



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 :  
10 avril 2016  
Accepté le :  
12 juin 2017  
Disponible en ligne  
16 août 2017



CrossMark

# Rhinovirus : des pathogènes sous-estimés chez les patients en période néonatale

## Rhinovirus: Underestimated pathogens in patients during the neonatal period

S. Zacharie<sup>a,b</sup>, A. Vabret<sup>c,d</sup>, B. Guillois<sup>e</sup>, C. Dupont<sup>a</sup>, J. Brouard<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de pédiatrie médicale, CHU de Caen, avenue Côte-de-Nacre, 14033 Caen, France

<sup>b</sup> Service de pédiatrie, hôpital Sainte-Musse, centre hospitalier intercommunal Toulon-La-Seyne-sur-Mer, CS 31412, 83056 Toulon, France

<sup>c</sup> Laboratoire de virologie, CHU de Caen, avenue Clemenceau, 14033 Caen, France

<sup>d</sup> Groupe de recherche sur l'adaptation microbienne (GRAM2), Normandie université, Unicaen, Unirouen, 14000 Caen, France

<sup>e</sup> Service de néonatalogie, CHU de Caen, avenue Côte-de-Nacre, 14033 Caen, France

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

### Summary

**Introduction.** In recent years, developments in virological tools have led to the easy detection of rhinoviruses and enteroviruses (E/RV). Their detection is very frequent in cases of airway involvement in children and their demonstrated causality. But the morbidity of E/RV in the neonatal period is unknown due to lack of epidemiological data. The objective of this study was to evaluate the incidence and clinical characteristics of these infections in hospitalized neonates.

**Materials and methods.** We retrospectively analyzed the virology specimens of all neonates hospitalized at the Caen University Hospital between 2006 and 2011. Clinical characteristics were obtained from the charts.

**Results.** During the study period, 4544 infants aged less than 28 days were hospitalized: 4159 in the neonatal ward and 385 in the pediatric ward. Among these, 711 virology specimens were available, 31% of which identified at least one virus. An E/RV was identified in 87 patients (1.9% of the neonates admitted during the study period): 52 in the pediatric ward (13.5% of 385), and 35 in the neonatal ward (0.8% of 4159). The mean gestational age was 39 weeks in the pediatric cohort and 35 weeks in the neonatal cohort. The main indication for virological analysis was persistent drowsiness (28%), temperature above 38 °C (25%), an apparently life-threatening event (23%), bradycardia (20.5%), and pallor (20.5%). Respiratory symptoms associated with E/RV infection were coryza

### Résumé

**Introduction.** Les récents développements des outils de diagnostic virologique ont permis d'identifier les entérovirus et rhinovirus (E/RV) plus aisément. Leur mise en évidence est très fréquente lors d'atteintes des voies aériennes chez l'enfant et leur causalité démontrée. La morbidité néonatale des infections à E/RV est méconnue, le manque de données épidémiologiques et cliniques empêche l'interprétation de tels résultats virologiques. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer en période néonatale la fréquence d'identification et l'expression clinique corrélée à l'identification d'E/RV.

**Matériel et méthodes.** Six années de résultats virologiques issus de prélèvements naso-pharyngés d'enfants à terme âgés de moins de 28 jours et prématurés de moins de 28 jours d'âge corrigé ont été colligées.

**Résultats.** Au cours de la période d'inclusion 4544 enfants ont été hospitalisés, 711 prélèvements ont été effectués dont 31 % ont identifié au moins un virus respiratoire. La fréquence globale d'identification d'E/RV a été de 1,9 % (0,8 % en néonatalogie, 13 % en pédiatrie médicale) : 35 enfants en néonatalogie (terme moyen : 35 semaines), 52 en pédiatrie médicale (terme moyen : 39 semaines). Les motifs du prélèvement virologique avaient été : une hypo-réactivité persistante (28 %), une température supérieure à 38 °C (25 %), un malaise brutal (23 %), une bradycardie (20,5 %) et un changement de teint inexplicé (20,5 %). L'identification virale

\* Auteur correspondant.

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

(74%), cough (35%), hypoxemia (32%), accessory muscle use, and recession (31%). Digestive symptoms were poor feeding (59%), regurgitation (38%), abdominal distension (24%), and projectile vomiting (17%). Twenty-three percent of the patients required admission to the neonatal ICU or pediatric ICU. Respiratory treatments included oxygen (24% of 87 patients), continuous positive airway pressure (11%), and ventilation (5%). Antibiotics were prescribed in 41% of the patients (46), but only 10% (9) had an identified concomitant bacterial infection. In the neonatal department, nosocomial acquisition was suspected in 50% of E/RV infections.

