



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.



Reçu le :
1^{er} juin 2014
Accepté le :
31 octobre 2014
Disponible en ligne
19 décembre 2014



Étude prospective de l'écologie virale hivernale dans un service de réanimation pédiatrique

Winter viral ecology in a pediatric intensive care unit:
A prospective study

G. Mortamet^{a,*}, R. Morello^b, M. Jokic^a, A. Vabret^{c,e}, M. Leroux^c, J. Brouard^{d,e},
J. Dina^{c,e}

^a Unité de réanimation pédiatrique, CHU de Caen, avenue Côte-de-Nacre, 14033 Caen, France

^b Département de biostatistiques et de recherche clinique, CHU de Caen, avenue Georges-Clémenceau, 14033 Caen, France

^c Laboratoire de virologie, CHU de Caen, avenue Georges-Clémenceau, 14033 Caen, France

^d Service de pédiatrie, CHU de Caen, avenue Côte-de-Nacre, 14033 Caen, France

^e Université de Caen, EA4655, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Summary

Introduction. Viral respiratory infections are common in children, most of which are due to a virus. They can lead to serious infections, and these children may require treatment in a pediatric intensive care unit (PICU). This prospective study evaluated the epidemiology of respiratory viruses and associated illnesses among children hospitalized in a PICU during the three winter months of 2012–2013.

Methods. All the children admitted to the PICU, University Hospital of Caen, France, were included. Nasal swabs were collected and specimens were tested using a single real-time PCR (polymerase chain reaction).

Results. Of the 105 patients admitted to the PICU during the study period, 84 fulfilled the inclusion criteria. The “respiratory group” included 37 patients with respiratory symptoms at admission while the “nonrespiratory group” included 47 patients with no respiratory symptoms. The 84 nasal swabs collected included 54 that were considered positive (64.3%) and 70 viruses were detected. The most commonly detected virus was RSV ($n = 28$; 40.0% positive samples), followed by HRV ($n = 24$; 34.3%). Viruses were more frequently detected in the respiratory (86.5%) than in the nonrespiratory (42.6%) group ($P < 0.001$). Statistical analysis by subgroups revealed that RSV infections were significantly more frequent in the respiratory group (54.1%) than in the nonrespiratory group (6.4%) ($P < 0.001$). There was no difference for HRV (32.4% and 27.7%) or

Résumé

Le but de cette étude prospective était d'évaluer l'épidémiologie des virus respiratoires chez les enfants hospitalisés dans une unité de réanimation et de soins continus pédiatriques pendant 3 mois d'hiver, en 2012–2013. Ont été inclus tous les enfants admis en réanimation pédiatrique du centre hospitalier universitaire (CHU) de Caen et ayant bénéficié d'une recherche d'infection par un virus respiratoire à partir d'un prélèvement nasal analysé par amplification génique (PCR) multiplex. Sur 105 enfants admis, 84 répondaient aux critères d'inclusion. Trente-sept enfants présentaient un ou plusieurs symptômes respiratoires à l'admission. Cinquante-quatre échantillons étaient positifs (64,3 %) avec 70 virus détectés. Le virus dont la prévalence était la plus élevée était le virus respiratoire syncytial (VRS) ($n = 28$; 40,0 %), suivi par le rhinovirus ($n = 24$; 34,3 %). Parmi les enfants sans symptômes respiratoires, 42,6 % étaient infectés par un ou plusieurs virus. Aucune différence de durée d'hospitalisation, de durée de ventilation mécanique n'a été mise en évidence en fonction du virus détecté. La principale limite de cette étude est l'analyse par PCR, beaucoup plus sensible que d'autres méthodes de détection, notamment chez des sujets asymptomatiques sur le plan respiratoire. Cette étude révèle cependant un taux élevé d'infections respiratoires causées par des virus chez les enfants qui ne présentent pas de symptômes respiratoires à leur admission en unité de réanimation et soins continus. Elle suggère un

* Auteur correspondant. Service de réanimation et de soins continus médico-chirurgicaux pédiatriques, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. e-mail : guillaume.mortamet@nck.aphp.fr (G. Mortamet).

for the other viruses. No difference in duration of hospitalization or duration of mechanical ventilation was demonstrated depending on the virus detected.

