

# BRONCHIOLITE : TRAITEMENTS ACTUELS ET FUTURS

par

R. EPAUD, N. GUILLEMOT, S. BLANCHON

La bronchiolite aiguë du nourrisson est une infection virale épidémique qui atteint 30 % des enfants de moins de 2 ans avec un pic entre le 4<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> mois de vie, soit 460 000 nourrissons chaque année en France. La grande majorité des bronchiolites aiguës est due au virus respiratoire syncytial (VRS), mais d'autres virus respiratoires peuvent également se présenter avec le même tableau. En l'absence de traitements spécifiques dont l'efficacité est reproductible et scientifiquement prouvée, la prise en charge clinique de ces nourrissons parfois sévèrement atteints est restreinte au traitement symptomatique de soutien incluant un apport suffisant en liquide, énergie et oxygène. Cette revue a donc comme objectif de faire le point sur les différentes thérapeutiques (kinésithérapie mise à part) proposées dans la prise en charge des bronchiolites aiguës et de proposer un modèle de prise en charge au domicile et à l'hôpital.

## ÉTAT DES LIEUX

Bien que la majorité des nourrissons soient traités en ambulatoire, la bronchiolite aiguë est toujours l'une des causes d'hospitalisation la plus fréquente pendant les mois d'hiver entraînant une saturation des capacités d'hospitalisation d'enfants chaque hiver [1]. Le coût moyen d'un traitement hospitalier ( $5\,600 \pm 3\,300$  euros pour une durée moyenne d'hospitalisation de  $7,6 \pm 4,3$  jours) était estimé 30 fois supérieur à celui d'une prise en charge ambulatoire ( $194 \pm 95$  euros) en ne considérant que les coûts directs, selon une étude de Sannier et al. [2]. L'analyse des différentes pratiques cliniques de prise en charge en aigü de la bronchiolite fait apparaître de grandes variations d'un pays à l'autre mais également au sein d'un même pays avec des médicaments d'efficacité variable voire néfaste. En France, la conférence de consensus organisé en septembre 2000 concernant la prise en charge d'un premier épisode de bronchiolite semble avoir eu que peu d'impact sur l'évolution des pratiques comme en témoigne une étude menée dans le nord de la France 3 ans après [3]. Ce problème n'est cependant pas spécifique à la France et le constat d'une surconsommation médicale, notamment en ce qui concerne l'antibiothérapie est fait dans plusieurs pays européens ou d'Amérique du Nord [4]. Pour autant, la mise en place de mesures nationales d'information et d'uniformisation de la prise en charge a permis dans certains cas de faire évoluer les habitudes thérapeutiques [4] et pousse à poursuivre les efforts dans cette voie.

## LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES

### Traitement généraux

#### *Désobstruction nasale*

La respiration du nourrisson étant à prédominance nasale le maintien de la liberté des voies aériennes supérieures est essentiel. En présence de sécrétions nasales importantes, la respiration peut être améliorée par une bonne toilette nasale (aspiration des sécrétions, lavages avec NaCl 0,9 %). L'utilisation des instillations nasales (narine par narine, le nourrisson en décubitus dorsal, la tête tournée sur le côté) avec du sérum physiologique doit être la méthode la plus efficace. Elle peut être difficile et parfois traumatisante (saignements nasaux) chez les enfants plus grands. L'aspiration peut être complétée au domicile à l'aide d'un mouche-bébé. Il n'y a aucune donnée permettant de recommander l'instillation d'un produit autre que le sérum physiologique.