**Conclusion.** E/RV infections have a significant morbidity in neonates, and nosocomial transmission of the virus is underestimated. We recommend that respiratory viruses, including E/RV, be tested for in any unexplained signs in a neonate. Better identification of viruses might shorten the duration of unnecessary antibiotics.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

La prévalence et la causalité des identifications virales dans les sécrétions respiratoires sont méconnues en période néonatale. Les enfants concernés sont à risque d'infection en raison de leur immaturité immunitaire, accentuée en cas d'accouchement prématuré par une immunité humorale passive maternelle incomplète. L'absence d'allaitement maternel et la nécessité de gestes invasifs augmentent cette fragilité [1]. Une détérioration clinique à cet âge faisant craindre une origine bactérienne, une antibiothérapie préemptive est la règle malgré des résultats bactériologiques ou biologiques parfois non concluants. L'origine virale est rarement évoquée ou recherchée dans ces situations. La disponibilité des outils moléculaires de diagnostic virologique permet une meilleure reconnaissance du rôle des infections virales durant la période néonatale [2]. Les infections virales respiratoires peuvent être nosocomiales, un quart à un tiers de toutes les infections acquises en secteur pédiatrique étant virales [3]. Dans une récente revue de la littérature, Civardi et al. ont rapporté 32 épidémies virales survenues en unité de soins intensifs néonatals [4]. Certaines étaient causées par un virus reconnu pour son agressivité : virus respiratoire syncytial (RSV), adénovirus (ADV), *virus influenza* (VI) ou *para-influenza* (VPI). Cette étude a également souligné le rôle potentiel de virus ayant la réputation historique de bénignité avec une expression limitée au tractus respiratoire supérieur : rhinovirus et coronavirus. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer la fréquence et l'expression clinique corrélée à l'identification

positive avait été associée principalement à une symptomatologie respiratoire (rhinite : 74 %, toux : 35 %, désaturation : 32 %, tirage : 31 %) ou digestive (diminution des prises alimentaires : 59 %, régurgitations : 38 %, ballonnement abdominal : 24 %, vomissements en jet : 17 %). Une prise en charge en soin intensif néonatal ou en réanimation pédiatrique avait concerné 23 % de la cohorte. Une oxygénothérapie avait été nécessaire chez 24 % des enfants, une ventilation non invasive chez 11 % et une intubation trachéale chez 5 %. Une antibiothérapie avait été prescrite chez 36 des enfants (41 %) et une co-infection bactérienne avait été authentifiée chez 9 (10 %). Dans le service de néonatalogie, une acquisition nosocomiale avait été suspectée chez 50 % des infections E/RV.

**Conclusion.** L'atteinte respiratoire haute bénigne par E/RV est classique, les infections néonatales à E/RV semblent pourtant corrélées à une morbidité marquée. Cette fréquence d'identification permet de souligner la sous-estimation de la transmission nosocomiale et l'importance de réévaluer les mesures de prévention dans ces secteurs. Nos résultats sont en faveur de la recherche des virus respiratoires, dont E/RV, lors d'une altération clinique inexplicée en période néonatale ; une identification virale rapide serait susceptible de raccourcir une antibiothérapie souvent préemptive.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

d'entérovirus et de rhinovirus (E/RV) au sein d'une cohorte de nouveau-nés.

## 2. Matériels et méthode

### 2.1. Type d'étude

Une étude mono-centrique rétrospective, en soin courant avec reconstitution de cohorte à partir des bases de données hospitalières, a été réalisée dans 2 services du centre hospitalier universitaire (CHU) de Caen (néonatalogie, pédiatrie médicale). Elle a inclus les enfants âgés de moins de 28 jours hospitalisés en pédiatrie médicale et ceux de moins de 28 jours d'âge corrigé hospitalisés en néonatalogie, pour lesquels une recherche virologique sur un prélèvement nasopharyngé avait identifié un E/RV. Les dossiers hospitaliers compris entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2011 ont été inclus. Le recrutement du service de néonatalogie avait été par admission directe d'une maternité, celui de pédiatrie médicale par une affection en période néonatale apparue après retour au domicile.

### 2.2. Identification virale

Les investigations virologiques avaient été pratiquées dès l'admission ou au décours de l'hospitalisation, en cas d'affection fébrile ou d'altération clinique inexplicée : augmentation des besoins en oxygène, troubles du rythme cardiaque ou respiratoire, altération neurologique. Les protocoles en soin

**Tableau 1**  
Techniques d'identification virale utilisées.

	Immunofluorescence et culture virale	Culture virale et RT-PCR	Multiplex respiratoire	Total
Service de néonatalogie	12	7	16	35
Service de pédiatrie médicale	9	15	28	52
Total	21	22	44	87

RT-PCR amplification génique par transcription reverse de l'ARN.

