiques de zones géographiques représentatives de la population prise en charge. Il est en effet aléatoire de généraliser les données issues de différents pays même après une prise en compte des différences socio-économiques, sanitaires voire comportementales.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

“ Points essentiels

- Le recrutement hospitalier, privilégiant les détresses respiratoires marquées ou compliquées, et l'ignorance du dénominateur des sujets à risques rendent compte des difficultés de préciser l'incidence réelle des infections virales.
- Les voies aériennes supérieures et inférieures ont une continuité anatomique, une structure muco-ciliaire comparable et de proches mécanismes de défense expliquant la communauté possible des agents infectieux pathogènes.
- Il est impossible sur la sémiologie clinique de définir le virus responsable en l'absence d'une recherche virale exhaustive.
- L'identification virale se réalise à partir d'un prélèvement naso-pharyngé.
- Durant la dernière décennie, des méthodes de diagnostic virologique rapide sont apparues en pratique de routine. Leur impact sur la décision médicale en pratique ambulatoire reste à définir.
- Les techniques de biologie moléculaire (*polymerase chain reaction*, PCR) améliorent la sensibilité de la détection et permettent l'identification de virus impossibles à isoler par les techniques conventionnelles ou lors d'émergence de nouveaux virus.
- Une identification de matériel génétique viral par PCR ne signifie pas la présence d'un virus répliquatif.
- Certains virus sont couramment recherchés : virus influenza A et B, virus respiratoire syncytial, virus para-influenza 1-2-3, adénovirus. Pour d'autres, leur identification n'est pas réalisée en pratique usuelle : virus influenzae C, virus para-influenzae type 4, coronavirus, métapneumovirus, nombreux entéro-rhinovirus humains, bocavirus...

■ Annexe A. Épidémiologie

Les études épidémiologiques sont souvent biaisées par un recrutement hospitalier privilégiant les détresses respiratoires marquées ou compliquées et ignorant le dénominateur des sujets à risque pour le calcul d'incidence. L'échantillonnage et l'âge de la population étudiée, le phénotype clinique de l'atteinte respiratoire, les dates du recueil des données (épidémies hivernales), les zones géographiques (conditions socio-économiques et politiques vaccinales), le niveau déployé des explorations microbiologiques (conventionnelle, expérimentale, exhaustivité respective de la recherche virologique et bactériologique) et surtout la nature des prélèvements analysés (aspirations ou écouvillons nasopharyngés, sécrétion bronchique avec ou sans expectoration induite, lavage broncho-alvéolaire, sanguins, etc.) rendent compte de l'inhomogénéité des résultats et de la variabilité des conclusions.

Les voies aériennes supérieures et inférieures ont une continuité anatomique, une structure muco-ciliaire comparable et de proches mécanismes de défense expliquant la communauté possible des agents infectieux pathogènes (Tableau 1). Plus l'enfant est jeune, plus les difficultés diagnostiques sont importantes pour différencier anatomiquement : bronchites aiguës, trachéites, bronchiolites, pneumopathies. Il est impossible sur la sémiologie clinique de définir le virus responsable sans effectuer une recherche virale exhaustive (Tableau 2).

Infections respiratoires aiguës

L'âge a une grande influence dans la survenue des infections respiratoires aiguës (IRA) : l'incidence est de 240/1000 chez les

nourrissons de moins d'un an, diminue à 75/1000 chez les enfants âgés de 6 à 8 ans et à 34/1000 chez ceux de plus de 15 ans. En Europe, 3 à 18 % des admissions dans les services hospitaliers sont dues aux IRA [63]. Les virus (RSV, E/RV, hMPV, ADV...) occupent une place importante, notamment chez l'enfant d'âge préscolaire. Aux États-Unis, la prévalence virale par identification PCR chez les enfants de moins de 5 ans hospitalisés pour IRA est de 61 % (RSV 20 %, VI 3 %, VPI 7 %, autres virus 36 %). Rapporté à la population de la zone géographique du recrutement hospitalier, le taux d'hospitalisation pour IRA est de 180/10⁵ enfants. Une comorbidité est présente dans un tiers des cas avec en tête l'asthme (24 %), 50 % des enfants ont moins de 1 an [64]. Les techniques de biologie moléculaire ont permis de diminuer les prélèvements négatifs de façon significative à moins de 20 % [65]. Cette étude française retrouve lors d'une détresse respiratoire fébrile du nourrisson : RSV 34,2 %, E/RV 23,9 %, HCoV 9,3 % et VI 7,7 %. Une codétection virale est mise en évidence entre 20 et 25 % des prélèvements sans incidence clinique particulière.

