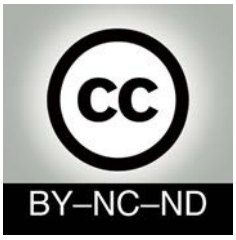
http://portaildoc.univ-lyon1.fr

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Faculté de Médecine et de Maïeutique
Lyon Sud - Charles Mérieux

ANNEE 2023 N° 316

Impact de la pandémie de SARS-CoV-2 sur les données démographiques, les endotypes cliniques et l'utilisation des ressources hospitalières par les infections respiratoires liées au Rhinovirus.

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 04.10.2023

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Clémence BENVENISTE

Née le 13.04.1995 à NICOSIE (CHYPRE)

Sous la direction de Monsieur le Docteur Dominique PLOIN

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

LISTE DES DIRECTEURS DE L'UNIVERSITE
UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directeur Général des Services	Damien VERHAEGUE

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Gilles RODE
UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD - CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directeur : Christine VINCIGUERA
UFR D'ODONTOLOGIE	Doyen : Dominique SEUX
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien DE MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULL
POLYTECH LYON	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : Christophe VITON
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
OBSERVATOIRE DE LYON	Directeur : Isabelle DANIEL
ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT ET DE L'EDUCATION (ESPE)	Directeur Alain MOUGNIOTTE

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE
Lyon Sud - Charles Mérieux

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophtalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
LAVILLE Martine	Nutrition - Endocrinologie
LAVILLE Maurice	Thérapeutique - Néphrologie
LINA Gérard	Bactériologie
MION François	Physiologie
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato –Vénérologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CERUSE Philippe	O.R. L

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
KASSAI KOUPAI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
LANTELME Pierre	Cardiologie
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale
LONG Anne	Médecine vasculaire
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation
PAPAREL Philippe	Urologie
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
RUFFION Alain	Urologie
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
SANLAVILLE Damien	Génétique
SAURIN Jean-Christophe	Hépato gastroentérologie
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BACHY Emmanuel	Hématologie
BARREY Cédric	Neurochirurgie
BELOT Alexandre	Pédiatrie
BOHE Julien	Réanimation urgence
BOSCHETTI Gilles	Gastro-entérologie Hépat.
BREVET-QUINZIN Marie	Anatomie et cytologie pathologique
CHO Tae-hee	Neurologie
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile
COTTE Eddy	Chirurgie générale
COURAND Pierre-Yves	Cardiologie

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

COURAUD Sébastien	Pneumologie
DALLE Stéphane	Dermatologie
DEMILY Caroline	Psy-Adultes
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FRANCO Patricia	Physiologie - Pédiatrie
GHESQUIERES Hervé	Hématologie
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cell.
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. Santé
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique – Médecine Interne
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique.,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie
PASSOT Guillaume	Chirurgie Générale
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale
REIX Philippe	Pédiatrie -
ROUSSET Pascal	Radiologie imagerie médicale
TAZAROURTE Karim	Médecine Urgence
THAI-VAN Hung	Physiologies - ORL
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologique
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
VOLA Marco	Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire
WALLON Martine	Parasitologie mycologie
WALTER Thomas	Gastroentérologie – Hépatologie
YOU Benoît	Cancérologie

PROFESSEUR ASSOCIE sur Contingent National

PIERRE Bernard	Cardiologie

PROFESSEUR ASSOCIE – Autre Discipline

Pr PERCEAU-CHAMBARD

PROFESSEURS - MEDECINE GENERALE (2ème Classe)

BOUSSAGEON Rémy
ERPELDINGER Sylvie

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE

DUPRAZ Christian
PERDRIX Corinne

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
DIJOUD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
RABODONIRINA Meja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière.
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
FRIGGERI Arnaud	Anesthésiologie
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERROT Xavier	Physiologie - Neurologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie cellulaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
NOSBAUM ép ROSSIGNOL Audrey	Immunologie
SUJOBERT Pierre	Hématologie - Transfusion
VALOUR Florent	Mal infect.
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

AUFFRET Marine	Pharm.fond. pharm clinique
BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique
HALFON DOMENECH Carine	Pédiatrie
JAMILLOUX Yvan	Médecine Interne - Gériatrie
KOPPE Laetitia	Néphrologie
PETER DEREX	Physiologie - Neurologie
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique
RAMIERE Christophe	Bactériologie-virologie
SKANJETI Andréa	Biophysique. Médecine nucléaire
SUBTIL Fabien	Bio statistiques
VISTE Anthony	Anatomie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

BENEDINI Elise
SUPPER Irène

PROFESSEURS EMERITES

ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
ANNAT Guy	Physiologie
BERLAND Michel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CARRET Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
LLORCA Guy	Thérapeutique
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MATILLON Yves	Épidémiologie, Économie Santé et Prévention
MOYEN Bernard	Orthopédiste
PACHECO Yves	Pneumologie
SAMARUT Jacques	Biochimie et Biologie moléculaire
TEBIB Jacques	Rhumatologie

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Karim TAZAROURTE, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et de m'avoir encadré durant mon internat de Médecine d'Urgence.

À Monsieur le Professeur Yves GILLET et Madame la Professeure Florence MORFIN-SHERPA, pour avoir porté votre attention sur mon travail et accepter de venir partager cette expertise lors de ma soutenance.

Au Monsieur le Docteur Dominique PLOIN, pour ton engagement sans faille, ta disponibilité et tes encouragements au cours de ce travail de thèse. Je te suis profondément reconnaissante de m'avoir transmis ton savoir et ta passion pour la recherche.

À Corentin et Marina, pour votre écoute et votre aide lorsque je vous ai rejoint en cours de route sur ce projet.

À mes professeurs et enseignants, mes collègues de travail et co-internes, pour avoir partagé vos connaissances avec moi et façonné mes études.

À mes parents, pour votre soutien indéfectible, votre écoute et votre amour inconditionnel. Merci de m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.

À ma sœur et à mes frères, pour vos conseils, votre amitié, notre humour partagé et votre tendance casse-pied. Quelle chance j'ai d'avoir grandi avec vous.

À ma famille, pour m'avoir accompagné à chacune des étapes de ma vie pour en arriver jusque-là.

À mes amis, amis de toujours, amis de Pékin, amis de Rennes, amis de Lyon ou amis d'ailleurs, pour ce cadeau qu'est votre amitié, pour tous ces souvenirs, ces aventures et mésaventures fantasques, ces chemins de vies construits ensemble. Vous êtes une source constante d'inspiration.