#### *Hydratation, nutrition*

La bronchiolite s'accompagne de difficultés d'alimentation et de distension gastrique. Des mesures simples comme le proclive dorsal à 30°, la désobstruction nasopharyngée avant l'alimentation, le fractionnement des repas, voire éventuellement l'épaississement des biberons sont utiles mais il n'y a pas lieu de prescrire de traitement anti-reflux. Pour les formes habituelles de bronchiolite légère et modérée, les apports hydriques correspondent aux besoins de base du nourrisson en prenant en compte la fièvre et la polypnée qui augmentent les pertes insensibles. Les apports hydriques recommandés sont de 100 à 110 ml/kg/j pour le nourrisson de moins de 6 mois, et de 80 ml/kg/j au-delà. Des signes de lutte importants, un épuisement ou des difficultés alimentaires peuvent conduire à une alimentation entérale par sonde nasogastrique, voire parentérale. Lors de l'administration de liquides par voie intraveineuse, les électrolytes devraient être contrôlés régulièrement. Il est conseillé, surtout dans les formes sévères, de ne pas administrer de liquides dépassant les besoins d'entretien normaux après correction d'éventuels déficits et de réduire plutôt la quantité de liquides administrés durant les premières 24 heures à 60 – 70 % des besoins d'entretien. Ceci, en raison du risque de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

#### *Environnement*

Il est démontré que l'inhalation passive de tabac est un facteur aggravant pouvant conduire à l'hospitalisation. Il faut veiller à une aération correcte de la chambre de l'enfant et maintenir une température n'excédant pas 19 °C.

### Traitement médicamenteux

#### *Bronchodilatateurs*

Les bronchodilatateurs sont très largement utilisés en Europe et en Amérique du Nord. Les produits disponibles sont l'épinéphrine, la théophylline, les anticholinergiques de synthèse et les bêta-2 mimétiques. Une revue Cochrane [5] de 8 essais randomisés incluant des bronchiolites légères à modérées (394 enfants au total) a montré que le traitement par des bêta-2 mimétiques était associé avec une amélioration significative des scores cliniques. Cependant certaines de ces études incluaient des asthmes du nourrisson ce qui pouvait représenter un biais. De plus l'amélioration des scores cliniques n'était pas jugée cliniquement significative et aucune amélioration n'était observée en ce qui concerne l'oxygénation des patients et le recours à l'hospitalisation. De plus, les bêta-2 mimétiques en nébulisation peuvent entraîner et ce sur-

tout chez l'enfant de moins de 3 mois une désaturation entraînant des hospitalisations parfois non justifiées. Les nébulisations d'épinéphrine sont utilisées fréquemment en Amérique du Nord dans la prise en charge aux urgences. Une méta-analyse a montré que, comparé à un placebo, l'épinéphrine permettait une amélioration à court terme des scores cliniques sans modifier le taux d'hospitalisation. Il n'y a donc pas d'indication à l'utilisation de l'épinéphrine chez les patients hospitalisés et son utilisation aux urgences pourrait conduire à une amélioration temporaire entraînant une décision de retour à domicile chez des enfants se dégradant secondairement. Ni les théophyllines par voie orale, ni les anticholinergiques sous forme de solution à nébuliser n'ont fait la preuve de leur efficacité. Tous ces médicaments n'ont donc pas leur place en première intention dans la stratégie de prise en charge de la première bronchiolite. Par contre, chez les nourrissons avec une hyperréactivité bronchique préexistante (bronchiolites récidivantes, DBP, asthme bronchique) un essai avec un  $\beta$ -mimétique inhalé se justifie, l'utilisation ultérieure dépendant de la réponse clinique (diminution de la fréquence respiratoire et du tirage, amélioration de la saturation en O<sub>2</sub>).

### *Corticoïdes*

Bien que l'inflammation des muqueuses soit un élément important de la bronchiolite aiguë et, à l'inverse de ce qui a été démontré dans l'asthme, la revue de la littérature suggère, pour la plupart des études, l'inefficacité des corticoïdes par voie systémique. Une revue systématique de 13 essais (1198 patients) n'a montré aucun effet clinique bénéfique de l'utilisation des corticoïdes par voie systémique. Une étude en double aveugle portant sur l'utilisation de la dexaméthasone chez des enfants présentant une bronchiolite sévère à VRS nécessitant une ventilation mécanique n'a mis en évidence aucun bénéfice. L'utilisation de la corticothérapie inhalée en phase aiguë d'une bronchiolite n'a pas d'influence sur l'évolution immédiate et son utilisation au décours d'une première bronchiolite n'a démontré aucune efficacité pour réduire le nombre de récurrences [7, 8].