Pneumopathies

L'Organisation mondiale de la santé estime à 450 millions les cas rapportés chaque année dans le monde, avec une mortalité de 7 % sur 57 millions de sujets [66]. Les pays en voie de développement comptabilisent une incidence cinq fois supérieure aux pays

développés. En 2008, 1,6 millions d'enfants de moins de 5 ans sont décédés dans les pays en voie de développement [67]. Une étude canadienne souligne le côté exceptionnel de ces décès dans notre contexte économique puisqu'elle retient 11 décès sur plus de 25 000 admissions pédiatriques pour pneumopathie dont un seul n'avait aucune comorbidité [68].

Le taux d'identification virale lors de pneumopathies varie entre 43 à 67 % (moyenne 49 %) selon une synthèse de neuf études pédiatriques [62]. Une apparente modification de l'épidémiologie virale se dessine par l'apport de la PCR qui retrouve en première place E/RV (25 %) avant les classiques virus RSV (11 %) et VI (10 %). La PCR révèle aussi de nouveaux virus hMPV, HCoV avec la même fréquence d'identification que VPI (entre 5 et 10 %). Depuis, plusieurs études confirment la grande fréquence d'identification d'E/RV loin de la traditionnelle image de responsable du rhume banal. Cependant cette identification est également retrouvée chez 15 % des patients asymptomatiques contrairement aux RSV, VI et VPI (entre 1 à 5 % en l'absence d'atteinte clinique) [69]. Cette grande sensibilité des outils moléculaires interroge sur la causalité d'une identification virale lors d'une pneumopathie. Une étude cas-témoin avec recherche exhaustive virale identifie au moins un virus dans 81 % des cas et 56 % des témoins [70]. RSV, hMPV et VI sont identifiés dans 60 % des cas avec un odds ratio supérieur à 10, argument d'imputabilité ; VPI, E/RV, HCoV, HBoV n'ont pas de différence significative de prévalence entre cas et témoins.

Une identification microbienne lors de pneumonies communautaires (PAC) radiologiquement authentifiées est possible actuellement dans 81 % des enfants qui se répartit en au moins un virus pour 66 %, une identification isolée microbienne pour 8 %, une codétection virale et bactérienne pour 7 % [71]. Cette étude situe l'incidence annuelle de PAC à 15,7/10⁵ enfants, la médiane de survenue est de deux ans, chez les nourrissons l'incidence annuelle est de 62,2/10⁵. Une étude réalisée durant quatre épidémies hivernales consécutives, chez des enfants âgés de 1 mois à 14 ans ayant une PAC a mis en évidence au moins un virus dans 73,5 % des cas, avec des différences en fonction de l'âge : 90,9 % chez les moins de 1 an ; 80,2 % entre 1 et 3 ans ; 47,9 % chez les plus de 4 ans [72]. Le RSV reste le virus le plus fréquemment en cause, mais avec une prévalence plus faible que dans les bronchiolites (38,7 %). Les autres virus identifiés sont hRV (24,3 %), HBoV (10,1 %), VI (9,6 %), hMPV (8,2 %), HCoV (5,6 %) et EV (3,5 %). Dans 26,9 % des cas, deux ou plusieurs virus ont été identifiés.

Bronchiolites

Soixante-quinze à 90 % des bronchiolites hospitalisées ont moins de 12 mois [73]. Le taux de recherche virale positive est passé de 30 à 90 % en 20 ans depuis la mise en évidence de virus émergents tels hMPV, HCoV, HBoV [74]. La prépondérance du RSV demeure avec une identification entre 60 et 70 % [75]. L'interprétation des données épidémiologiques nécessite la connaissance précise du phénotype clinique étudié, un nourrisson peut présenter un syndrome obstructif avec sibilants lors d'une authentique bronchiolite essentiellement due au RSV, mais également lors d'une exacerbation asthmatique viro-induite majoritairement induite par E/RV.