Discussion. The use of the very sensitive multiplex PCR technique increased virus detection rates in both symptomatic and asymptomatic subjects.

Conclusion. We have confirmed the frequency of RSV infections in a PICU and found that many patients without respiratory symptoms have respiratory infections caused by viruses. The impact of these infections on patient outcome should now be analyzed in order to demonstrate the role played by respiratory viruses.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les infections respiratoires sont fréquentes chez l'enfant, et la plupart d'entre elles sont d'origine virale [1,2]. Dans les pays à climat tempéré, elles surviennent principalement en hiver [2]. Ces infections sont en grande partie responsables de l'augmentation des admissions dans les services d'urgences pédiatriques pendant cette période [3]. Les virus respiratoires peuvent entraîner des infections graves et mortelles chez l'enfant, qu'il soit immunodéprimé ou non, avec parfois nécessité d'une hospitalisation dans une unité de réanimation ou de soins continus pédiatrique [4]. À titre d'exemple, en 2009 en France, environ 10 % des nourrissons hospitalisés pour une bronchiolite l'avaient été dans une unité de soins intensifs [5].

Récemment, de nouvelles méthodes de diagnostic rapides et très sensibles permettant l'identification d'un grand nombre de virus, comme l'amplification génique (PCR) multiplex, ont grandement contribué à l'amélioration du diagnostic des infections virales respiratoires. Depuis la pandémie grippale de 2009, des trousse diagnostiques permettant la détection de plusieurs cibles virales en un seul test ont été développées [6]. Les études portant sur les infections virales respiratoires chez des enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique sont peu nombreuses ou concentrées sur l'évaluation des épidémies [4,7].

Le but de cette étude prospective était d'évaluer l'épidémiologie des virus respiratoires chez les enfants hospitalisés dans une unité de réanimation et de soins continus pédiatrique pendant 3 mois d'hiver.

2. Matériel et méthodes

2.1. Population d'étude

Tous les enfants admis dans l'unité de réanimation pédiatrique du centre hospitalier universitaire (CHU) de Caen ont été inclus, qu'ils aient des symptômes respiratoires ou non. La période d'étude a été de 3 mois, du 1^{er} décembre 2012 au 28

février 2013. Cette unité dispose de 12 lits (8 lits de réanimation et 4 lits de soins continus) et admet des enfants de 0 à 18 ans, pour des motifs médicaux ou chirurgicaux, à l'exception des pathologies néonatales. Tout enfant hospitalisé dans l'unité pendant la période d'inclusion et pour une durée d'au moins 24 h était éligible. Pour les patients hospitalisés plus d'une fois au cours de cette période, l'inclusion n'a concerné que la 1^{re} hospitalisation. Tous les enfants présentant des symptômes respiratoires (toux, rhinorrhée, apnée ou dyspnée) ont été inclus dans le groupe « respiratoire » et ceux admis pour d'autres symptômes ont été inclus dans le groupe « non respiratoire ». La recherche de virus respiratoires a été réalisée à partir d'un prélèvement nasal recueilli par les infirmières de l'unité lors des 24 premières heures sur écouvillon floqué avec milieu de transport. Les enfants n'ayant pas bénéficié d'un tel prélèvement ont été exclus de l'étude.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

février 2013. Cette unité dispose de 12 lits (8 lits de réanimation et 4 lits de soins continus) et admet des enfants de 0 à 18 ans, pour des motifs médicaux ou chirurgicaux, à l'exception des pathologies néonatales. Tout enfant hospitalisé dans l'unité pendant la période d'inclusion et pour une durée d'au moins 24 h était éligible. Pour les patients hospitalisés plus d'une fois au cours de cette période, l'inclusion n'a concerné que la 1^{re} hospitalisation. Tous les enfants présentant des symptômes respiratoires (toux, rhinorrhée, apnée ou dyspnée) ont été inclus dans le groupe « respiratoire » et ceux admis pour d'autres symptômes ont été inclus dans le groupe « non respiratoire ». La recherche de virus respiratoires a été réalisée à partir d'un prélèvement nasal recueilli par les infirmières de l'unité lors des 24 premières heures sur écouvillon floqué avec milieu de transport. Les enfants n'ayant pas bénéficié d'un tel prélèvement ont été exclus de l'étude.

2.2. Considérations éthiques

Les échantillons ont été obtenus lors de manœuvres de désencombrement nasal, un soin qui fait partie de la prise en charge standard et de la procédure diagnostique en cas d'infection respiratoire. Les enfants avec ou sans symptômes respiratoires, ainsi que leurs parents ont été informés par écrit de la réalisation de cette étude. En cas d'opposition de leur part, le patient était exclu. Ce travail a été validé par le Comité pour la protection des personnes (division Nord-Ouest III).

2.3. Technique d'analyse

Les échantillons ont été testés par PCR avec détection multiplex basée sur la technologie MLPA (Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification), Respifinder22 (Pathofinder, Maastricht, Pays-Bas) selon les instructions du fabricant. Cette technique permet la détection simultanée de 17 virus respiratoires et 4 bactéries intra-cellulaires : virus respiratoire syncytial A et B (VRS-A et VRS-B), virus influenza A et B (INF-A et INF-B), virus parainfluenza 1-4 (PIV 1-4), adénovirus (AdV), rhinovirus humains (HRV), bocavirus humains (HBoV), métapneumovirus humain (hMPV), picornavirus, coronavirus

humains (HCoV 229E, NL63, HKU1 et OC43), *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*.

3. Résultats

3.1. Population d'étude

Cent cinq enfants ont été admis dans l'unité de réanimation pédiatrique du CHU de Caen au cours de la période d'étude. Quatre-vingt quatre ont été prélevés. Aucun parent ni enfant n'a refusé l'inclusion. Vingt et un enfants n'ont pas été dépistés pour des raisons liées à l'organisation du service et non au patient. Trente-sept enfants avaient été admis en décembre 2012, 22 en janvier 2013 et 25 en février 2013. Parmi les enfants inclus 52 étaient des garçons et 32 étaient des filles. Douze enfants avaient des antécédents de prématurité (naissance avant 37 semaines d'aménorrhée [SA]) et 12 avaient une pathologie chronique sous-jacente (3 cardiopathies congénitales, 3 pathologies neuro-musculaires, 2 bronchodysplasies, 3 pathologies génétiques et 1 pathologie cancéreuse). Trente-sept enfants présentant un ou plusieurs symptômes respiratoires à leur admission ont été inclus dans le groupe respiratoire (44 %). Le taux de détection virale a été de 89,2 % dans le groupe respiratoire et de 44,7 % dans le groupe non respiratoire ($p < 0,001$). Au total, 24 enfants avaient été admis pour une prise en charge post-opératoire (6 après une intervention programmée et 18 après une intervention non programmée) et 60 pour une cause médicale, dont 29 pour un motif respiratoire. L'âge moyen de la population dans le groupe respiratoire était beaucoup plus jeune que dans le

groupe non respiratoire (11 mois versus 69 mois). Le [tableau I](#) résume les caractéristiques de la population d'étude.

3.2. Analyse épidémiologique

Sur les 84 prélèvements, 54 ont été positifs (64,3 %) avec 70 virus détectés, une co-détection virale ayant été identifiée sur 15 prélèvements : 2 virus dans 14 échantillons (16,7 %) et 3 dans 1 prélèvement (1,2 %). Le virus dont la prévalence était la plus élevée était le VRS ($n = 28$; 40,0 % des échantillons positifs), suivi par le rhinovirus ($n = 24$; 34,3 %), le virus influenza ($n = 5$; 7,1 %) et l'adénovirus ($n = 5$; 7,1 %). Les virus parainfluenza ont été identifiés dans 2 échantillons, le coronavirus dans 4, le bocavirus et le métapneumovirus dans un seul échantillon chacun ([tableau II](#)).