### *Antiviraux*

La ribavirine est un antiviral à large spectre qui a été largement utilisée mais peu évaluée chez le nourrisson présentant une bronchiolite aiguë. Si son action a été démontrée *in vitro* chez l'animal, son efficacité est à l'heure actuelle sérieusement mise en doute chez l'homme. La difficulté pratique de son emploi (appareillage spécifique de nébulisation, durée d'administration, contrainte pour le personnel soignant exposé) et son coût élevé sont incompatibles avec sa délivrance en routine et en ambulatoire.

### *Antibiothérapie*

Malgré plusieurs essais randomisés montrant l'absence de bénéfice des antibiotiques dans la bronchiolite [9], ceux-ci continuent à être prescrits notamment en raison de la fièvre, du jeune âge, de la peur d'une infection bactérienne mais également de l'absence de traitement reconnu. Plusieurs études rétrospectives ont montré un taux faible d'infections bactériennes sévères associées à la bronchiolite (0 à 3,7 %), ces infections étant le plus souvent des infections des voies urinaires que des infections méningées ou des bactériémies [10]. L'indication d'une antibiothérapie se discute devant un ou plusieurs des signes suivants faisant craindre une surinfection bactérienne ou chez un enfant présentant une fragilité particulière :

- fièvre = 38,5 °C pendant plus de 48 heures ;
- otite moyenne aiguë. Une inflammation des tympans (sans modifications des reliefs) ainsi qu'une pharyngite sont très fréquemment retrouvées dans ce contexte et ne doivent pas conduire à la prescription d'antibiotiques ;
- pathologie pulmonaire ou cardiaque sous-jacente ;

- foyer pulmonaire radiologiquement documenté. Des images radiographiques évoquant une infiltration ou condensation sont fréquentes lors d'infections à VRS et correspondent souvent à des atélectasies; elles ne signifient pas à priori une surinfection bactérienne ;
- élévation de la C Reactive Protein (CRP) et/ou des polynucléaires neutrophiles.

Si un antibiotique doit être utilisé, on s'orientera vers un antibiotique efficace sur les trois germes les plus fréquemment rencontrés (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*).

#### *Antitussifs, mucolytiques et mucorégulateurs*

La toux de la bronchiolite, permettant l'évacuation des sécrétions bronchiques, doit être respectée. Il n'y a donc pas d'indication des antitussifs dans cette pathologie. En l'absence d'étude convaincante il n'y a pas d'indication de prescription des mucolytiques et des mucorégulateurs per os. Les fluidifiants bronchiques ne doivent pas être utilisés en nébulisations car ils sont inutiles et peuvent induire un bronchospasme.

### Oxygénothérapie et ventilation

#### *Oxygénothérapie*

Bien que des désaturations brèves parfois < à 89 % puissent se produire, un enfant sain a habituellement une saturation supérieure à 95 % en air ambiant [11]. Dans la bronchiolite, l'œdème des voies aériennes et les lésions des cellules épithéliales alvéolaires conduisent à la survenue de troubles de ventilation - perfusion responsables d'une hypoxie. L'oxymétrie de pouls est d'utilisation facile mais présente certains inconvénients. En effet, la forme sigmoïdale de la courbe de dissociation de pouls fait que lorsque la saturation est > à 90 %, de fortes augmentations de PO<sub>2</sub> n'entraînent que de faibles augmentations de SPO<sub>2</sub>. À l'inverse, lorsque que la saturation est < à 90 % une faible diminution de la PO<sub>2</sub> peut entraîner des chutes importantes de la saturation. En France, la conférence de consensus recommandait en 2000 la mise en place d'une oxygénothérapie pour une saturation < à 94 % le jour et 92 % pendant le sommeil [12] et, plus récemment, en 2006, les recommandations Nord-Américaines suggéraient de mettre en place une oxygénothérapie lorsque la saturation est < à 90 % de façon persistante chez un enfant en bonne santé [13]. Ces différences montrent bien qu'il est difficile de choisir une valeur seuil de SPO<sub>2</sub>. Cependant, les caractéristiques de la courbe de dissociation et le résultat de plusieurs études ayant choisi la valeur de 90 % comme seuil font penser qu'il y a peu d'intérêt à augmenter la PO<sub>2</sub> chez un enfant par ailleurs en bonne santé qui présente une saturation > à 90 %.