Tableau 1.

Viruses selon phénotype de l'atteinte respiratoire aiguë.

	Agent étiologique viral	
	Plus fréquent	Moins fréquent
Rhume	E/RV HCoV ADV VPI	Influenza A/B/C VPI 1 et 2 RSV EV
Angine	ADV E/RV	VI RSV VPI HCoV
Laryngite	VPI	VI RSV Rougeole HCoV
Bronchiolite	RSV E/RV hMPV VPI	ADV VI
Pneumopathie	RSV hMPV VI VPI ADV	VPI E/RV

E/RV : entéro-rhinovirus ; HCoV : coronavirus ; ADV : adénovirus ; VPI : virus para-influenza ; RSV : virus respiratoire syncytial ; EV : entérovirus ; hMPV : métapneumovirus ; VI : virus influenza.

Tableau 2.

Infections respiratoires virologiquement confirmées chez 4277 enfants Finlandais (Turku University Hospital) (d'après [62]).

	hRV n = 580 (%)	RSV n = 1655 (%)	ADV n = 902 (%)	VPI 1 n = 94 (%)	VPI 2 n = 49 (%)	VPI 3 n = 315 (%)	VIA n = 544 (%)	VIB n = 139 (%)
Pneumonie	18	16	8	9	6	14	9	8
Bronchite sifflante	22	12	2	2	4	8	6	6
Otite moyenne aiguë	23	59	24	27	20	30	26	19
Infection aiguë non spécifique	14	32	37	27	22	50	44	53
Bronchiolite	3	34	1	2	10	5	1	1
Laryngite	2	2	1	37	53	10	5	4
Angine	2	0	30	1	0	2	5	4

hRV : rhinovirus ; RSV : virus respiratoire syncytial ; ADV : adénovirus ; VPI : virus para-influenza ; VI : virus influenza.

Situation particulière de l'immunodépression

Chez les enfants immunodéprimés, la fréquence des pneumopathies dues aux virus respiratoires classiques ne paraît pas plus élevée que dans la population. En revanche, dans les situations de forte immunosuppression, l'atteinte respiratoire y est plus grave avec une dissémination hématogène. D'autres virus sont plus spécifiques à ce contexte avec des pneumonies dues à des virus latents qui sont réactivés : cytomégalovirus (CMV) ou certains adénovirus. Par ailleurs, l'atteinte respiratoire peut résulter d'une dissémination hématogène du virus dans les viroses systémiques que sont la rougeole ou la varicelle. La recherche virale s'effectue à la fois sur les sécrétions respiratoires hautes et sur lavage bronchoalvéolaire, ces recherches virales directes même retardées peuvent être positives en raison de charge virale élevée et d'une élimination des virus par les voies respiratoires plus lente que chez le sujet immunocompétent. La recherche et la quantification d'une virémie peuvent apporter des informations complémentaires au diagnostic et à la prise en charge.