3.3. Aspects cliniques des infections

La détection d'un ou plusieurs virus respiratoires a été plus fréquente dans le groupe respiratoire comparé au groupe non respiratoire (86,5 % versus 42,6 %) ($p < 0,001$). Dans l'analyse statistique par sous-groupe, les infections à VRS étaient significativement plus fréquentes chez les enfants avec des symptômes respiratoires (58,5 %) que chez les asymptomatiques (13,8 %) ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative pour tous les autres virus ([tableau II](#)). Par ailleurs, en dehors du VRS qui était plus fréquent dans le groupe respiratoire, la répartition épidémiologique dans les deux groupes était comparable. Selon le virus détecté, aucune différence de durée d'hospitalisation, de durée de ventilation mécanique, qu'elle soit invasive ou non invasive, n'a été mise en évidence ([tableau III](#)).

Tableau I

Caractéristiques de la population d'étude en fonction de la présence ou non de symptômes respiratoires à l'admission.

	Total	Présence de symptômes respiratoires		Absence de symptômes respiratoires	
		n	%	n	%
Nombre de patients	84	37	44,0	47	56,0
Nombre de patients infectés	54	33	61,1	21	38,9
Âge médian (mois)		11,2		69	
Garçons	52	24	46,2	28	53,8
Filles	32	13	40,6	19	59,3
Prématuré < 37SA	13	9	69,2	4	30,8
Antécédents de pathologie chronique	14	7	50,0	7	50,0
<i>Motif d'hospitalisation</i>					
Chirurgie programmée	6	0	0,0	6	100,0
Chirurgie non programmée	18	1	5,5	17	94,5
Motif neurologique	11	1	9,0	10	91,0
Motif hémodynamique	10	2	20,0	8	80,0
Motif respiratoire	29	29	100,0	0	0,0
Autre	10	4	40,0	6	60,0

SA : semaines d'aménorrhée.

Tableau II

Infection virale chez les 84 patients avec et sans symptômes respiratoires : analyse épidémiologique.

	Présence de symptômes respiratoires (n = 41)		Absence de symptômes respiratoires (n = 29)		Total		p				
	n	% des 84 patients	n	% des 84 patients	n	% des 84 patients					
Nombre de patients	37	44,0	47	56,0	84	100,0					
Patients non infectés	4	4,8	26	30,9	30	35,7	p < 0,001				
Patients infectés	33	39,3	21	25,0	54	64,3	p < 0,001				
	n		% des 41 virus identifiés		n		% des 29 virus identifiés		% des 70 virus identifiés		p
	n	% des 41 virus identifiés	n	% des 29 virus identifiés	n	% des 29 virus identifiés	n	% des 70 virus identifiés	n	% des 70 virus identifiés	
Virus respiratoire syncytial	24	58,5	4	13,8	28	40,0	24	34,3	28	40,0	p < 0,001
Rhinovirus	12	29,2	12	41,3	24	34,3	5	7,1	12	17,1	NS
Virus influenza	1	2,4	4	13,8	5	7,1	2	2,9	5	7,1	NS
Adenovirus	2	4,8	3	10,3	5	7,1	1	3,4	2	2,9	NS
Virus parainfluenza	1	2,4	1	3,4	2	2,9	0	0,0	1	1,4	NS
Coronavirus	0	0,0	4	13,8	4	5,7	0	0,0	1	1,4	NS
Bocavirus	0	0,0	1	3,4	1	1,4	0	0,0	1	1,4	NS
Métapneumovirus	1	2,4	0	0,0	1	1,4	1	1,4	1	1,4	NS
Total	41	100	29	100	70	100					

4. Discussion

Cette étude prospective a été réalisée sur des sujets admis en réanimation, qui sont par définition les enfants les plus sévèrement atteints. Les résultats épidémiologiques sont comparables à ceux d'études antérieures, y compris chez des enfants admis dans des unités de pédiatrie générale [8]. Notre analyse a en effet confirmé l'importance des infections causées par le VRS. Ce virus reste le principal agent responsable des infections virales respiratoires en réanimation pédiatrique. Il engendre une morbi-mortalité importante, notamment chez les enfants de moins de 3 mois qui développent le plus souvent un tableau clinique de bronchiolite [9]. Le virus arrivant en seconde position dans notre étude était le rhinovirus. Cet agent, dont l'incidence varie en fonction des sérotypes circulants, ne subit pas vraiment de variations saisonnières. Il touche principalement les enfants de moins de 2 ans et la morbi-mortalité qu'il provoque est moindre que celle du VRS [10,11]. Le taux de détection des autres virus a été relativement faible mais cela

peut s'expliquer par la faible prévalence de ces infections à cette période.