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

TABLE DES MATIERES

LISTE DES DIRECTEURS DE L'UNIVERSITE 2

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE 3

LE SERMENT D'HIPPOCRATE 8

REMERCIEMENTS 9

TABLE DES MATIERES 10

ABRÉVIATIONS 12

INTRODUCTION 13

1. La Bronchiolite 14
1. 1. Définition et épidémiologie 14
1. 2. Diagnostic clinique et score de gravité 15
1. 2. Prise en charge thérapeutique 19

2. Rhinovirus 20
2. 1. Généralité et épidémiologie 20
2. 2. Manifestation clinique du rhinovirus 21
2. 3. Impact de la pandémie de SARS-CoV-2 sur les virus respiratoires 22

TRAVAUX PERSONNELS 25

Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on Demographics, Clinical Endotype and Use of Hospital Resource by Rhinovirus-Acute Respiratory Infections. 26

Abstract 27

Introduction 28

Materials & Methods 29
Study design, settings and population 29
Variable and case definitions 29
Statistical analysis 31
Ethics 31

Results 32

Discussion 34

Acknowledgements 36

Table and Figure section 37

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

ANNEXES **44**

REFERENCES **46**

C O N C L U S I O N S **51**

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

ABRÉVIATIONS

ARN : Acide Ribonucléique

AUC : Area Under the Curve

C-SARI : Clinically – Severe Acute Respiratory tract Infection

GA : Gestational Age

HAS : Haute Autorité de Santé

HCL : Hospices Civils de Lyon

hRV : Human Rhinovirus

hRV – LRTI : Human Rhinovirus – Lower Respiratory Tract Infection

IQR : Interquartile Range

LOS : Length Of Stay

LOV : Length Of Ventilation

LRTI : Lower Respiratory Tract Infection

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RT- PCR : Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction

RSV : Respiratory Syncytial Virus

RSV – LRTI : Respiratory Syncytial Virus - Lower Respiratory Tract Infection

SARI : Severe Acute Respiratory Infection

S-LRTI : Severe - Lower Respiratory Tract Infection

URTI : Upper Respiratory Tract Infection

VNI : Ventilation Non Invasive

VS : Very Severe - Lower Respiratory Tract Infection

WHO : World Health Organization

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

INTRODUCTION

La thèse est un exercice indispensable à l'obtention du diplôme en médecine. Elle marque l'aboutissement de nos études et le début d'une nouvelle étape.

Ce fut pour moi une découverte du monde de la recherche, l'occasion d'apprendre à définir un sujet, à effectuer une recherche documentaire, à analyser des informations et réaliser un travail original. Elle fut marquée par de longues discussions, des argumentaires parfois laborieux, et de nombreuses heures de travail. Mais elle a avant tout été l'opportunité de travailler en équipe, avec un directeur de thèse mais aussi d'autres médecins, des chercheurs, des documentalistes … et de rendre sienne une problématique et un projet d'étude. Si la médecine passe par le soin, je compris au travers de cette thèse l'importance de la recherche scientifique dans le quotidien du médecin hospitalier.

Ce fut l'expérience d'un travail multidisciplinaire qui me permit d'acquérir des compétences dans d'autres spécialités que la mienne (la santé publique, l'épidémiologie, la virologie, la pédiatrie) et de se rappeler que la médecine est une science dans laquelle on ne progresse qu'ensemble.

Cette thèse est le fruit de nombreuses mains bienveillantes et je suis honorée de la partager avec vous.

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

1. La Bronchiolite

1. 1. Définition et épidémiologie

La bronchiolite aiguë est définie par les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2019 (1) comme un épisode aigu de gêne respiratoire (rhinite suivie de toux, sibilants et/ou crépitants, accompagnés ou non de signes de lutte respiratoire) sans critère de temporalité. Elle se manifeste cependant par une épidémie saisonnière débutant mi-octobre, atteignant un pic en décembre pour terminer en fin d'hiver.

Santé Publique France définit la bronchiolite comme une pathologie infectieuse respiratoire virale touchant les enfants de moins de 2 ans (2), mais la limite d'âge dans le diagnostic de la bronchiolite varie selon les pays, entre 12 et 24 mois (3–5).

30% des enfants de moins de 2 ans sont touchés par la bronchiolite tous les ans, soit environ 500 000 enfants en France (2). Bien que souvent d'évolution bénigne, la bronchiolite est la première cause d'hospitalisation chez les nourrissons de moins de 12 mois. 2 à 3% de ces derniers sont hospitalisés chaque année pour une bronchiolite grave (avec un pic d'incidence à l'âge de 2 mois) mais les décès imputables à la bronchiolite sont très rares dans les pays développés, inférieurs à 1% (4). Dans les pays en voie de développement, la mortalité liée à la bronchiolite chez les nourrissons peut atteindre 28% (6).

La bronchiolite est due à une infection virale touchant d'abord les voies aériennes supérieures puis inférieures jusqu'aux bronches et bronchioles. La réaction inflammatoire, provoquée par l'infection, génère une obstruction des voies aériennes à la fois par un bouchon muqueux au niveau endoluminal et par une inflammation pariétale au niveau mural. Cette obstruction se traduit par un sifflement expiratoire ou *wheezing,* et l'atteinte bronchiolo-alvéolaire par des crépitants. Cette réduction du calibre des voies aériennes entraine une augmentation importante du travail respiratoire chez le nourrisson et des difficultés à s'alimenter (7). Le pic des symptômes est généralement atteint entre le 3ème et 5ème jour, mais dans 90% des cas, la bronchiolite évolue de manière favorable spontanément, avec une toux parfois persistante jusque 4 semaines (8).

Le virus le plus fréquemment responsable de bronchiolite est le Virus Respiratoire Syncitial (VRS) dans 60 à 70% des cas. Durant leurs 2 premières années de vie, 90% des enfants contractent le VRS, mais seulement 40% développeront une infection respiratoire basse. Les

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

autres virus identifiés dans les cas de bronchiolites sont le rhinovirus humain (hRV) (20%), le métapneumovirus (10%), les virus parainfluenzae, le virus influenzae, l'adenovirus et le coronavirus (3,9).