Références

- [1] Gardner PS, McQuillin J. Application of immunofluorescent antibody technique in rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *Br Med J* 1968;**3**:340-3.
- [2] Houdouin V, Pouessel G, Angoulvant F, Brouard J, Derelle J, Fayon M, et al. Recommandations sur l'utilisation des nouveaux outils diagnostiques étiologiques des infections respiratoires basses de l'enfant de plus de trois mois. *Arch Pediatr* 2014;**21**:418-23.
- [3] Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Ruuskanen O. Clinical response to antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr* 2004;**163**:140-4.
- [4] Tran LC, Tourmus C, Dina J, Morello R, Brouard J, Vabret A. SOFIA® RSV: prospective laboratory evaluation and implementation of a rapid diagnostic test in a pediatric emergency ward. *BMC Infect Dis* 2017;**17**:452.
- [5] Dawood FS, Jara J, Estripeaut D, Vergara O, Luciani K, Corro M, et al. What is the added benefit of oropharyngeal swabs compared to nasal swabs alone for respiratory virus detection in hospitalized children aged < 10 years? *J Infect Dis* 2015;**212**:1600-3.
- [6] Nakamura MM, Zaslavsky AM, Toomey SL, Petty CR, Bryant MC, Geanacopoulos AT, et al. Pediatric readmissions after hospitalizations for lower respiratory infections. *Pediatrics* 2017;**140**(2) [pii: e20160938].
- [7] Hardy KA, Schidlow DV, Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest* 1988;**93**:460-6.
- [8] Castro-Rodriguez JA, Giubergia V, Fischer GB, Castañón C, Sarria EE, Gonzalez R, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: the South American contribution. *Acta Paediatr* 2014;**103**:913-21.
- [9] Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, et al. Clinical course of post infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2000;**29**:341-50.
- [10] Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax* 2006;**61**:503-6.
- [11] Chan PWK, Muridan R, Debruyne JA. Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis. *Respirology* 2000;**5**:369-75.
- [12] Yoo Y, Yu J, Kim DK, Choi SH, Kim CK, Koh YY. Methacholine and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J* 2006;**27**:36-41.
- [13] Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:566-70.
- [14] Johnston IDA, Strachan DP, Anderson HR. Effect of pneumonia and whooping cough in childhood on adult lung function. *N Engl J Med* 1998;**338**:581-7.
- [15] Shaheen SO, Sterne JA, Tucker JS, Florey CD. Birth weight, childhood lower respiratory tract infection, and adult lung function. *Thorax* 1998;**53**:549-53.
- [16] Barker DJ, Osmond C. Childhood respiratory infection and adult chronic bronchitis in England and Wales. *Br Med J* 1986;**293**:1271-5.
- [17] Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, Byrnes C. New Zealand national incidence of bronchiectasis "too high" for a developed country. *Arch Dis Child* 2005;**90**:737-40.
- [18] Bateman ED, Hayashi S, Kuwano K, Wilke TA, Hogg JC. Latent adenoviral infection in follicular bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**151**:170-6.
- [19] Regnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2013;**32**:820-6.
- [20] Escobar GJ, Masaquel AS, Li SX, Walsh EM, Kipnis P. Persistent recurring wheezing in the fifth year of life after laboratory-confirmed, medically attended respiratory syncytial virus infection in infancy. *BMC Pediatr* 2013;**13**:97.
- [21] Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchell EF, et al. Season of infant bronchiolitis and estimates of subsequent risk and burden of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:964-6.
- [22] Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:667-72.