#### *Ventilation*

La ventilation invasive de nourrissons atteints de bronchiolite n'est pas toujours facile en raison des bronchospasmes, de l'encombrement bronchique et de l'association de zones emphysémateuses et atélectasiques et est responsable d'une partie de la morbidité ou de la mortalité observée [14]. En dépit de pratiques très diverses, l'utilisation de la ventilation non invasive (VNI) a fortement augmenté ces dernières années. La VNI permet une décharge des muscles respiratoires (diaphragme et muscles inspiratoires), entraîne une diminution des résistances des voies aériennes (fortement majorées avec une sonde d'intubation endotrachéale) et facilite la levée de troubles de ventilation en assurant une meilleure ventilation [15]. Ce type de ventilation apparaît donc comme une alternative intéressante notamment dans les formes alvéolaires du petit nourrisson qui sont habituellement les plus sévères.

### Traitement prophylactique

Le paluvizumab (SYNAGIS<sup>®</sup>) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le virus respiratoire syncytial et qui est administré en injections intra musculaires à partir de novembre et pendant l'épidémie hivernale à la dose de 15mg/kg. Les indications sont très limitées et concernent les enfants à risque de bronchiolite grave.

La désinfection des mains avec une solution hydro-alcoolique ou un savon antiseptique est extrêmement efficace pour limiter la diffusion du virus.

### Traitements Futurs

L'intérêt des agents antiviraux dans ce type d'infection aiguë et transitoire est problématique. Pour être effective, il faut, en effet, qu'ils soient administrés précocement idéalement dans les 2 premiers jours de la maladie. Hors, l'enfant est généralement amené en consultation beaucoup plus tard, au pic de sévérité de la maladie qui est, lui-même, contemporain d'une décroissance du portage viral [16]. Malgré ces considérations, plusieurs traitements antiviraux sont en développement. Une voie qui semble prometteuse est basée sur l'utilisation de Si RNA dirigé contre la partie NS1, P,N ou L du gène du virus respiratoire syncytial (VRS) qui a montré une certaine efficacité sur des modèles animaux [17, 18].

La mise en place de vaccins notamment dirigés contre le VRS se fait attendre. Les vaccins vivants atténués ont l'avantage de déclencher une réponse immune locale et de pouvoir être délivrés localement sans injection. Cependant ces vaccins ont pour l'instant une tendance à modifier leur pathogénicité avec une toxicité importante chez l'enfant. L'utilisation de virus génétiquement modifiés (délétion de NS1 pour le VRS) semble une voie prometteuse.

La mise en place de nouveaux bronchodilatateurs ciblant le système NANC et plus précisément la substance P qui semble fortement impliquée dans la symptomatologie spastique de la bronchiolite [19] pourrait être intéressante.

Enfin des études sont conduites utilisant les antileucotriènes pour diminuer l'hyperréactivité bronchique observée après l'épisode infectieux [20].

## PRISE EN CHARGE

### À domicile

La prise en charge à domicile est, en l'absence de complication, essentiellement symptomatique. Une fois admis le fait qu'aucun traitement « spécifique » n'est utile, des antibiotiques aux antiviraux, en passant par les corticoïdes et autres bronchodilatateurs, le médecin traitant apparaît quelque peu démuni face à des parents anxieux et en demande d'une prise en charge rapide. Le médecin est ici surtout un « éducateur » explicitant les quelques conseils indispensables qui reposent pour la plupart sur le bon sens et l'expérience : se laver les mains à l'eau et au savon avant de s'occuper du bébé, ne pas fumer en sa présence, maintenir une bonne hydratation et une bonne nutrition (en désobstruant avant l'alimentation, fractionnant les repas, voire épaississant les biberons, mais sans traitement anti-reflux). Le maintien en proclive dorsal à 30° dans une chambre pas trop chauffée avec une aération et des désobstructions nasales (mouche-bébé et sérum physiologique) en cas d'encombrement nasale doivent être conseillés.