1. 2. Diagnostic clinique et score de gravité

Le diagnostic de la bronchiolite est exclusivement clinique, il se pose devant toute première dyspnée sifflante chez un nourrisson de moins de 12 mois. Les premiers jours sont marqués par une rhinite et une toux, qui évoluent vers une tachypnée, des sibilants et/ou crépitants ainsi que des signes de luttes respiratoires d'intensité variable (10). Devant une dyspnée persistante, un deuxième épisode rapproché avec des antécédents personnels ou familiaux d'atopie, ou un premier épisode après 12 mois, il sera nécessaire d'évoquer le diagnostic d'asthme du nourrisson. Bien que la présentation soit similaire, il est important de différencier une bronchiolite d'une première crise d'asthme, qui sont deux entités distinctes avec des prises en charge et des étiologies différentes (11).

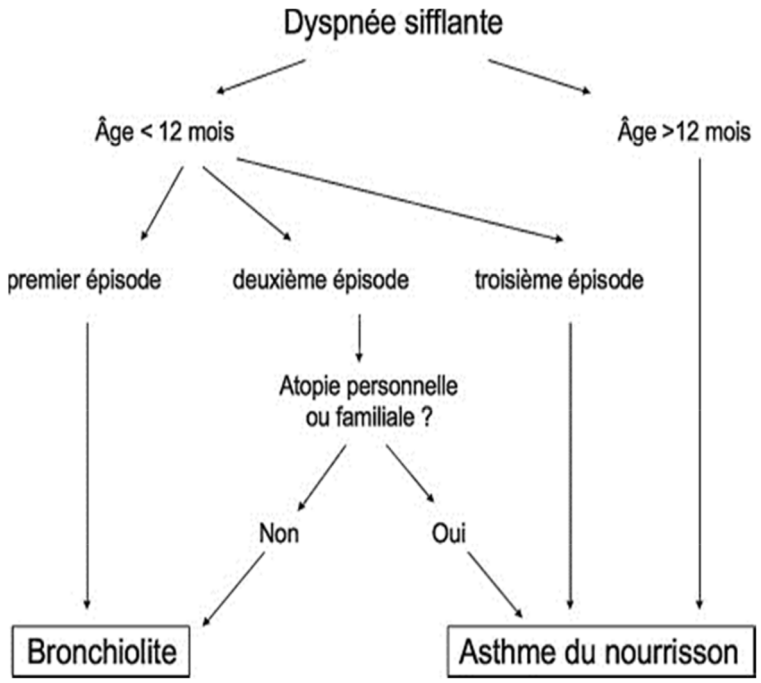


Figure a : Distinction entre asthme du nourrisson et bronchiolite.
D'après M. Verstraete, M & al. 2013, Archives de Pédiatrie

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Certains signes (stridor, souffle cardiaque, hépatomégalie, fièvre, …) devront également orienter vers un diagnostic différentiel tel qu'une infection néonatale précoce ou tardive, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance respiratoire chronique.

Les critères de vulnérabilités communément admis dans la bronchiolite sont la prématurité inférieure à 36 semaines et l'âge corrigé inférieur à 2 mois, les comorbidités (cardiopathies congénitales, pathologies broncho-pulmonaires chroniques, pathologies neurologiques associées à un syndrome ventilatoire restrictif, le polyhandicap et l'immunodépression), un contexte social économique défavorable et l'environnement (1,8).

Il existe de nombreux scores de gravité de la bronchiolite, mais aucune recommandation officielle à ce jour quant au score à privilégier (10,12). Les scores existants utilisent une combinaison de facteurs cliniques (auscultation, présence de signe de lutte, tonicité …) et physique (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, saturation périphérique en oxygène, …) pour graduer la sévérité de l'affection. Ils apportent une aide à la prise en charge et au pronostic, mais aussi à l'évaluation de l'efficacité d'un traitement.

Les signes de lutte respiratoire, la fréquence respiratoire ainsi que la mesure en saturation périphérique en oxygène apparaissent comme les meilleurs outils de pronostic d'évolution de la bronchiolite (13).

Un grand nombre de ces scores s'appuient sur l'évaluation d'un enfant déjà hospitalisé, en multipliant les variables mesurées critères de mesure (de 2 à 26) du niveau gravité. Ils rendent donc leur utilisation difficile dans un caractère urgent et impossible dans un cadre ambulatoire (14). Si certains scores performants dans le cadre de l'urgence émergent, ils sont souvent malheureusement mal validés et peu fiables (15).

En effet, malgré l'importance de l'évaluation de la sévérité de la bronchiolite, peu de scores à ce jour sont correctement validés (12–14). La validation d'un score de gravité passe par l'estimation de la validité interne du score, sa fiabilité ainsi que la facilité de son utilisation (16).

En 2017, Rodriguez-Martinez et al publie une métanalyse comparant 32 scores de gravité rapportés dans la littérature. Parmi ces 32 scores, aucun n'avait été validé de manière correcte. Il concluait sur l'importance de développer un système de cotation simple et valide scientifiquement (12).

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Devant l'absence de score de gravité validé universel, l'indication d'hospitalisation se fait selon la sévérité estimée (selon les défaillance respiratoire, nutritionnel ou l'apparition de malaise) et les critères de vulnérabilité.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit une infection respiratoire comme grave lorsqu'elle nécessite une hospitalisation (17). Elle différencie d'abord une infection respiratoire haute d'une infection respiratoire basse par l'apparition d'une polypnée ou d'une désaturation inférieure à 95%. Elle propose ensuite le score de gravité des infections respiratoires basses liées au VRS décrit dans le tableau a. Celui-ci s'appuie sur la fréquence respiratoire, la saturation périphérique en oxygène, les signe de lutte respiratoire, la capacité à s'alimenter seul et l'état de conscience.

Il classe ensuite les épisodes d'infection respiratoire basse en 3 catégories : les infections respiratoires basses simples, les infections respiratoires basses sévères ou très sévères. La simplicité d'utilisation de ce score et son caractère facilement reproductible ont permis son utilisation dans plusieurs études en cours par des organismes d'évaluation des technologies de santé (18–20).