- [23] Kusel MM, Keadze T, Johnston SL, Holt PG, Sly PD. Febrile respiratory illnesses in infancy and atopy are risk factors for persistent asthma and wheeze. *Eur Respir J* 2012;**39**:876-82.
- [24] Valkonen H, Waris M, Ruohola A, Ruuskanen O, Heikkinen T. Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: a 3-year follow-up. *Allergy* 2009;**64**:1359-65.
- [25] Poorisrisak P, Halkjaer LB, Thomsen SF, Stensballe LG, Kyvik KO, Skytthe A, et al. Causal direction between respiratory syncytial virus bronchiolitis and asthma studied in monozygotic twins. *Chest* 2010;**138**:338-44.
- [26] Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, Posthuma D, Skytthe A, Kyvik KO, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**:1091-7.
- [27] Holt PG, Sly PD. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med* 2012;**18**:726-35.
- [28] Mackie PL. The classification of viruses infecting the respiratory tract. *Paediatr Respir Rev* 2003;**4**:84-90.
- [29] Bach N, Cuvillon D, Brouard J, Lafay F, Freymuth F, Legrand L, et al. Infections respiratoires aiguës à métapneumovirus humain chez l'enfant : études descriptive et comparative avec le virus respiratoire syncytial. *Arch Pediatr* 2004;**11**:212-5.
- [30] Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;**353**:1374-85 [Erratum in: *N Engl J Med* 2006;**354**:884].
- [31] Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E, Chotpitayasonndh T, Gao Z, Harper SA, Shaw M, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;**362**:1708-19 [Erratum in: *N Engl J Med* 2010;**362**:2039].
- [32] Vabret A, Dina J, Cuvillon-Nimal D, Nguyen E, Gouarin S, Petitjean J, et al. La grippe saisonnière. *Pathol Biol* 2010;**58**:e51-7.
- [33] Menec VH, Black C, MacWilliam L, Aoki FY. The impact of influenza-associated respiratory illnesses on hospitalizations, physician visits, emergency room visits, and mortality. *Can J Public Health* 2003;**94**:59-63.
- [34] Smyth AR, Smyth RL, Tong CY, Hart CA, Heaf DP. Effect of respiratory virus infections including rhinovirus on clinical status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995;**73**:117-20.
- [35] Petitjean-Lecherbonnier, Dina J, Nguyen E, et al. Molecular diagnosis of respiratory enterovirus infections: use of PCR and molecular identification for a best approach of the main circulating strains during 2008. *Pathol Biol (Paris)* 2011;**59**:113-21.
- [36] Midgley CM, Jackson MA, Selvarangan R, et al. Severe respiratory illness associated with enterovirus D68 - Missouri and Illinois, 2014. *Morb Mortal Wkly Rep* 2014;**63**:798-9.
- [37] Poelman R, Schuffenecker I, Van Leer-Buter C, et al. European surveillance for enterovirus D68 during the emerging North-American outbreak in 2014. *J Clin Virol* 2015;**71**:1-9.
- [38] Vabret A, Mouthon F, Mourez T, Gouarin S, Petitjean J, Freymuth F. Direct diagnosis of human respiratory coronaviruses 229E and OC43 by the polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 2001;**97**:59-66.
- [39] Vabret A, Dina J, Gouarin S, Petitjean J, Tripey V, Brouard J, et al. Human (non-severe acute respiratory syndrome) coronavirus infections in hospitalised children in France. *J Paediatr Child Health* 2008;**44**:176-81.
- [40] Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K, Keunecke H, Jefferies WA, Hogg JC. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992;**146**:177-82.
- [41] Vabret A, Gouarin S, Joannes M, Barranger C, Petitjean J, Corbet S, et al. Development of a PCR-and hybridization-based assay (PCR Adenovirus Consensus) for the detection and the species identification of adenoviruses in respiratory specimens. *J Clin Virol* 2004;**31**:116-22.