Le taux global de détection de virus a été relativement élevé (64,3 %). Ce résultat était attendu chez les enfants présentant des symptômes respiratoires. En revanche, chez les enfants asymptomatiques sur le plan respiratoire, le taux d'infection est plus étonnant. Ploin et al. ont montré que près de 30 % des enfants consultants dans un service d'urgence et sans symptômes respiratoire étaient infectés par le virus de la grippe [12]. Une des limites de notre étude est donc le nombre important d'enfants exclus parce qu'ils n'avaient pas été dépistés pour des virus respiratoires (24 patients ; 22,8 %). Nous pouvons supposer que la majeure partie de ces enfants non dépistés n'avait pas de signes respiratoires, ce qui a pu engendrer un biais de sélection et expliquer le taux élevé d'infection. Une autre limite de notre étude est la petite taille de la population analysée, même si celle-ci correspond au nombre d'enfants pris en charge dans un service de réanimation pédiatrique de taille moyenne pendant 3 mois. À ces limites s'ajoutent les

Tableau III

Durée d'hospitalisation et besoins de ventilation mécanique en fonction des virus incriminés.

Virus	Nombre de patients	Durée moyenne d'hospitalisation (jours)	Nombre de patients nécessitant une VNI	Nombre de patients nécessitant une VI
Virus respiratoire syncytial	28	5,1	17	5
Rhinovirus	24	4,4	6	1
Virus Influenza	5	11,5	0	2
Adenovirus	5	6,6	2	2
Virus Parainfluenza	2	8	0	0
Coronavirus	4	3,8	1	1
Bocavirus	1	3	0	0
Métapneumovirus	1	1	0	0

VNI : ventilation non invasive ; VI : ventilation invasive.

particularités propres à l'analyse par PCR. En effet, cette technique de détection multiplex, beaucoup plus sensible que d'autres, est responsable du taux élevé de détection virale, notamment chez des sujets asymptomatiques sur le plan respiratoire [13]. L'interprétation de résultats positifs de PCR multiplex reste problématique, comme l'ont suggéré Jarri et al. [14]. D'une part la technique d'identification peut être faussement positive, et d'autre part l'infection peut être réellement asymptomatique, qu'elle soit aiguë, persistante ou qu'elle soit une réactivation d'une infection latente. La PCR peut également être positive dans les cas d'infections encore en période d'incubation, ou au contraire lors d'infections passées pour les virus ayant une clairance plus longue. En effet, certaines études ont montré que les virus respiratoires, comme le rhinovirus, pouvaient persister jusqu'à 5 à 6 semaines dans la muqueuse nasale [15]. Pour toutes ces raisons, l'imputabilité d'un virus respiratoire isolé par PCR sur un prélèvement nasal reste difficile à prouver, même si d'un point de vue virologique, l'isolement d'un virus par PCR est synonyme d'infection, qu'elle soit symptomatique ou non. La notion de charge virale obtenue en PCR quantitative pourrait contribuer à évaluer l'imputabilité du virus.

Malgré ces limites, l'importance des infections respiratoires chez les enfants admis pour un autre motif doit être connue. Nous voyons plusieurs implications pratiques à cette donnée. Tout d'abord, cette information peut nous amener à interpréter différemment l'évolution clinique d'un malade. Par exemple, après une intervention chirurgicale, la fièvre n'est pas nécessairement liée à une infection post-opératoire, mais pourrait être le signe d'une infection virale chez un patient sans symptômes respiratoires à l'admission. De plus, comme le souligne notre travail, la fréquence élevée des infections respiratoires virales peut justifier de les rechercher à l'admission en réanimation ou avant une chirurgie programmée. L'intérêt d'un tel dépistage a été montré dans plusieurs études [16,17]. Il diminuerait le risque d'infection nosocomiale post-opératoire d'origine virale. Néanmoins, son coût doit être mis en balance avec l'économie du nombre d'infections nosocomiales évitées. Enfin, au vue de nos résultats, il semblerait nécessaire en hiver d'étendre les moyens de prévention des infections nosocomiales d'origine virale, comme l'isolement protecteur et le port de masque pour tous les patients admis en réanimation pédiatrique, quelle que soit leur symptomatologie.