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

RSV URTI Laboratory criterion: PCR+ on upper respiratory samples AND Respiratory infection defined as cough or difficulty breathing
RSV LRTI Respiratory infection defines as cough or difficulty breathing AND LRTI defined as fast breathing by WHO criteria or SpO2 < 95%
Severe RSV LRTI Respiratory infection defines as cough or difficulty breathing AND LRTI defined as fast breathing by WHO criteria or SpO2 < 95% AND ≥ 1 of the following features of severe disease -Pulse oximetry < 93% -Lower chest wall in-drawing
Very Severe RSV LRTI Respiratory infection defines as cough or difficulty breathing AND LRTI defined as fast breathing by WHO criteria or SpO2 < 95% AND ≥ 1 of the following features of severe disease -Pulse oximetry < 90% -Inability to feed -Failure to respond/unconscious

Table a. WHO candidate case definition for severe and very-severe RSV associated respiratory tract infections (WHO-score).
RSV: Respiratory Syncitial Virus ; URTI : Upper Respiratory Tract Infection ; LRTI: Lower Respiratory Tract Infection

D'après K. Modjarrad & al, 2015, WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development Report from a World Health Organization Meeting held on 23-24 March 2015

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

1. 2. Prise en charge thérapeutique

Aucun traitement spécifique n'a montré son efficacité sur la guérison de la bronchiolite.

Sa prise en charge repose donc sur le support symptomatique (alimentaire ou respiratoire) associé à des moyens de prévention (désobstruction rhinopharyngée, règle d'hygiène simple de lavage de mains et de distanciation en période épidémique).

Concernant le support nutritionnel, il est recommandé de fractionner l'alimentation et devant un apport inferieur à 50% persistant de proposer en 1ere intention une alimentation entérale permettant l'apport calorique suffisant (1).

Concernant le support respiratoire, les recommandations internationales sont l'instauration d'une oxygénothérapie lorsque la saturation périphérique en oxygène est inférieure à 90% de manière prolongée (1,3,8). L'objectif de saturation périphérique sera alors de plus de 92% à l'éveil et plus de 90% lors du sommeil.

En cas de non-amélioration ou d'aggravation respiratoire sous lunettes à oxygène, il est recommandé de mettre en place des lunettes à haut débit d'oxygène ou une ventilation non invasive (VNI). Leur instauration nécessite la prise en charge de ces nourrissons dans un milieu adapté de soins continus ou de réanimation pédiatrique (8).

Les lunettes à haut débit ont en effet démontré une meilleure hématose que les lunettes à oxygène simples et leur introduction permet de limiter une escalade thérapeutique dans les bronchiolites modérées (21,22).

Il est indiqué d'instaurer un traitement par VNI lorsque les nourrissons présentent des signes de bronchiolite graves ou lorsque le support ventilatoire par lunettes à oxygène à haut débit ne permet pas une hématose suffisante. La VNI est un support efficace dans le traitement de la bronchiolite, elle permet de réduire efficacement l'effort respiratoire chez les nourrissons et d'améliorer son oxygénation (23). L'augmentation d'utilisation de la VNI est associée à une baisse du taux d'intubation chez les nourrissons atteints de bronchiolite grave (24).

Il existe peu de littérature sur la prise en charge préhospitalière de la bronchiolite, les prises en charges actuelles s'appuient sur celles des urgences intra hospitalières (25,26).

On rappelle la pertinence en préhospitalier de la désobstruction des voies aériennes systématiques chez le nourrisson.

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

2. Rhinovirus

2. 1. Généralité et épidémiologie

Découvert en 1956, le rhinovirus humain est un petit virus appartenant au genre *Enterovirus* dans la famille des *Picarnoviridae.* C'est un virus à Acide Ribonucléique (ARN) simple brin, composé d'un génome de 7 200 bases, d'une taille similaire aux ribosomes (30nm).

Il est regroupé en trois espèces : hRV-A, hRV-B et hRV-C, parmi lequel on différencie plus d'une centaine de sérotype différents. A noter que le hRV-C n'étant pas détecté par la cuture cellulaire ou le sérotypage, il n'a été découvert que récemment, en 2009, par l'utilisation de la RT- PCR ou Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction (27).

Le réservoir du rhinovirus est uniquement humain, majoritairement pédiatriques. Il est le virus responsable du rhume banal dans 80% des cas, et se transmet soit par auto-inoculation via des mains ou objets contaminés soit directement par des particules virales en suspension. Il entre ensuite dans l'organisme par les voies aériennes supérieures, puis par un mécanisme d'endocytose et de réplication, il se propage dans les voies respiratoires basses (28).

Contrairement au VRS ou aux virus grippaux, le rhinovirus est responsable d'infection respiratoire tout au long de l'année. Un pic d'incidence est cependant noté en automne entre septembre et novembre ; ainsi qu'un plus petit pic au printemps dans les climats tempérés (29). A l'âge de 6 mois, 20% des nourrissons auront rencontré un rhinovirus et à l'âge de 2 ans, on retrouvera des anticorps anti-rhinovirus chez 90% d'entre eux. (29)

La période d'incubation du rhinovirus est de 48 à 72h, et la période symptomatique de 7 à 14 jours. Les affections asymptomatiques sont courantes (40%) chez les enfants de moins de 4 ans (30). Bien qu'il soit le plus souvent responsable d'une infection respiratoire haute (rhinite, otite moyenne aigue, sinusite), il est aussi associé à des infections respiratoires basses de sévérité variable (pneumopathie, bronchite, bronchiolite, exacerbation asthme …).

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

2. 2. Manifestation clinique du rhinovirus

Parmi les enfants hospitalisés pour une infection à rhinovirus, la bronchiolite est la manifestation clinique la plus fréquente.

Après le VRS, le rhinovirus est le deuxième agent pathogène responsable de la bronchiolite chez le nourrisson et représente 20% des cas documentés des infections respiratoires basses hospitalisées (5). Il représente un fardeau majeur dans les infections respiratoires basses graves du nourrisson et dans l'utilisation des ressources hospitalières. C'est depuis l'arrivée de la RT-PCR dans les années 1980, qu'a été découverte l'importance du rhinovirus dans la bronchiolite. En effet, le rhinovirus est difficile à identifier par des technologies habituelles de culture cellulaire ou des sérologies (28).

Les atteintes respiratoires du rhinovirus sont généralement moins graves et responsables d'une durée d'hospitalisation inférieure aux bronchiolites à VRS. Les coinfections rhinovirus-VRS, en revanche ont un moins bon pronostic à court terme avec une durée d'hospitalisation plus longue (31) que les bronchiolites à rhinovirus seul ou VRS seul.

En dehors des complications directes de la bronchiolite, le rhinovirus est aussi un facteur de risque du développement de l'asthme.