### Critères d'hospitalisation

La décision d'hospitaliser ou non un nourrisson dépend de la gravité de la bronchiolite (Tableaux 1 et 2). Plusieurs facteurs vont être décisifs : une détresse respiratoire débutante, une saturation en oxygène insuffisante, une intolérance alimentaire, une asthénie souvent révélée par une diminution de l'alimentation ou la survenue d'une apnée sont des signes d'alerte. La présence d'une pathologie sous jacente (dysplasie broncho-pulmonaire, malformation cardiaque congénitale, drépanocytose) ou des mauvaises conditions sociales doivent être prises en compte.

### À l'hôpital

Les recommandations thérapeutiques mettent l'accent, comme dans le domaine ambulatoire, sur l'abstention de mesures inutiles. L'accent est mis sur le maintien d'une bonne hydratation et d'apports énergétiques suffisants dans un contexte de dépenses importantes. L'administration orale de liquides peut être poursuivie mais doit être relayée par une nutrition entérale voire parentérale en cas d'épuisement ou d'intolérance alimentaire. Lors de l'administration de liquides par voie intraveineuse, les électrolytes devraient être contrôlés initialement puis régulièrement en raison du risque de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). En cas de bronchospasme important, les bronchodilatateurs pourront être essayés mais leur efficacité doit être systématiquement contrôlée. Une oxygénothérapie sera mise en place pour maintenir une saturation  $>$  à 94 % le jour et 92 % pendant le sommeil mais des saturations plus basses pourront être tolérées si l'examen clinique est par ailleurs rassurant. Une surveillance régulière par oxymétrie de pouls (saturomètre) doit y être associée avec des tentatives régulières de sevrage. Un petit pourcentage de nourrissons nécessite temporairement un support respiratoire (ventilation non invasive ou intubation), à cause d'une fatigue progressive, d'une insuffisance respiratoire ou d'apnées. La décision de ventiler un nourrisson, donc de le transférer aux soins intensifs, dépend en premier lieu de son état clinique global et non pas de valeurs gazométriques isolées (pH, PaO<sub>2</sub> ou PaCO<sub>2</sub>). La sortie de l'hôpital d'un nourrisson avec une bronchiolite aiguë se base sur son état clinique : en principe l'enfant rentre à la maison dès qu'il est en mesure de boire la quantité journalière nécessaire et de s'alimenter et qu'il est sevré depuis au moins 12 heures d'un apport supplémentaire en O<sub>2</sub>. Une information aux parents que la toux et les symptômes d'un refroidissement persisteront pendant 1 à 2 semaines est utile.

TABLEAU 1 : DEGRE DE GRAVITE D'UNE BRONCHIOLITE AIGUË

	LÉGER	MOYEN	SÉVÈRE
Fréquence respiratoire	< 40/min	40-70/ min	> 70/ min
SaO <sub>2</sub> (air ambiant)	> 92 %	88-92 %	< 88 %
Tirage	Absent	+	++
Alimentation	normale	difficile	impossible

TABLEAU 2 : CRITERES D'HOSPITALISATION

- 
- Bronchiolite avec degré de gravité moyen ou sévère
  - Intolérance alimentaire, déshydratation
  - Apnée, aspect toxique
  - Maladie sous jacente (cardiopathie, dysplasie bronchopulmonaire)
  - Age < à 6 semaines
  - Prématurité (< 34 SA)
  - Situation sociale difficile, domicile éloigné
- 

R. Epaud, N. Guillemot, S. Blanchon

*Pneumologie pédiatrique, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris, 75571 ; Inserm, UMR-S U938, Paris, 75000; Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Paris, 75571. Adresse pour correspondance :*

*Dr Ralph EPAUD, Pneumologie pédiatrique - Inserm UMR-S938, Hôpital Armand Trousseau, 26 av du Dr. Netter, 75571 Paris cedex 12 F, Tel : (33) 1 44 73 66 68, Fax : (33) 1 44 73 67 18, Courriel : ralph.epaud@trs.aphp.fr*