5. Conclusion

Cette étude confirme l'importance des infections à VRS dans une unité de réanimation pédiatrique mais surtout elle révèle un taux élevé d'infections virales des voies respiratoires causées chez des enfants ne présentant pas de symptômes respiratoires à leur admission. Même si l'imputabilité d'une infection par un virus respiratoire isolé par PCR est discutable, cette observation suggère un intérêt au dépistage des infections virales respiratoires à l'admission des enfants et un

bénéfice à l'extension des mesures d'isolement préventif pour tous les patients hospitalisés en réanimation pédiatrique.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] El-Hajje MJ, Lambe C, Moulin F, et al. The burden of respiratory viral disease in hospitalized children in Paris. *Eur J Pediatr* 2008;167:435-6.
- [2] Marcone DN, Ellis A, Videla C, et al. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized and outpatient children in Buenos Aires, Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e105-10.
- [3] Yorita KL, Holman RC, Sejvar JJ, et al. Infectious disease hospitalizations among infants in the United States. *Pediatrics* 2008;121:244-52.
- [4] Jefferson LS. Serious and lethal respiratory tract infections of viral etiology in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2000;11: 19-24.
- [5] Che D, Nicolau J, Bergounioux J, et al. Bronchiolite du nourrisson aiguë en France : bilan des cas hospitalisés en 2009 et facteurs de létalité. *Arch Pediatr* 2012;18:700-6.
- [6] Reijans M, Dingemans G, Klaassen CH, et al. RespiFinder: a new multiparameter test to differentially identify fifteen respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2008;46:1232-40.
- [7] Abdul Ghani A, Morrow B, Hardie D, et al. An investigation into the prevalence and outcome of patients admitted to a pediatric intensive care unit with viral respiratory tract infections in Cape Town, South Africa. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:e275-81.
- [8] Laurent C, Dugue A, Brouard J, et al. Viral epidemiology and severity of respiratory infections in infants in 2009: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:827-31.
- [9] Soilly AL, Ferdynus C, Desplanches O, et al. Paediatric intensive care admissions for respiratory syncytial virus bronchiolitis in France: results of a retrospective survey and evaluation of the validity of a medical information system programme. *Epidemiol Infect* 2012;140:608-16.
- [10] Louie JK1, Roy-Burman A, Guardia-Labar L, et al. Rhinovirus associated with severe lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:337-9.
- [11] Freymuth F, Vabret A, Dina J, et al. Les virus des bronchiolites aiguës. *Arch Pediatr* 2010;17:1192-201.
- [12] Ploin D, Liberas S, Thouvenot D, et al. Influenza burden in children newborn to eleven months of age in a pediatric emergency department during the peak of an influenza epidemic. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:S218-22.
- [13] Rhedin S, Lindstrand A, Rotzén-östlund M, et al. Clinical utility of PCR for common viruses in acute respiratory illness. *Pediatrics* 2014;133:e538.
- [14] Jartti T, Söderlund-Venermo M, Hedman K, et al. New molecular virus detection methods and their clinical value in lower respiratory tract infections in children. *Paediatr Respir Rev* 2013;14:38-45.
- [15] Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, et al. Persistence of rhinovirus and enterovirus RNA after acute respiratory illness in children. *J Med Virol* 2004;72:695-9.
- [16] Schell DN, Winlaw DS. Peri-operative management of pediatric patients undergoing cardiac surgery—focus on respiratory aspects of care. *Pediatric Res* 2007;8:336-47.
- [17] Altman CA, Englund JA, Demmler G, et al. Pediatric cardiology respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2000;21:433-8.