Les nourrissons hospitalisés pour un épisode de dyspnée spastique dans l'enfance ont 2 à 3 fois plus de chance de développer un asthme. Ce risque semble plus important lorsque l'infection respiratoire basse est liée au rhinovirus comparativement au VRS, au virus Parainfluenzae ou à la grippe (32). Les infections respiratoires à rhinovirus induisent une altération de la fonction barrière de l'épithélium respiratoire. Ce remodelage permet l'absorption d'un plus grand nombre d'allergènes, directement impliqués dans le développement de l'asthme. Mais tous les enfants exposés au rhinovirus ne développent pas un asthme, rappelant l'importance des facteurs de prédisposition allergiques, génétiques et environnemental (33).

Alors que chez les enfants de plus de 4 ans, le rhinovirus est plutôt responsable de rhume, il peut être responsable d'infection respiratoire basse chez les enfants asthmatiques. On retrouve 2/3 des exacerbations d'asthme liées à une virose qui sont dues au rhinovirus (28). Parmi ces exacerbations, c'est le hRV-C que l'on retrouve le plus fréquemment au sein des différentes espèces de rhinovirus. Plusieurs études montrent que les infections respiratoires à hRV-C sont plus graves que celle à hRV-A ou hRV-B, mais la littérature n'est pas unanime sur le sujet (34).

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

De même, il existe des résultats contradictoires quant à l'impact de la charge virale sur l'intensité des symptômes, avec des études retrouvant ou non une corrélation entre charge virale et gravités de l'infection (28).

2. 3. Impact de la pandémie de SARS-CoV-2 sur les virus respiratoires

La saison hivernale 2019-2020 fut marquée par l'arrivée de la pandémie de SARS-CoV-2. Le SARS-CoV-2 est un virus de la famille des *Coronaviridae*, responsable d'une maladie infectieuse respiratoire appelée la COVID-19 (35). Il est détecté pour la première fois en 2019 en Chine dans la région de Wuhan. Les premiers cas en France sont retrouvés en janvier 2020 et le 11 mars 2020, l'OMS déclare l'infection au SARS-CoV-2 comme une pandémie (36).

Il a été décrit peu d'infections graves au SARS-CoV-2 chez l'enfant. On retrouve notamment peu de descriptions d'infections respiratoires basse à coronavirus seul (37), mais aucune ne nécessitait de support ventilatoire significatif (38).

Depuis l'émergence de la pandémie de SARS-CoV-2, l'OMS recommande l'implémentation de mesures de prévention sanitaire afin de limiter la propagation de ce virus.

En France, des mesures de distanciation sociale ont été mises en place : limitation des déplacements dans le pays ou à l'étranger, restriction du nombre de personnes présentes aux évènements culturels et religieux, renforcement du télétravail, fermeture des écoles, mais aussi période de confinement. Le premier confinement est instauré de mars à mai 2020, puis un deuxième d'octobre à décembre 2020 et un dernier d'avril à mai 2021. Des mesures d'hygiène ont aussi été renforcées dans le pays avec des consignes de port du masque, d'aération des milieux fermés, de lavage des mains, et d'utilisation de solution hydroalcoolique pour nettoyer les surfaces. Le port du masque se généralise en France à partir de novembre 2020, où 90% de la population déclare le porter dans la rue, à l'école ou au travail (36,39).

L'implémentation de ces gestes barrières à grande échelle a permis d'évaluer leur impact sur la circulation des autres virus respiratoires.

Leur mise en place en 2020 coïncide avec la fin de l'hiver dans l'hémisphère Nord et le début de celui-ci dans l'hémisphère Sud.

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Dans les pays de l'hémisphère Sud, plusieurs études mettent en évidence une diminution drastique du nombre de bronchiolites en 2020 avec un pic d'incidence nettement inférieur aux années précédentes (40,41).

En Europe et dans les pays de l'hémisphères Nord, la fin de la saison d'hivers 2019-2020 est marquée par une diminution brutale des cas de bronchiolite (42–45). Pendant l'hivers 2020-2021, une baisse de l'incidence de la bronchiolite a été observée lorsque les mesures sanitaires, notamment de distanciation sociale, étaient en vigueur. Notamment, l'incidence des bronchiolites à VRS était sensiblement réduite comparativement aux années précédentes (46,47).

Dans une revue de la littérature publié en juillet 2022 (48), l'étude menée par Garg et al conclue que les mesures de prévention mises en place pendant l'épidémie de SARS-CoV-2 ont eu un impact significatif sur l'épidémie de VRS. Cela s'est traduit par un pic de bronchiolite minimisé et retardé pendant les saisons hivernales habituelles. En France, l'épidémie de VRS a ainsi été repoussée dans l'année 2021 pour réapparaitre au printemps lors de la fin du deuxième confinement (49,50). De mêmes résultats ont été retrouvés dans plusieurs autres pays d'Europe (38,51).

Lorsque les mesures sanitaires se sont relâchées en 2021, il est décrit l'arrivée d'un deuxième pic pendant l'été 2021 en Espagne, en Angleterre ou encore au Danemark (52–54), tandis que d'autre pays comme l'Italie ou les États-Unis remarquent une épidémie plus précoce pendant l'hivers 2021-2022 (55–58). La saison de la bronchiolite 2021-22 était décrite comme ayant une gravité globale comparable voire pire que les saisons précédent la pandémie.

En revanche, l'impact de la pandémie de SARS_CoV-2 sur les infections à rhinovirus semble moins marqués. L'incidence des bronchiolites à rhinovirus était bien moins diminuée comparativement au VRS, voire peu impactée par les mesures mises en place pendant la pandémie de SARS-CoV-2 (59). Si les périodes de confinement étaient marquées par une diminution d'incidence des bronchiolites à rhinovirus, lorsque persistaient seulement des consignes des prévention sanitaire par hygiène des mains ou port du masque sans distanciation sociale, l'incidence des bronchiolites à rhinovirus revenait à celle habituelle (60). Les modifications d'incidence du rhinovirus semblent surtout liées à la fermeture et à la réouverture des écoles (61).

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Il existe peu de moyen de lutte contre le rhinovirus. Les seules mesures existantes consensuelles sont des mesures de prévention par des gestes barrières pour éviter la contamination, ainsi que la prise en charge symptomatique par support nutritionnel ou respiratoire. Il n'existe pas actuellement de traitement contre le rhinovirus, ni de vaccin (28).

La faible efficacité constatée des mesures de prévention sur l'incidence d'infection à rhinovirus questionne sur leur réel impact. Si les raisons pour lesquels le rhinovirus répondait moins sont peu claires, plusieurs hypothèses ont été soumises. Le rhinovirus étant un virus sans enveloppe, il serait relativement résistant aux produits désinfectants (62) et pourrait donc survivre plus longtemps sur une surface de l'environnement (63,64). De plus, par sa petite taille, le rhinovirus serait moins contrôlé par le port du masque (65).