#### RÉFÉRENCES

1. Grimprel, E. 2001. Epidémiologie de la bronchiolite du nourrisson en France. *Arch Pediatr* 8 Suppl 1:83S-92S.
2. Sannier, N., Bocquet, N., Timsit, S., Cojocaru, B., Wille, C., Garel, D., Boursiquot, C., and Cheron, G. 2001. Evaluation du coût du premier épisode de bronchiolite. *Arch Pediatr* 8:922-928.
3. Halna, M., Leblond, P., Aissi, E., Dumonceaux, A., Delepoulle, F., El Kohen, R., Hue, V., and Martinot, A. 2005. Impact de la conférence de consensus sur le traitement ambulatoire des bronchiolites du nourrisson. *Presse Med* 34:277-281.
4. Barben, J., Kuehni, C.E., Trachsel, D., and Hammer, J. 2008. Management of acute bronchiolitis: can evidence based guidelines alter clinical practice? *Thorax* 63:1103-1109.
5. Kellner, J.D., Ohlsson, A., Gadomski, A.M., and Wang, E.E. 2000. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001266.
6. Patel, H., Platt, R., Lozano, J.M., and Wang, E.E. 2004. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004878.
7. Chao, L.C., Lin, Y.Z., Wu, W.F., and Huang, F.Y. 2003. Efficacy of nebulized budesonide in hospitalized infants and children younger than 24 months with bronchiolitis. *Acta Paediatr Taiwan* 44:332-335.
8. de Blic, J. 2001. Utilisation des corticoïdes au cours de la bronchiolite aigüe du nourrisson. *Arch Pediatr* 8 Suppl 1:49S-54S.
9. Friis, B., Andersen, P., Brenoe, E., Hornsleth, A., Jensen, A., Knudsen, F.U., Krasilnikoff, P.A., Mordhorst, C.H., Nielsen, S., and Uldall, P. 1984. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child* 59:1038-1045.
10. Purcell, K., and Fergie, J. 2002. Concurrent serious bacterial infections in 2396 infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:322-324.
11. Hunt, C.E., Corwin, M.J., Lister, G., Weese-Mayer, D.E., Neuman, M.R., Tinsley, L., Baird, T.M., Keens, T.G., and Cabral, H.J. 1999. Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in healthy infants during the first 6 months of age. Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. *J Pediatr* 135:580-586.
12. Stagnara, J., Balagny, E., Cossalter, B., Dommerges, J.P., Dournel, C., Drahi, E., Gauchez, H., Guillot, F., Javault, D., Lagardere, B., et al. 2001. [Management of bronchiolitis in the infant. Recommendations. Long text]. *Arch Pediatr* 8 Suppl 1:11S-23S.
13. 2006. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 118:1774-1793.
14. Duttweiler, L., Nadal, D., and Frey, B. 2004. Pulmonary and systemic bacterial co-infections in severe RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child* 89:1155-1157.

15. Larrar, S., Essouri, S., Durand, P., Chevret, L., Haas, V., Chabernaude, J.L., Leyronnas, D., and Devictor, D. 2006. Place de la ventilation non invasive nasale dans la prise en charge des broncho-alveolites severes. *Arch Pediatr* 13:1397-1403.
16. Openshaw, P.J., and Tregoning, J.S. 2005. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev* 18:541-555.
17. Bitko, V., Musiyenko, A., Shulyayeva, O., and Barik, S. 2005. Inhibition of respiratory viruses by nasally administered siRNA. *Nat Med* 11:50-55.
18. Zhang, W., Yang, H., Kong, X., Mohapatra, S., San Juan-Vergara, H., Hellermann, G., Behera, S., Singam, R., Lockett, R.F., and Mohapatra, S.S. 2005. Inhibition of respiratory syncytial virus infection with intranasal siRNA nanoparticles targeting the viral NS1 gene. *Nat Med* 11:56-62.
19. Tan, Y.R., Yang, T., Liu, S.P., Xiang, Y., Qu, F., Liu, H.J., and Qin, X.Q. 2008. Pulmonary peptidergic innervation remodeling and development of airway hyperresponsiveness induced by RSV persistent infection. *Peptides* 29:47-56.
20. Riccioni, G., Di Ilio, C., Conti, P., Theoharides, T.C., and D'Orazio, N. 2004. Advances in therapy with anti-leukotriene drugs. *Ann Clin Lab Sci* 34:379-387.