courant dans les 2 services n'incluaient pas de prélèvements viraux systématiques. Les échantillons avaient été obtenus par un prélèvement des sécrétions nasopharyngées (aspiration ou écouvillonnage), puis adressé au laboratoire de virologie dans un milieu de transport virologique et conservés initialement à 4 °C. Ces prélèvements avaient bénéficié d'une immunofluorescence (RSV A et B, VI A et B, ADV, VPI 1-2-3, métagroupevirus [MPV]) et d'une culture cellulaire avec identification virale moléculaire (considérée comme négative en l'absence d'effet cytopathique à 3 semaines). À partir de 2010, une détection moléculaire multiplex des virus respiratoires et germes atypiques (Respifinder Smart 22<sup>®</sup>) était devenue la technique de référence (Tableau 1). En accord avec la taxonomie actuelle, rhinovirus et entérovirus ont été regroupés au genre entérovirus (E/RV) [5]. La définition retenue d'une acquisition nosocomiale d'un E/RV a été une identification virale plus de 5 jours après l'admission de l'enfant [6].

### 2.3. Statistiques

Les variables catégorielles ont été exprimées sous forme de nombre et de pourcentages, les valeurs continues ont été décrites sous forme de moyenne  $\pm$  déviation standard et de médiane. La comparaison des données continues a été effectuée par le test de Student ; la comparaison des données qualitatives a été effectuée par le test de  $\chi^2$  de Pearson et lors d'effectifs inférieurs à 5 par les tests exacts de Fischer. Une différence a été dite significative si le risque alpha était inférieur à 5 % ( $p < 0,05$ ). Cette étude a été descriptive, la réalisation des investigations virologiques a été secondaire au contexte clinique évalué par le praticien prenant en charge l'enfant. Les analyses statistiques ont été effectuées par l'intermédiaire du site de biostatistiques en ligne BiostaTGV (<https://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>).

### 2.4. Considérations éthiques

Les dossiers médicaux (version papier ou informatique) ont été sélectionnés à partir des données du laboratoire de virologie puis consultés directement dans les services respectifs, l'investigateur coordonnateur (SZ) s'assurait que l'anonymat du patient était respecté. Seul le numéro d'inclusion et les initiales des patients ont été inscrits dans les fiches de recueil de données. Une déclaration a été effectuée à la Commission

nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) (N°: 1957428 V o) et un avis favorable a été obtenu auprès du Comité de protection des personnes Nord-Ouest III.

## 3. Résultats

### 3.1. Population de l'étude

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2011 il y avait eu 4159 entrées dans le service de néonatalogie et 385 enfants âgés de moins de 28 jours dans celui de pédiatrie médicale. Sept cent onze prélèvements nasopharyngés avaient été effectués (parfois plusieurs chez le même enfant).

### 3.2. Épidémiologie descriptive

Sur 711 prélèvements, 490 avaient été négatifs (taux de positivité de la recherche virale : 31 %), 99 E/RV avaient été identifiés, 90 RSV, 12 coronavirus, 10 VPI, 7 VI, 2 ADV, 1 bocavirus. En excluant les doublons, 87 enfants de moins de 28 jours ont été inclus (Tableau 2) : 35 en néonatalogie et 52 en pédiatrie médicale (52 identifications virales avant 2010, 35 identifications virales entre 2010 et 2011). La fréquence de l'infection E/RV avait été de 1,9 % sur l'ensemble des enfants hospitalisés (néonatalogie 0,8 %, pédiatrie 13 %,  $\chi^2 : p < 10^{-3}$ ). Les infections à E/RV avaient présenté 2 pics de fréquence, l'un printanier (mai-juin), l'autre automnal (octobre-décembre) (Fig. 1). L'acquisition nosocomiale avait été suspectée à 18 reprises, toujours chez des nouveau-nés pris en charge en néonatalogie, soit 50 % de la cohorte infectée par E/RV de ce service. E/RV avait été identifié 11 fois dans le liquide céphalorachidien (néonatalogie : 1, pédiatrie médicale : 10), 7 fois dans les selles (néonatalogie : 1, pédiatrie médicale : 6) et une fois dans les urines (néonatalogie). Parmi les 87 E/RV avaient été identifiés : 31 rhinovirus, 3 échovirus 9, 2 coxsackievirus A21, 2 coxsackievirus B5, 1 échovirus 30, 1 échovirus 11 et 1 coxsackievirus B6.

### 3.3. Analyse descriptive clinique

Le sex-ratio était de 1,48, identique au sein de chaque cohorte. Le terme moyen en néonatalogie était de 35 semaines d'aménorrhée (SA) (médiane : 34 SA) et en pédiatrie de 39 SA (médiane : 40 SA). Cinquante-sept enfants étaient nés à terme et 24 prématurément : 2 avec un terme inférieur à 28 semaines

Tableau 2

Description de la cohorte d'enfants hospitalisés ayant présenté une infection à entéro/rhinovirus.

	Service de néonatalogie (n = 35)	Service de pédiatrie (n = 52)	Ensemble (n = 87)	Comparaison entre les 2 services (p)
Filles/garçons	14/21	21/31	35/52	NS
Terme (semaines aménorrhée) : moyenne/médiane	35/34	39/40		
Âge lors du prélèvement virologique (jours)				
Moyenne (± DS)	33,3±34,6/14	21,9±7,8	26,5±23,2	0,02
Délai entre symptômes cliniques initiaux et réalisation du prélèvement virologique (jours)				
Moyenne (± DS)	5,4 ± 5,7	4,8 ± 5,9	5 ± 5,8	NS
Médiane	4	3	3	
Motif initial de réalisation du prélèvement <sup>a</sup>				
Hypo-réactivité	11	14	25 (28 %)	NS
Malaise inopiné	14	6	20 (23 %)	0,002 <sup>c</sup>
Bradycardie	13	5	18 (20,5 %)	0,004 <sup>c</sup>
Changement de teint	14	4	18 (20,5 %)	10 <sup>-3c</sup>
Éruption cutanée	1	7	8 (9 %)	NS
Expression respiratoire après identification virale				
Rhinite	23	41	64 (74 %)	NS
Toux isolée	10	20	30 (35 %)	NS
Désaturation	20	8	28 (32 %)	10 <sup>-3</sup>
Tirage respiratoire	9	18	27 (31 %)	NS
Anomalies auscultatoires	6	12	18/80 (22,5 %) <sup>b</sup>	NS
Apnées	9	3	12 (14 %)	0,02 <sup>c</sup>
Expression digestive après identification virale				
Diminution des prises alimentaires	19	32	51 (59 %)	NS
Augmentation des régurgitations alimentaires	18	15	33 (38 %)	0,03
Ballonnement abdominal	14	7	21 (24 %)	0,005
Vomissements francs	4	11	15 (17 %)	NS
Prise en charge				
Secteur soins intensifs ou réanimation	16	4	20 (23 %)	10 <sup>-3c</sup>
Oxygénothérapie	14	7	21 (24 %)	0,005
Ventilation non invasive	7	3	10 (11 %)	0,08 <sup>c</sup>
Intubation trachéale	4	1	5 (6 %)	NS
Antibiothérapie avant résultat virologique	13	23	36 (41 %)	NS

DS : déviation standard ; NS : non significatif.

<sup>a</sup> Possibilité de plusieurs motifs.<sup>b</sup> Pourcentage réalisé en fonction des données renseignées.<sup>c</sup> Tests exacts de Fischer.

SA, 12 entre 28 et 32 SA. Chez 6 enfants hospitalisés en pédiatrie médicale le terme n'avait pas été notifié.

Un contagio infectieux familial avait été évoqué chez 45 des 55 dossiers renseignés (néonatalogie : 11, pédiatrie médicale : 34), l'existence d'une fratrie retrouvée dans 63 des 82 dossiers renseignés (néonatalogie : 24, pédiatrie médicale : 39). Une comorbidité avait été relevée chez 15 enfants (néonatalogie : 12, pédiatrie médicale : 3) :

- six interventions chirurgicales (cardiaques : 4, digestives : 2) ;
- trois atteintes neurologiques (hémorragie, ischémie) ;
- deux maladies héréditaires du métabolisme ;
- deux pathologies syndromiques (séquence de Pierre-Robin, syndrome de Di-George) ;
- une dilatation pyélocalicielle ;
- une drépanocytose homozygote SS.

Les symptômes cliniques initiaux avaient été relevés entre la 3<sup>e</sup> heure de vie et le 31<sup>e</sup> jour. L'âge du prélèvement virologique avait été en moyenne de 26,5 jours (médiane 22 jours), significativement plus tardif dans le service de néonatalogie (33,3 j) que dans celui de pédiatrie (21,9 j). Le délai de réalisation du prélèvement virologique après la survenue des premiers signes cliniques avait été en moyenne de 5,4 jours (± 5,7 jours) dans le service de néonatalogie, et de 4,8 jours (± 5,9 jours) dans le service de pédiatrie médicale, non significativement différent.

La sémiologie initiale d'appel (Tableau 2) avait été 25 fois une hypo-réactivité persistante (28 %), 22 fois une température supérieure à 38 °C (25 %), 20 fois un malaise brutal lors de l'alimentation ou au décours d'une toux (23 %), 18 fois un épisode de bradycardie (20,5 %), 18 fois un changement de

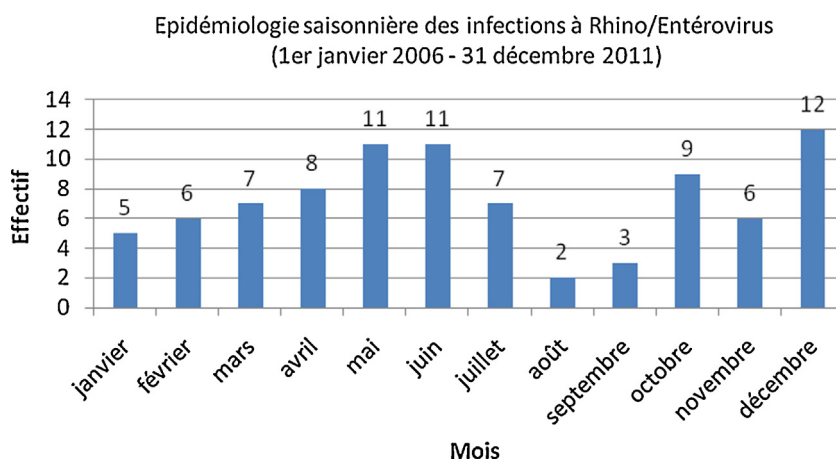


Figure 1. Fréquence mensuelle d'identification de rhino/entérovirus au sein de la cohorte néonatale (1<sup>er</sup> janvier 2006–31 décembre 2011).

teint (20,5 %). Une éruption cutanée non spécifique avait été observée à 8 reprises (9 %). Les symptômes cliniques après identification virale avaient duré en moyenne 12 jours ( $\pm 11,1$  jours ; extrêmes 1 jour à 55 jours), l'hyperthermie n'avait jamais excédé 5 jours (moyenne = 1,6 jours  $\pm 1,7$ ). Cette symptomatologie avait été le plus souvent respiratoire : rhinite chez 64 enfants (74 %), toux chez 30 (35 %), désaturation (enfant à terme  $SpO_2 < 94$  %, prématuré  $SpO_2 < 85$  %) chez 28 (32 %), signes de lutte respiratoire chez 27 (31 %), apnées nécessitant une reprise au masque chez 12 (14 %). L'auscultation thoracique avait été le plus souvent normale (62 des 80 dossiers renseignés) ou évocatrice d'un encombrement (ronchi bilatéraux) chez 12 enfants. Un enfant de néonatalogie avait présenté un arrêt cardiorespiratoire ayant répondu aux manœuvres de réanimation et un autre avait eu une myocardite néonatale avec mise en évidence E/RV dans le liquide céphalorachidien. Hors une entérocolite concomitante à l'identification virale ( $n = 7$ ), une symptomatologie digestive peu spécifique avait été notée chez 80 nourrissons : diminution des prises alimentaires chez 51 (59 %), régurgitations chez 33 (38 %), ballonnement abdominal chez 21 (24 %), vomissements francs chez 15 (17 %). Un autre entéro-pathogène avait été identifié 2 fois (1 adénovirus, 1 rotavirus).

Chez les 22 enfants fébriles, 9 co-infections bactériennes avaient été authentifiées : 2 pyélonéphrites à *Escherichia coli*, 1 pneumopathie à *Haemophilus influenzae*, 2 *Bordetella pertussis*, 2 méningites bactériennes (1 streptocoque B, 1 *Staphylococcus aureus*), 2 entérocolites (1 *E. coli*, 1 entérocoque).

#### 3.4. Résultats des explorations complémentaires

La protéine C réactive (CRP) avait été élevée ( $> 20$  mg/L) 6 fois sur 63 réalisations ; sur 56 numérations formule sanguine 4 avaient montré une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles ( $> 15\,000$  éléments/mm<sup>3</sup>) et 2, une neutropénie (550 et 940 éléments/mm<sup>3</sup>). Un nouveau-né, suspect

d'infection bactérienne dès sa 7<sup>e</sup> heure de vie, avait présenté au 4<sup>e</sup> jour sans preuve bactériologique une thrombopénie à  $14\,000$ /mm<sup>3</sup>, une cytololyse (aspartate aminotransférase [ASAT] = 109 UI/L, alanine aminotransférase [ALAT] = 56 UI/L), puis tout s'était normalisé à un mois de vie.

Quinze radiographies thoraciques sur les 40 effectuées avaient été anormales, montrant des foyers de condensation ( $n = 7$ ), un trappage aérien ( $n = 4$ ), une accentuation bronchique péri-hilaire ( $n = 4$ ) ou un syndrome interstitiel ( $n = 3$ ).

#### 3.5. Facteurs prédictifs de gravité et d'évolution

Le spectre clinique en cas d'identification d'un E/RV s'était étendu chez les 87 patients concernés d'une fièvre isolée à une détresse vitale (Tableau 2). Plusieurs indicateurs cliniques ayant conduit à la réalisation du prélèvement avaient été significativement plus graves dans la cohorte de néonatalogie : malaise inexplicable, bradycardie, changement de teint. Ceci se retrouve avec la séméiologie respiratoire (apnées, désaturation) et digestive (régurgitations alimentaires, ballonnement abdominal). La prise en charge avait été significativement plus lourde dans la cohorte de néonatalogie (sauf le nombre d'intubation). Vingt nourrissons avaient été hospitalisés en secteur de soins intensifs : 7 en réanimation néonatale au moment de l'aggravation clinique, 13 secondairement après identification d'un E/RV en unité néonatale de soins intensifs ou de réanimation pédiatrique (9 en néonatalogie, 4 en réanimation pédiatrique). Une assistance respiratoire avait été mise en place chez 6 nouveau-nés avant l'identification virale. Coïncidant avec cette identification virale, une oxygénothérapie avait été mise en œuvre chez 21 enfants (24 %), dont 10 avaient nécessité une ventilation non invasive et 5 une intubation trachéale. Les difficultés alimentaires avaient imposé un arrêt de la nutrition entérale chez 14 enfants (10 en néonatalogie, 4 en pédiatrie médicale), une perfusion exclusive ou partielle chez 26 enfants (19 en

néonatalogie : 8 voies périphériques, 4 poses d'une voie centrale, 4 voies centrales en cours ; 7 en pédiatrie médicale ou réanimation pédiatrique : 6 voies périphériques, 1 pose d'une voie centrale). Une antibiothérapie probabiliste avait été prescrite 36 fois (13 en néonatalogie, 23 en pédiatrie médicale, différence non significative), pour laquelle une argumentation bactériologique avait été obtenue seulement 9 fois.

#### 4. Discussion

Notre étude souligne la fréquence des identifications d'E/RV chez les enfants hospitalisés en période néonatale lorsqu'un prélèvement nasopharyngé est effectué. Cette fréquence était 15 fois plus élevée chez les enfants rentrés à domicile avant leur hospitalisation. L'âge moyen lors du prélèvement avait été supérieur de 11 jours en néonatalogie par rapport aux enfants de pédiatrie médicale, ce qui traduit une acquisition virale communautaire rapide. Les infections respiratoires virales sont peu fréquentes dans un secteur de soins intensifs néonatal grâce aux stratégies strictes de prévention, d'où une acquisition plus tardive d'E/RV. Une étude récente a constaté un tel différentiel d'acquisition d'E/RV entre la ville et les soins intensifs [7]. Nos résultats suggèrent qu'une transmission intra-hospitalière, y compris en secteur de soins intensifs, est à considérer, 50 % des identifications d'E/RV dans le service de néonatalogie ayant été considérés de transmission nosocomiale. Une confirmation aurait nécessité une étude phylogénique des souches pour la différencier d'une transmission par les parents.

La morbidité concomitante à l'identification virale est variable et non prédictible [8], la responsabilité d'E/RV dans une myocardite néonatale aiguë grave a été décrite [9]. Récemment d'autres études ont mis en lumière ces infections virales chez les nouveau-nés hospitalisés [2,10-12]. Notre étude permet de souligner le nombre d'identifications d'E/RV en période néonatale coexistant avec une présentation clinique parfois sévère notamment chez les prématurés. Dans une étude hollandaise ayant colligé les résultats de 904 prélèvements respiratoires effectués chez 644 enfants hospitalisés, les rhinovirus étaient les seuls pathogènes isolés dans 28 % des cas (99 sérotypes différents) ; aucun des symptômes respiratoires n'avait été prédictif de leur présence et 22 % des épisodes cliniques liés à leur identification étaient liés à une transmission acquise durant l'hospitalisation (mise en évidence de clusters génétiques spécifiques d'unités hospitalières) [13]. En accord avec d'autres études [14], nos résultats appuient l'intérêt d'associer une recherche virologique à la recherche bactériologique chez des nouveau-nés symptomatiques. Outre les virus respiratoires les plus connus (RSV, VI, VPI, MPV, ADV), il est actuellement possible par des techniques moléculaires rapides d'identifier des virus négligés historiquement (E/RV, coronavirus).

La morbidité de l'infection par E/RV avait été plus marquée chez les prématurés, qu'il s'agisse de la symptomatologie d'appel ou de l'atteinte clinique, et l'intensité de la prise en charge médicale pneumologique avait été plus grande. En cas d'altération clinique non spécifique une investigation virologique pourrait limiter la demande d'examen complémentaires parfois invasifs et de traitements inutiles en dehors même des considérations de coût. Dans ce contexte l'identification isolée d'un virus est supérieure à celle d'une co-détection virus-bactérie. Cette affirmation doit être interprétée en tenant compte des difficultés à détecter un sepsis bactérien à cet âge, générant des protocoles de prise en charge stéréotypés où une antibiothérapie probabiliste est prescrite de principe. Notre étude souligne également le faible rendement des marqueurs biologiques ou de l'imagerie thoracique pour différencier les infections bactériennes des infections virales. Il n'y a pas eu de réduction de la durée de l'antibiothérapie, mais les résultats tardifs dus aux techniques virologiques en vigueur lors de cette étude rétrospective n'avaient pas permis de modifier la prise en charge. Les rapides progrès des techniques de biologie moléculaire et leur automatisation permettent actuellement d'identifier un virus dans l'heure et de les appliquer en lieu de soin. D'autres équipes ont contribué à cette promotion de l'exploration virologique des nouveau-nés. Verboon-Macielek et al. ont rapporté une incidence des infections virales en réanimation néonatale autour de 1 % [10]. Leur analyse incluait également les infections nosocomiales et celles acquises de manière communautaire, à l'image de notre cohorte néonatale. L'étude prospective VIRIoN-I a observé chez 35 nouveau-nés âgés de plus de 72 heures et suspects de sepsis une incidence d'infection virale de 8 %, dont la moitié à E/RV [15]. Récemment une étude prospective réalisée en réanimation néonatale a pu montrer qu'environ 50 % des prématurés de moins de 33 semaines de gestation avaient une identification virale au moins une fois durant leur hospitalisation et que celle-ci était associée au risque de développer une dysplasie bronchopulmonaire [2]. La recherche virale dans cette étude, contrairement à la notre avait été systématique sans tenir compte de la symptomatologie. Une autre étude prospective à partir d'une cohorte néonatale a établi que les E/RV pouvaient être identifiés chez 20 % des nourrissons asymptomatiques [16]. Dans notre étude, la recherche d'E/RV avait été réalisée uniquement sur des prélèvements d'enfants symptomatiques et il n'y a pas eu de population témoin. Smit et al. ont recherché un virus respiratoire chez 334 nouveau-nés hospitalisés dans un secteur néonatal hors réanimation : 10 % des nouveau-nés avaient eu une identification d'un virus respiratoire [17]. La morbidité secondaire aux infections néonatales à E/RV est sous-estimée. L'équipe d'Anne Greenough au King's College Hospital de Londres, a montré que les atteintes respiratoires basses à rhinovirus étaient associées à des coûts de santé significativement supérieurs à ceux liés au RSV durant la 1ère année de vie [18]. Récemment une

équipe espagnole a effectué une recherche virologique prospective dans une unité néonatale de soins intensifs à partir de prélèvements nasopharyngés réalisés hebdomadairement ou à l'occasion d'épisodes symptomatiques [19]. Vingt pour cent des nouveau-nés ont eu au moins un prélèvement positif, 70 % d'entre eux étaient symptomatiques (75 % apnées, 80 % oxygène-dépendance) et les rhinovirus représentaient 80 % des virus identifiés.

Notre étude présente de nombreuses limites. Elle est rétrospective, même si la cohorte a été reconstituée à partir des données informatisées exhaustives issues du laboratoire de virologie. L'échantillon est de petite taille et les techniques virologiques utilisées n'avaient pas été homogènes dans le temps (initialement culture virale puis mise en place des techniques de biologie moléculaires avec un gain de sensibilité et de rapidité). Il existe un biais d'indication car le protocole des prélèvements en cas de suspicion de sepsis n'incluait pas systématiquement une enquête virologique, l'évaluation clinique étant décisionnelle. L'absence de groupe témoin enfin ne permet pas d'estimer la fréquence du portage asymptomatique des E/RV à cet âge.

Les séquelles respiratoires à long terme de ces infections précoces n'ont pas été évaluées dans notre étude. Elles sont possibles car l'épithélium respiratoire où s'effectuent la réplication virale et la mise en route de la réponse immunitaire est la cible principale des virus pneumotropes. Une étude récente sur un modèle néonatal murin a mis en évidence le rôle de l'infection à rhinovirus sur l'augmentation de production des interleukines IL-13 et IL-25 avec en parallèle la diminution de l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) et du facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Ses résultats suggèrent qu'une infection très précoce à E/RV pourrait contribuer à l'apparition d'un asthme en induisant une orientation immunitaire de type Th2 c'est-à-dire atopique [20]. Les méthodes de diagnostic moléculaire (amplification génique et génotypage) des infections à E/RV permettent d'identifier précisément les souches circulantes. En 2008 ces techniques ont permis de relever que 5 sérotypes prédominaient en Normandie dont près de 30 % étaient des entérovirus D68 (EV-D68), anciennement classés comme rhinovirus 87, variant recombinant avec un fort tropisme respiratoire [21]. En 2014 une alerte a été émise par les États-Unis et le Canada en raison de la survenue d'atteintes respiratoires graves et parfois neurologiques secondaire à l'EV-D68 [22]. 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 [23].

## 5. Conclusion

Peu de données épidémiologiques sur les virus pneumotropes concernent la période néonatale. Notre étude renforce l'intérêt d'une recherche virologique élargie, utilisant les techniques moléculaires multiplex, en période néonatale à

l'occasion de tableaux cliniques d'altération inexplicée de l'état général ou évocateur de sepsis. La morbidité induite par ces virus est essentiellement respiratoire, prolongeant probablement les hospitalisations. Une proportion non négligeable des infections à E/RV est d'origine nosocomiale, ce qui est largement méconnu contrairement aux causes bactériennes. L'absence de groupe témoin ne nous permet pas de discuter une éventuelle relation causale. Pour ceci une étude prospective serait nécessaire avec recherche systématique itérative des virus respiratoires incluant E/RV chez tous les enfants hospitalisés en période néonatale en prenant en compte les variations saisonnières. La disponibilité d'outils moléculaires de diagnostic virologique rapide qui serait réalisable sur les lieux de soins favoriserait l'évaluation des pratiques professionnelles des mesures préventives.

### Déclaration de liens d'intérêts

J.B. : Novartis, Astra-Zeneca, Sanofi-Pasteur-MSD (réunions d'experts). Les autres auteurs [S.D., A.V., B.G., C.D.] déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Sharma AA, Jen R, Butler A, et al. The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area. *Clin Immunol* 2012;145:61–8.
- [2] Bennett NJ, Tabarani CM, Bartholoma NM, et al. Unrecognized viral respiratory tract infections in premature infants during their birth hospitalization: a prospective surveillance study in two neonatal intensive care units. *J Pediatr* 2012;161:814–8.
- [3] Turner RB. Nosocomial viral respiratory infections. *Clin Microbiol Newsl* 1994;16:81–5.
- [4] Civardi E, Tzialla C, Baldanti F, et al. Viral outbreaks in neonatal intensive care units: what we do not know. *Am J Infect Control* 2013;41:854–66.
- [5] Royston L, Tapparel C. Rhinoviruses and respiratory enteroviruses: not as Simple as ABC. *Viruses* 2016 [8 pii: E16].
- [6] Abzug MJ. Presentation, diagnosis, and management of enterovirus infections in neonates. *Pediatr Drugs* 2004;6:1–10.
- [7] Caserta MT, Yang H, Gill SR, et al. Viral respiratory infections in preterm infants during and after hospitalization. *J Pediatr* 2017;182 [53.e3–8.e3].
- [8] Tebruegge M, Curtis N. Enterovirus infections in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:222–7.
- [9] Leroch M, Grisel C, Crucis Armangaud A, et al. Défaillance cardiaque aiguë néonatale : diagnostiquer une myocardite avec certitude. *Arch Pédiatr* 2013;20:982–5.
- [10] Verboon-Macielek MA, Krediet TG, Gerards LJ, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of viral infections in a neonatal intensive care unit during a 12-year period. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:901–4.
- [11] Steiner M, Strassl R, Straub J, et al. Nosocomial rhinovirus infection in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1302–4.
- [12] Farcy C, Mirand A, Marque Juillet S, et al. Infections nosocomiales à entérovirus en néonatalogie : du diagnostic à la preuve, à propos d'une observation d'infection neuroméningée. *Arch Pédiatr* 2012;19:921–6.
- [13] Rahamat-Langendoen JC, Riezebos-Brilman A, Hak E, et al. The significance of rhinovirus detection in hospitalized children:



- clinical, epidemiological and virological features. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E435-42.
- [14] Kidszun A, Hansmann A, Winter J, et al. Detection of respiratory viral infections in neonates treated for suspicion of nosocomial bacterial sepsis: a feasibility study. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:102-4.
- [15] Ronchi A, Michelow IC, Chapin KC, et al. Viral respiratory tract infections in the neonatal intensive care unit: the VIRloN-I study. *J Pediatr* 2014;165:690-6.
- [16] van Bente I, Koopman L, Niesters B, et al. Predominance of rhinovirus in the nose of symptomatic and asymptomatic infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:363-70.
- [17] Smit PM, Pronk SM, Kaandorp JC, et al. RT-PCR detection of respiratory pathogens in newborn children admitted to a neonatal medium care unit. *Pediatr Res* 2013;73:355-61.
- [18] Drysdale SB, Alcazar-Paris M, Wilson T, et al. Rhinovirus infection and healthcare utilisation in prematurely born infants. *Eur Respir J* 2013;42:1029-36.
- [19] Gonzalez-Carrasco E, Calvo C, García-García ML, et al. Viral respiratory tract infections in the neonatal intensive care unit. *An Pediatr (Barc)* 2015;82:242-6.
- [20] Hong JY, Bentley JK, Chung Y, et al. Neonatal rhinovirus induces mucous metaplasia and airways hyperresponsiveness through IL-25 and type 2 innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:429-39.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.