Il parait donc nécessaire de continuer à étudier les moyens de transmission et de lutte contre le rhinovirus.

Enfin, si l'incidence de bronchiolites à rhinovirus a été examinée, peu d'études pour le moment se sont intéressées à l'impact des mesures sanitaires sur le degré de gravité des bronchiolites pendant cette période.

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

TRAVAUX PERSONNELS

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on Demographics, Clinical Endotype and Use of Hospital Resource by Rhinovirus-Acute Respiratory Infections.

*Clémence Benveniste, MD,†[1] Corentin Gonnaud, MD,[1]† Marina Coppens-Goutton, MD,[1] Côme Horvat, MD,[1] Julie Haesebaert, MD, PhD,[2,3] John Paget, PhD,[4] Jean-Sebastien Casalegno, MD, PhD,[5,6]‡ Dominique Ploin, MD, PhD,[1,6]‡ on behalf of the VRS Study Group in Lyon.**

* The list of group members appears in the acknowledgments

Affiliations:

[1] Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant, Service de Réanimation Pédiatrique et d'Accueil des Urgences, 69500, Bron, France

[2] Research On Healthcare Performance (RESHAPE), Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM U1290, Lyon, France

[3] Hospices Civils de Lyon, Pôle Santé Publique, Service Recherche et Epidémiologie Cliniques, 69003 Lyon, France

[4] Nivel, Netherlands Institute for Health Services Research, Otterstraat 118, Utrecht, 3513 CR, The Netherlands

[5] Hospices Civils de Lyon, Hôpital de la Croix-Rousse, Centre de Biologie Nord, Institut des Agents Infectieux, Laboratoire de Virologie, 69004, Lyon, France

[6] Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), Laboratoire Vir'Path, Inserm U1111, CNRS UMR5308, ENS de Lyon, Université Claude Bernard - Lyon 1, Lyon, France

† The first two authors contributed equally

‡ The last two authors contributed equally and are both corresponding authors

Conflict of Interest Disclosures: The authors have no conflicts of interest to disclose.

Funding/Support: No funding was secured for this study.

Corresponding author:

Dominique Ploin, Service de Réanimation Pédiatrique et d'Accueil des Urgences, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, 59, Boulevard Pinel, 69500 Bron, France. E-mail: dominique.ploin@chu-lyon.fr tel +33 4 27 85 62 12

Keywords: Human Rhinovirus, infants, COVID-19, Respiratory Tract Infections, disease severity

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Abstract

Background

Although the impact of measures against SARS-CoV-2 on Respiratory Syncytial Virus (RSV) transmission is described, there is little data concerning the influence on Human Rhinovirus (hRV) respiratory infections severity. We aimed to describe the relationship between demographics, clinical endotypes and hospital resource utilization by hRV- Lower Respiratory Tract Infections (hRV-LRTI) before and during the SARS-CoV-2 pandemic.

Methods

This historical cohort study recruited all hospitalized infants from July 2019 to June 2022 with a positive hRV RT-PCR and respiratory symptoms, in a tertiary teaching hospital in Lyon, France. All medical files were extensively reviewed, and severity was assessed using the WHO definition. Burden was described and compared using Area Under the Curve (AUC) of total number of Length Of Stay (LOS) and Length Of Ventilation (LOV). In times series: pre-Covid-19 season (7/1/2019-30/6/2020), year-1 (7/1/2020-30/6/2021) and year-2 (7/1/2021-30/6/2022) per-Covid-19 seasons.

Finding

The number of infants hospitalized with an acute respiratory infection due to hRV were 246, 236 and 284 infants respectively in the pre-Covid-19 season, per-Covid-19, year 1 season and per-Covid-19, year 2 season. There was no significant reduction in the proportion of severe or very severe hRV-LRTI during the seasons corresponding to the lockdown and curfews period compared to the pre-Covid-19 season ($p = 0,86$; $p = 0,13$). The proportion of infants with asthma was higher in the 2020-2021 and 2021-2022 seasons (10% in both seasons) compared to 5% in the pre-Covid-19 season. During the 2019-2020, 2020-2021 and 2021-2022 season respectively, AUC of LOS was 1420, 1286 and 1365 child-days and AUC of LOV was 203, 140 and 106 child-days. There was no significant variation of median of LOS or LOV for both per-COVID-19 seasons when compared to the preCOVID-19 season.

Conclusion

The measures adopted during the SARS-CoV-2 pandemic did not impact hRV infection incidence nor severity. This study emphasizes the importance of hRV on severe bronchiolitis and its burden on hospital resources. Simple preventive measures did not seem to change hRV hospitalization's rate, contrary to other respiratory virus such as RSV. More studies are needed to explore different medium of preventing hRV transmission and treatment.

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Introduction

Bronchiolitis is an acute lower respiratory infection, generally caused by respiratory viruses. Although most infants do not require hospitalization, bronchiolitis is the most common reason worldwide for hospital admission for infants under 1 year old. In France, 2 to 3% of infants under 1 year old with bronchiolitis require hospitalization every year and represents a high economic burden on society (66).

Rhinovirus (hRV), being the second main causal pathogens of bronchiolitis among infants, after Respiratory Syncytial Virus (RSV), represents 20% of all documented cases of hospitalized acute respiratory infection (5,9).

The SARS-CoV-2 pandemic started in 2019 and resulted in drastic preventive measures to reduce coronavirus disease's burden worldwide such as social distancing, hand hygiene, wearing masks and lockdowns. In France, lockdowns were instigated from March 2020 to May 2020, October 2020 to December 2020 and April 2021 to May 2021. Schools were closed completely from March 2020 to June 2020, and during the month of April 2021. All these actions influenced the transmission of other respiratory virus and resulted in a drastic drop of hospitalization and perturbation of their seasonal patterns and delayed epidemics in the 2020-2021 season (42–44,46–49,51). During the 2021-2022 season, early onset or out-of-season epidemic were observed, with higher hospitalization rate (52–58). Disruption of the typical seasonal trends was mainly due to RSV, and hRV was only affected temporarily, returning to its baseline level, even whilst strong non pharmaceutic measures were still active (59–61).

Although the impact of measures against SARS-CoV-2 on RSV transmission is described, there is scarce data on hRV infections severity and clinical presentation.

The aim of this study is to describe clinical endotype of hRV acute respiratory infections before, during and after the SARS-CoV-2 pandemic and provide complementary insights on demographics and utilization of hospital resources.

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Materials & Methods

Study design, settings and population

We conducted an observational retrospective study based in the *Hospices Civils de Lyon* (HCL), a French tertiary hospital serving the city of Lyon and its surrounding urban area (1.4 million inhabitants) from March 2019 to June 2022.

The study population included all infants under 1 year old, who were hospitalized at the HCL with a positive hRV RT-PCR.

RT-PCR for seasonal viruses is routinely carried in HCL for all infants admitted with respiratory symptoms during the winter epidemic season (October to March). hRV RT-PCR used a specific hRV primer with no cross match with Enterovirus to reduce selection bias. Samples were processed in the HCL virology laboratory by RT-PCR using the Panther Fusion® respiratory panel (Flu-A/B/RSV, AdV/hMPV/RV, and SARS-CoV-2) according to manufacturer's recommendations (Hologic Inc., Marlborough, MA, USA)(67).

Variable and case definitions

Infants were defined as children under 1 year old. Among them, infants who were hospitalized for their respiratory symptoms and presented a positive hRV RT-PCR were considered as Severe Acute Respiratory Infection (SARI) (17) and included in the analysis.

Infants without respiratory symptoms, infants with nosocomial infection (defined as infants with respiratory symptom starting 48 hours after hospitalization), infants who were hospitalized for another predominant motive, infants hospitalized less than 24 hours before transfer to another hospital and infants whose parents refused to participate in the study were excluded. Duplicate samples (defined as a recurring positive sample less than 30 days after the first) were also excluded.

Severity assessments were examined according to the WHO severity definition (18). There is no gold standard for the evaluation of severity in acute respiratory infection, but the WHO's severity definition is now recommended by international health technology assessments organization (3,18,19).

Upper Respiratory Tract Infection (URTI) is defined as cough or difficulty breathing.

Lower Respiratory Tract Infection (LRTI) is defined as cough or difficulty breathing and fast breathing for age or pulse oximetry < 95%; Severe LRTI (S-LRTI) corresponds to pulse oximetry < 93% or lower

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

chest wall in-drawing; Very Severe LRTI (VS-LRTI) corresponds to pulse oximetry < 90% or inability to feed or failure to respond/unconscious.

We pooled the S-LRTI cases and the VS-LRTI cases in a Clinical Severe Acute Respiratory Tract Infection (C-SARI) cases.

We also included in C-SARI children under 1 year old presenting with acute asthma and requiring hospitalization for continuation or escalation of a standardized asthma treatment. They did not meet criteria for WHO VS-LRTI but should from our standpoint nevertheless be considered as severe.

The C-SARI were ranked in four mutually exclusive subgroups: infants with failure to respond/unconscious (neurological impairment), infants with both hypoxemia and inability to feed (respiratory and nutritional impairment), infants with hypoxemia (respiratory impairment) and infants with inability to feed (nutritional impairment).

Clinically significant apneas are not mentioned in the WHO definition, the study classified them as failure to respond/unconscious. They were defined as apnea lasting more then 10 seconds associated with unconsciousness or changes in muscle or skin tone.

Nutritional support was defined as enteral support.

Respiratory support was dichotomized between oxygen therapy (nasal cannula, Hood device or humidified high flow nasal cannula) or ventilation (positive airway pressure noninvasive or invasive ventilation).

Use of hospital resource was examined by comparing Length of Stay (LOS) and Length of Ventilation (LOV). LOS and LOV were recorded in full days and censored at 21 days.

Underlying condition were defined according to International recommendations (1,8) : prematurity < 37 weeks of gestational age, congenital cardiopathy, chronic bronchopulmonary disease, neuromuscular condition with restrictive syndrome, polymalformative syndrome, immune deficiency and low weight for age. Low weight for age was defined as weight under 2 standard deviations for age using national charts (68).

Asthma was defined as the recurrence of 3 episodes of wheezing, or 2 episodes associated with a personal or family history of atopy, according to national guidelines (1).

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Statistical analysis

All medical files were extensively reviewed by one of three physicians.

Demographic date (age, sex), gestational age, underlying condition, vital measurement, clinical assessment, events descriptions, and therapeutics were collected. They were cross-referenced with individually reviewed medical files to avoid inconsistent values. Extreme values of pulse oximetry were crossed-referenced with clinical history and considered if they were consistent with the clinical picture.

Data were collected in Excel®. Analysis was performed using SPPS-statistics® (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Qualitative variables were expressed as count (percentage), Chi^2 test allowed comparison. Quantitative variables were expressed as median [interquartile range, IQR], Student t test allowed comparison, if unequal variance for a variable was found, Mann Whitney U test allowed comparison. We used Levene's test to measure homogeneity of variances. Area Under the Curve (AUC) for Length Of Stay (LOS) and Length Of Ventilation (LOV) were calculated for each season and expressed in child-days. For all tests we admitted a p value below 0,05 to be significant.

Ethics

The study protocol was approved by the *Comité Ethique et Scientifique des Hospices Civils de Lyon* on on 28/09/2021 (reference 21_502 21_5502) and declared on the Clinical trials website on April 27, 2022 (NCT05348655). In accordance with French regulation, all parents were informed of the study by postal mail and any refusal expressed by the parents led to exclusion. The database was registered to the French data protection agency according to the MR004 protocol (CNIL-n°21_5502, September 2021, 28).

The STROBE guidelines were followed to report this study (69).

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Results

Our cohort included 1051 infants hospitalized with a positive hRV RT-PCR, among whom 766 presented with SARI and were included in the analysis.

246 were hospitalized during the 2019-2020 season, 236 were hospitalized during the 2020-2021 season and 284 were hospitalized during the 2021-2022 season (Figure 1).

There was a 4% decrease of hospitalization between the pre-Covid-19 season and the per-Covd-19, year 1 season, and a 15% increase of hospitalization between the pre-Covid-19 season and the per-Covd-19, year 2 season.

We excluded 285 infants: 96 (34%) had nosocomial infections, 4 (1%) were transferred to another hospital, 91 (32%) presented no respiratory symptoms and 94 (33%) were hospitalized for another predominant motive (Figure 1).

Comparison of baseline characteristics between the pre-Covid-19 (Season 2019-2020) with the 2020-2021 season and 2021-2022 season (per-Covid-19, year 1 and 2) is described in Table 1.