- [42] Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *PNAS* 2005;**102**:12891–6.
- [43] British Thoracic Society of Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002;**57**(Suppl. 1):i1–24.
- [44] Heikkinen T. Influenza in children. *Acta Paediatr* 2006;**95**:778–84.
- [45] Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;**355**:31–40.
- [46] Wong KK, Jain S, Blanton L, et al. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004–2012. *Pediatrics* 2013;**132**:796–804.
- [47] Grijalva CG, Zhu Y, Williams DJ, Self WH, et al. Association between hospitalization with community-acquired laboratory-confirmed influenza pneumonia and prior receipt of influenza vaccination. *JAMA* 2015;**314**:1488–97.
- [48] Blyth CC, Jacoby P, Effler PV, et al. Influenza vaccine effectiveness and uptake in children at risk of severe disease. *Pediatr Infect Dis J* 2016;**35**:309–15.
- [49] Caspard H, Gaglani M, Clipper L, et al. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine and inactivated influenza vaccine in children 2–17 years of age in 2013–2014 in the United States. *Vaccine* 2016;**34**:77–82.
- [50] Empey KM, Pebbles S, Koll JK. Pharmacologic advances in the treatment and prevention of respiratory syncytial virus. *Clin Infect Dis* 2010;**50**:1258–67.
- [51] Hernán MA, Lipsitch M. Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: a meta-analysis of eleven randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2011;**53**:277–9.
- [52] Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;**339**:3172–80.
- [53] Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014;**2**:395–404.
- [54] Bradley JS, Blumer JL, Romero JR, Michaels MG, Munoz FM, Kimberlin DW, et al. Intravenous zanamivir in hospitalized patients with influenza. *Pediatrics* 2017:140 [pii: e20162727].
- [55] Hall CB, McBride JT, Walsh EE, Bell DM, Gala CL, Hildreth S, et al. Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection. A randomized double-blind study. *N Engl J Med* 1983;**308**:1443–7.
- [56] DeVincenzo JP, McClure MW, Symons JA, Fathi H, Westland C, Chanda S, et al. Activity of oral ALS-008176 in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med* 2015;**373**:2048–58.
- [57] Frangites CY, Pneumatikos I. Varicella-zoster virus pneumonia in adults: report of 14 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2004;**15**:364–70.
- [58] Collaborative DHPG Treatment Study Group. Treatment of serious cytomegalovirus infections with 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine in patients with AIDS and other immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1986;**314**:801–5.
- [59] Suresh N, Thiruvengadam V. Ganciclovir therapy in two immunocompetent infants with severe acquired CMV pneumonitis. *Paediatr Int Child Health* 2013;**33**:46–8.
- [60] Doan TT, Phung TT, Pham HV, Pham SH, Nguyen LT. Effect of ganciclovir for the treatment of severe cytomegalovirus-associated pneumonia in children without a specific immunocompromised state. *BMC Infect Dis* 2013;**13**:424.
- [61] Lee M, Kim S, Kwon OJ, Kim JH, Jeong I, Son JW, et al. Treatment of adenoviral acute respiratory distress syndrome using cidofovir with extracorporeal membrane oxygenation. *J Intensive Care Med* 2017;**32**:231–8.
- [62] Ruuskanen O, Lahti E, Jennings L, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet* 2011;**377**:1264–75.
- [63] Sinaniotis CA. Viral pneumoniae in children: incidence and aetiology. *Paediatr Respir Rev* 2004;**5**(Suppl. A):S197–200.
- [64] Griffin MR, Walker FJ, Iwane MK, Weinberg GA, Staat MA, Erdman DD, et al. Epidemiology of respiratory infections in young children: insights from the new vaccine surveillance network. *Pediatr Infect Dis J* 2004;**23**(11 Suppl.):S188–92.
- [65] Laurent C, Dugué AE, Brouard J, Nimal D, Dina J, Parienti JJ, et al. Viral epidemiology and severity of respiratory infections in infants in 2009: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2012;**31**:827–31.
- [66] Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008;**86**:408–16.
- [67] Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010;**375**:1969–87.
- [68] De Wals P, Robin E, Fortin E, Thibeault R, Ouakki M, Douville-Fradet M. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2008;**27**:963–8.
- [69] Jartti T, Jartti L, Peltola V, Waris M, Ruuskanen O. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008;**27**:1103–7.
- [70] Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, Ryd-Rinder M, Öhrmalm L, Tolfvenstam T, et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case-control study. *Thorax* 2015;**70**:847–53.
- [71] Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015;**372**:835–45.
- [72] Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Scala A, Tagliabue C, Borzani I, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;**7**:18–26.
- [73] Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the epidemiology and burden of severe respiratory syncytial virus infection among infants and children in western countries. *Infect Dis Ther* 2016;**5**:271–98.
- [74] Brouard J, Vabret A, Nimal D, Bach N, Trippey V, Freymuth F. Pathologies virales émergentes en pneumologie. *Arch Pediatr* 2007;**14**:649–51.
- [75] Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med* 2016;**374**:62–72.

J. Brouard (brouard-j@chu-caen.fr).

Service de pédiatrie médicale, CHU de Caen, avenue Côte-de-Nacre, 14033 Caen, France.

EA 2656 GRAM2 : « Groupe de recherche sur l'adaptation microbienne », Normandie université, UNICAEN, UNIROUEN, 14000 Caen, France.

A. Flammang.

L. Tran.

Service de pédiatrie médicale, CHU de Caen, avenue Côte-de-Nacre, 14033 Caen, France.

J. Dina.

A. Vabret.

Laboratoire de virologie, CHU de Caen, avenue Clémenceau, 14033 Caen, France.

EA 2656 GRAM2 : « Groupe de recherche sur l'adaptation microbienne », Normandie université, UNICAEN, UNIROUEN, 14000 Caen, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Brouard J, Flammang A, Tran L, Dina J, Vabret A. Infections respiratoires aiguës virales des voies aériennes inférieures. *EMC - Pédiatrie* 2018;**13**(3):1-11 [Article 4-064-A-12].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique