



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

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

Mémoire original

## Infections respiratoires aiguës à métapneumovirus humain chez l'enfant : études descriptive et comparative avec le virus respiratoire syncytial

### Acute respiratory tract infections due to a human metapneumovirus in children: descriptive study and comparison with respiratory syncytial virus infections

N. Bach <sup>a</sup>, D. Cuvillon <sup>a</sup>, J. Brouard <sup>a,\*</sup>, F. Lafay <sup>b</sup>, F. Freymuth <sup>c</sup>, L. Legrand <sup>c</sup>,  
B. Guillois <sup>a</sup>, J.F. Duhamel <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de pédiatrie, CHU Clémenceau, avenue Clémenceau, 14033 Caen, France

<sup>b</sup> Service de pédiatrie, centre hospitalier Jacques-Monod, 61100 Flers, France

<sup>c</sup> Laboratoire de virologie humaine et moléculaire, CHU Clémenceau, avenue Clémenceau, 14033 Caen, France

Reçu le 10 avril 2003 ; accepté le 6 décembre 2003

#### Résumé

**Objectif.** – Un nouveau paramyxovirus, le métapneumovirus humain, a été récemment isolé. Nous rapportons les premiers cas pédiatriques français d'infection respiratoire à ce virus, détectés entre 2000 et 2002.

**Matériel et méthodes.** – Les prélèvements ont été obtenus par aspirations nasales chez des enfants hospitalisés pour infections respiratoires dans les services de pédiatrie du centre hospitalier universitaire de Caen et de l'hôpital de Flers. La recherche du métapneumovirus humain a été effectuée par *polymerase chain reaction* sur les prélèvements négatifs pour les virus respiratoire syncytial, virus influenza A et B, virus para-influenza (1, 2 et 3), adénovirus, entérovirus, coronavirus et rhinovirus. La comparaison de la morbidité des infections à métapneumovirus et virus respiratoire syncytial a été effectuée après appariement des sexe, âge et mois d'infection.

**Résultats.** – Vingt-six cas d'infection à métapneumovirus humain ont été identifiés. L'étude comparative avec une cohorte appariée de nourrissons infectés par le virus respiratoire syncytial n'a retrouvé aucune différence significative en ce qui concerne les motifs d'hospitalisation, les signes cliniques et la prise en charge thérapeutique.

**Conclusion.** – Le métapneumovirus humain est responsable d'un tableau typique de bronchiolite aiguë du nourrisson.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

**Background.** – A new paramyxovirus, the human metapneumovirus was recently isolated. We report the first French cases collected between 2000 and 2002.

**Material and methods.** – Samples were obtained from nasopharyngeal aspirates from children hospitalised for acute respiratory tract infection in hospitals of Caen and Flers in Basse-Normandie. Human metapneumovirus was studied by polymerase chain reaction on negative samples for respiratory syncytial virus, influenza A and B virus, parainfluenza (1, 2 and 3) virus, adenovirus, coronavirus and rhinovirus. Comparison between metapneumovirus virus and respiratory syncytial virus infections was done after matching sex, age and infection month.

**Results.** – Twenty-six human metapneumovirus infections were identified. A comparative study of a matched group of children infected by respiratory syncytial virus found no significative difference for hospitalisation motive, clinical criteria and treatment.

**Conclusion.** – The human metapneumovirus is responsible for typical acute bronchiolitis in children.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Métapneumovirus ; Infections virales ; Bronchiolite

**Keywords:** Metapneumovirus, pathogenicity; Respiratory tract infections; Bronchiolitis, viral; Child

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [brouard-j@chu-caen.fr](mailto:brouard-j@chu-caen.fr) (J. Brouard).

Chaque hiver, les services de pédiatrie sont confrontés aux épidémies de bronchiolite. Le virus respiratoire syncytial (VRS) est prédominant, responsable de 60 à 90 % des cas chez le nourrisson [1]. L'apport de la biologie moléculaire contribue à réviser les données épidémiologiques par la mise en évidence de virus difficiles, voire impossibles à identifier par les méthodes classiques de culture virale ou de recherche des antigènes viraux. En 2001, un nouveau paramyxovirus, le métapneumovirus humain, a été décrit aux Pays-Bas chez des enfants hospitalisés pour infection respiratoire aiguë [2]. Le but de ce travail a été d'estimer la prévalence de ce nouveau virus dans les infections respiratoires de l'enfant au cours d'un hiver et de comparer la symptomatologie clinique chez le nourrisson avec celle du VRS.

## 1. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective faite à partir des prélèvements obtenus par aspirations nasales effectuées chez tous les patients hospitalisés pour une infection respiratoire haute ou basse associée à une rhinorrhée. Cette étude a été réalisée dans les services de pédiatrie du CHU de Caen et de l'hôpital de Flers, en Basse-Normandie. Ces prélèvements ont été rapidement transportés en flacon stérile au laboratoire de virologie. Les techniques utilisées ont été l'isolement en culture de cellules MRC5 et l'immunofluorescence (IF) pour la recherche des VRS, virus influenza A et B, virus para-influenza 1, 2 et 3, adénovirus, entérovirus [3]. Les coronavirus et les rhinovirus ont été recherchés par un test de *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR) [4]. Les prélèvements qui se sont révélés négatifs par cette première approche ont été repris pour une étude complémentaire. Les amorces pour la détection par RT-PCR et le séquençage du métapneumovirus humain (MPVh) ont été développées à partir des séquences nucléotidiques du MPVh et du métapneumovirus aviaire [5]. Les critères cliniques, biologiques et radiologiques colligés ont été :

- les facteurs de risque ou liés au terrain (l'âge, le sexe, la prématurité < 37 semaines d'aménorrhée, l'atopie personnelle ou familiale) ;
- les motifs d'hospitalisation (dyspnée, toux, fièvre supérieure à 38 °C, nausées, diarrhée, vomissements, convulsions) ;
- les symptômes dominants lors de l'hospitalisation (fièvre, toux, signes de lutte respiratoire, fréquence respiratoire supérieure à 60/minute, sibilance, saturation transcutanée en oxygène inférieure à 95 %, difficultés alimentaires) ;
- les mesures thérapeutiques (antibiothérapie, oxygénothérapie, assistance nutritionnelle).

Les paramètres biologiques retenus ont été :

- un taux d'hémoglobine inférieure à 11 g/dl ;
- une neutropénie inférieure à 500/mm<sup>3</sup> ;
- un taux de protéine C-réactive (CRP) supérieur à 10 mg/l ;

- et les résultats microbiologiques issus d'un prélèvement de crachat.

Lorsque la radiographie thoracique a été pratiquée, l'analyse a été définie en distension pulmonaire localisée ou généralisée, foyer segmentaire ou lobaire, syndrome bronchique, absence d'anomalie.

La cohorte a été reconstituée à partir des dossiers sources et les données ont été saisies à l'aide du logiciel Epi-Info, version 6. Pour les valeurs qualitatives, le test de  $\chi^2$  a été utilisé, et pour les faibles effectifs, le test de Fisher. Une valeur de  $p < 0,05$  a été retenue comme significative pour l'interprétation des résultats. Les valeurs quantitatives ont été comparées par le test de Kruskal-Wallis. L'analyse comparative entre population infectée par le MPVh ou le VRS a été effectuée entre nourrissons appariés selon le sexe, l'âge et le mois d'infection.

## 2. Résultats

### 2.1. Population

L'étude descriptive a concerné les épidémies hivernales 2000–2001 et 2001–2002. Sept cent cinquante-huit prélèvements de sécrétions nasales ont été analysés de façon exhaustive durant l'hiver 2001–2002. Un virus a été identifié chez 421 enfants : 243 VRS (57,7 %), 58 virus influenza (13,8 %), 38 rhinovirus ou entérovirus (9 %), neuf virus para-influenza (2,1 %) et huit adénovirus (1,9 %). L'étude complémentaire par biologie moléculaire à la recherche du génome MPVh a porté sur 337 échantillons. Dix-neuf ont été positifs (44,4 % de prélèvements négatifs ; 5,6 % de MPVh) [5]. Durant l'épidémie de l'hiver précédent (2000–2001), sept infections à MPVh avaient été mises en évidence permettant une description de la population infectée sur 26 enfants.

### 2.2. Sémiologie

L'âge moyen des nourrissons (inférieur à 3 ans) était de 10,5 mois ( $\pm$  8,7 mois). L'effectif comprenait 16 garçons (61,5 %) et dix filles. Quatre (15,4 %) étaient nés prématurément et un terrain atopique personnel ou familial était retrouvé dans 13 cas (50 %).

Les motifs d'hospitalisation ont été principalement des troubles respiratoires : toux (20 cas) et gêne respiratoire (16 cas). La fièvre était observée dans 15 cas et des troubles digestifs dans 13 cas. Un nourrisson a été hospitalisé pour une crise convulsive hyperthermique. La durée moyenne d'hospitalisation était de 7,19 jours ( $\pm$  7,75 jours) et de 5,87 jours après exclusion d'une enfant hospitalisée 42 jours dont la contamination par le MPVh a été probablement nosocomiale (identifiée après 23 jours d'hospitalisation) (Tableau 1). Durant l'hospitalisation, les symptômes retrouvés fréquemment étaient : toux et sibilants dans 20 cas (77 %), difficultés alimentaires dans 18 cas (70 %), rhinite et fièvre dans 16 cas (62 %). Dix-sept enfants (65,4 %) ont eu une

Tableau 1  
Critères généraux et motifs d'hospitalisation de la cohorte d'enfants infectés à métapneumovirus humain

	<i>n</i>	%
Nombre d'enfants	26	
Sexe féminin	10	38
masculin	16	61,5
Antécédent d'atopie familiale ou personnelle	13	50
Antécédent de prématurité	4	15
Âge moyen en mois <sup>a</sup>	10,5 ± 8,7	
Durée moyenne d'hospitalisation en jours <sup>b</sup>	5,87	
Motifs d'hospitalisation		
Gène respiratoire	16	61,5
Fièvre (>supérieure à 38 °C)	15	58
Toux	20	77
Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)	13	50

<sup>a</sup> À l'exclusion d'un patient de 12 ans (exacerbation d'un asthme).

<sup>b</sup> À l'exclusion d'une patiente hospitalisée 42 jours (acquisition nosocomiale).

Tableau 2  
Étude clinique, biologique et radiologique de la cohorte d'enfants infectés à MPVh

Clinique	Nombre de cas	%
Sibilants	20	77
Signes de lutte	8	31
Rhinite	16	62
Fièvre (> 38 °C)	16	62
Difficultés alimentaires	18	70
Prise en charge thérapeutique		
O <sub>2</sub> dépendance (SaO <sub>2</sub> < 95 %)	3	11
Antibiothérapie	17	65
Biologie		
Anémie (Hb < 11 g/dl)	7	27
Neutropénie (< 500/mm <sup>3</sup> )	0	0
Syndrome inflammatoire (CRP > 10 mg/l)	8	31
Radiographie thoracique		
Normale	15	58
Distension thoracique	7	27
Foyer systématisé	1	4
Syndrome bronchoalvéolaire	12	46

antibiothérapie. Les signes de gravité ont été : des signes de lutte ou une polypnée dans huit cas (31 %), une saturation transcutanée inférieure à 95 % dans trois cas (11 %). La protéine C-réactive était augmentée dans huit cas (31 %), une anémie existait dans sept cas (27 %). Aucun enfant n'était neutropénique. Vingt et une radiographies thoraciques ont été pratiquées (81 % des cas) : normales (cinq cas), syndrome bronchoalvéolaire non systématisé (12 cas), distension thoracique (sept cas) et foyer systématisé lobaire (un cas) (Tableau 2).

### 2.3. Étude analytique

La cohorte d'enfants infectés par le MPVh a été comparée avec une cohorte appariée. Seulement 18 enfants infectés par le VRS répondaient strictement aux critères d'appariement retenus : sexe, âge, lieu d'hospitalisation (Caen ou Flers),

Tableau 3  
Étude comparative entre deux populations appariées de nourrissons infectés à VRS et à MPVh

	MPV	VRS
	Nombre de cas	Nombre de cas
<i>Nombre total de cas</i>	18	18
<i>Motif d'hospitalisation</i>		
Dyspnée	9	9
Toux	13	11
Fièvre > 38 °C	10	12
Convulsions	1	0
Troubles digestifs	8	11
<i>Signes cliniques</i>		
Fièvre > 38 °C	12	13
Sibilants	13	13
Toux	13	12
Signes de lutte	6	5
Difficultés alimentaires	12	12
Rhinite	10	15
<i>Prise en charge thérapeutique</i>		
Oxygéo-dépendance	3	2
Antibiothérapie	11	12

date d'isolement viral au mois près. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée concernant les motifs d'hospitalisation, les signes cliniques, biologiques et radiologiques durant l'hospitalisation, les mesures thérapeutiques (Tableau 3).

### 3. Discussion

Une conférence de consensus en 2001 a permis de définir les critères diagnostiques et de prise en charge de la première bronchiolite du nourrisson [1]. L'origine virale de la bronchiolite est dominée par le VRS. Aucun virus n'est parfois identifiable, même en cas de tableau clinique typique de bronchiolite. Une équipe hollandaise a identifié pour la première fois en 2001 un nouveau virus appartenant à la famille des *Paramyxoviridae*. Il est appelé métapneumovirus humain car son génome est proche de celui du MPV aviaire [2]. L'étude du génome montre une analogie de 56 à 88 % entre les séquences nucléotidiques du MPV humain et les séquences du MPV aviaire [6]. Ce virus, même s'il est de découverte récente, circule dans la population humaine depuis plus de 50 ans puisque des anticorps spécifiques ont été retrouvés dans des prélèvements sériques datant de 1958 [2]. Ce virus a aussi été retrouvé au Canada chez des patients prélevés entre 1997 et 1999 [7], en Australie en 2001 [8], en Grande-Bretagne [9] et en Finlande [10]. Le nombre de sujets atteints varie d'une équipe à l'autre et ne dépasse pas la trentaine : 26 cas dans notre série, 28 cas dans la série hollandaise, dix cas dans les séries finlandaise et canadienne, neuf cas dans la série anglaise et trois cas dans la série australienne. Ces premières études concernent des enfants pour lesquels les recherches virales pour le VRS, virus influenza, virus parainfluenza, adénovirus, entérovirus, coronavirus et rhinovirus étaient négatives. Elles excluent donc les co-infections et

sous-estiment la prévalence du MPVh. Ce virus touche les populations de tous âges, mais semble avoir une prédilection pour les âges extrêmes de la vie. Dans une étude canadienne, 80 % de la population infectée à MPVh était âgée de plus de 65 ans ou de moins de cinq ans [11]. Tous les enfants ont déjà été en contact avec ce virus avant l'âge de cinq ans [2]. Notre étude est la première effectuée en France chez l'enfant. L'âge moyen de la cohorte infectée à MPVh est apparu peu différent de celui de la cohorte finlandaise (10,5 vs 7 mois). La durée moyenne d'hospitalisation était de 5,87 jours (2,5 jours en Finlande) [10]. Il serait utile d'étudier les modalités de prise en charge, les variations saisonnières et les co-infections (notamment à rotavirus) pour mieux comprendre ces différences. Notre étude a été réalisée chez des enfants hospitalisés pour une infection respiratoire et il n'est pas possible d'étudier la prévalence communautaire ni le portage chronique du MPVh. L'exacerbation d'un asthme contemporaine d'une infection respiratoire à MPVh sans pneumopathie a été observée dans notre série. Les statistiques comparatives sont probablement biaisées car les épidémies étudiées correspondent à différentes années (entre 1997 et 2002). Comme la plupart des auteurs, nous avons retrouvé une symptomatologie commune pour les deux virus. Le MPVh peut aussi être associé à des infections respiratoires basses sévères chez de très jeunes enfants, des personnes âgées et des immunodéprimés [11]. Aucune différence significative n'a été relevée entre les enfants infectés à MPVh et la cohorte appariée infectée par le VRS. Le MPVh et le VRS semblent responsables d'un tableau clinique de gravité identique dans cette cohorte de faible effectif. Ces résultats incitent à rechercher le MPVh chez les enfants atteints de bronchiolite VRS-négative et à poursuivre la recherche d'autres causes virales.

#### 4. Conclusion

Les techniques de biologie moléculaire permettent aujourd'hui une meilleure étude des agents viraux responsables des infections respiratoires de l'enfant et du nourrisson. Dans notre étude, le MPVh est apparu comme l'agent res-

pensable d'un tableau typique de bronchiolite sans spécificité particulière. Le recul évolutif manque pour apprécier le risque de séquelles à long terme des infections respiratoires à MPVh.

#### Références

- [1] Conférence de consensus sur la prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. Paris, France, 21 septembre 2000. Arch Pédiatr 2001; 8(suppl 1):1s–196s.
- [2] Van Den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J, Kuiken T, De Groot R, Fouchier RAM, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nat Med 2001;7:719–24.
- [3] Freymuth F, Vabret A, Petitjean J, Gouarin S, Gueudin M, Campet M. Diagnostic moléculaire des infections virales respiratoires communautaires. Virologie 2000;4:319–28.
- [4] Brouard J, Freymuth F, Toutain F, Vabret A, Petitjean J, Gouarin S, et al. Exacerbation de l'asthme et identification virale associée à celle du *Chlamydiae pneumoniae* et du *Mycoplasma pneumoniae* : épidémiologie comparative entre nourrissons et enfants âgés de plus de deux ans. Rev Fr Allergo Immunol Clin 2001;41:389–95.
- [5] Freymuth F, Vabret A, Legrand L, Etteradossi N, Lafay-Delaire F, Brouard J, et al. Presence of the new human metapneumovirus in French children with bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J 2003;22:92–4.
- [6] Van Den Hoogen BG, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RAM. Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. Virology 2002;295:119–32.
- [7] Peret TC, Boivin G, Li Y, Couillard M, Humphrey C, Osterhaus AD, et al. Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. J Infect Dis 2002;185:1660–3.
- [8] Nissen MD, Siebert DJ, Mackay IM, Sloots TP, Withers SJ. Evidence of human metapneumovirus in Australian children. Med J Aust 2002; 176:188.
- [9] Stockton J, Stephenson I, Fleming D, Zambon M. Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. Emerg Infect Dis 2002;8:897–901.
- [10] Jartti T, Van Den Hoogen B, Garofalo RP, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Metapneumovirus and acute wheezing in children. Lancet 2002;360:1393–4.
- [11] Boivin G, Abed Y, Pelletier G, Ruel L, Moisan D, Côté S, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. J Infect Dis 2002;186: 1330–4.