In the 2019-2020 season, median of age was slightly lower (2,0 [0,8;4,2] months), compared to 2,4 [1,2;5,4] months in the 2020-2021 season and 2,4 [1,1;5,0] months in the 2021-2022 season, though no significant difference was found.

Regarding vulnerability factors, we found there was no significant difference between the 2019-2020 season and the 2020-2021 or 2021-202 seasons in terms of underlying chronic disease, prematurity, or low weight for age. The 2021-2022 season was characterized by a significant lower amount of proportion of underlying chronic disease (10% vs 17%, p = 0,02) when compared to the 2020-2021 season. There was a lower percentage of SARI suffering from chronic pulmonary disease (2% vs 9%). The rest of the vulnerability factors (prematurity or low weight for age) were similar between both seasons.

Concerning management of SARI, we found no difference between the 2019-2020 and 2020-2021 season. The 2021-2022 season was characterized by a significantly lower proportion of infants needing invasive or non-invasive when compared to the 2019-2020 season (7% vs 14%, p = 0,01) or the 2020-2021 season (7% vs 13%, p = 0,03).

We did not find any significant difference concerning the proportion of infants with C-SARI when comparing the two perCovid-19 seasons to the 2019-2020 season (2020- 2021: 73% vs 74%, p = 0,86; 2021-2022: 68% vs 74%, p = 0,13), and no significant difference between the 2020-2021 and 2020-2021 season (68% vs 73%, p = 0,19).

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Compared to the 2019-2020 season, the 2021-2022 season was marked by a lesser proportion of neurological impairment (19% vs 26%), but a higher proportion of nutritional impairment alone (15% vs 9%) (Figure 2a). The rest of distribution was similar between the two seasons.

The distribution of C-SARI subgroups was not different between the 2020-2021 and 2021-2022 season.

There was a significantly higher proportion of infants with asthma in the 2020-2021 season (10% vs 5%, p = 0,03) and 2021-2022 season (10% vs 5%, p =0,04) when compared to the 2019-2020 season

Figure 2b shows the temporal distribution of daily number of cases, of hospitalized infants and of hospitalized infants undergoing respiratory support. The SI95 was [20/07/2019; 01/03/2020] (225 days) for the 2019-2020 season, [07/07/2020;17/06/2021] (341 days) for the 2020-2021 season, and [19/07/2021;12/06/2022] (328 days) for the 2021-2022 season.

The drop of number of cases from March to July 2020 corresponds to the first lockdown when schools were closed completely.

Figure 2c shows the age distribution of SARI cases. We did not find a significant difference in age distribution between the three seasons, though median of age in the preCOVID-19 was slightly lower.

AUC of Length Of Stay was respectively 1420 child-days, 1286 child-days and 1365 child-days for the 2019-2020 season, 2020-2021 season and 2021-2022 season. AUC of Length Of Ventilation was respectively 203 child-days, 140 child-days and 106 child-days for the 2019-2020 season, 2020-2021 season and 2021-2022 season (Figure 3a and 3b).

There was no significant difference in median of LOS for all three seasons (4 [3;7] child-days for 2019-2020 season; 4 [2;7] child-days, p = 0,40 for 2020-2021 season; 3 [2;6] child-days, p = 0,06 for 2021-2022 season) (Table 1). There was no significant difference in median of LOV for all three seasons (4 [2;8] child-days for 2019-2020 season; 3 [2-7] child-days, p = 0,33 for 2020-2021 season; 3 [1;7] child-days, p = 0,34 for 2021-2022 season) (Table 1).

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Discussion

The incidence of hospitalization for hRV respiratory infections was important in all three seasons. There was no notable reduction of LOS for both per-Covid-19 seasons and no difference of LOV for both per-Covid-19 seasons when compared to the pre-Covid-19 season. There was no significant difference in severity assessments according to the WHO severity definition between the pre-Covid-19 season and the per-Covid-19 first two years, showing that the measures adopted during the SARS-CoV-2 pandemic did not impact hRV infection severity.

Baselines characteristics of all three seasons were similar, though median of age in the 2019-2020 was slightly lower but not significantly different. The 2021-2022 season was marked by a lower proportion of infants needing ventilation support, with fewer infants suffering from chronic diseases when compared to the 2020-2021 season. The two per-Covid-19 seasons were marked by a larger proportion of asthma exacerbations.

Selection bias was prevented by exhaustive data collection based on the database of a national reference laboratory for respiratory viruses cross-referenced with medical files. HCL has the only pediatric emergency room of the metropolis, ensuring that all hospitalized cases from the metropolitan area were considered. All data were acquired via reviewal of each medical files by one of three physicians, 20% of them were double reviewed to ensure the consistency of severity grading. Extreme values and complex cases were discussed in multidisciplinary meeting with a senior pediatrician.

There is no international consensus on severity scores for bronchiolitis, as none have demonstrated predictive validity (12). However respiratory rates and subcoastal retraction are the most useful parameters in assessing bronchiolitis severity (13) and the WHO severity definition relies heavily on clinical symptoms.

One limitation of the WHO severity definition is that infants with hypoxia receiving substantial respiratory support or infants presenting neurological impairment were pooled with infants with the inability to feed in the same VS-LRTI score. We think the WHO severity definition can be prone to overstate severity as nutritional support tends to be introduced very early on. Thus, we decided to describe and compare the different clinical endotypes in this study.

We also found that the WHO severity definition tended to underestimate severity in infants with asthma. Because our cohort consisted of infants under 1 year old, we could not use the PRAM severity score to assess their severity. In this cohort, 19 asthma cases were not considered C-SARI because they did not meet any of the criteria (no neurological impairment, no nutritional support needed and no hypoxia). We found that 11 out of the 19 cases had required escalation of care with repeated use of aerosol

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

bronchodilator and steroid treatment, but because their main symptoms were intense wheezing and fast breathing with no hypoxia, they were not considered as severe by the WHO severity definition.

In agreement with other studies, we found that the incidence of hRV acute respiratory infection was less affected compared to RSV by the measures implemented during the SARS-CoV-2 pandemic. In a literature review published in July 2022 (48), Garg and al. concluded that the preventive measures put in place during the pandemic had a significant impact on RSV epidemic. This resulted in a minimized delayed peak of bronchiolitis during the 2020-2021 season, and this outcome was observed in both northern (42–44,46–49,51) and southern hemisphere countries (40,41).

When health measures were relaxed in 2021, a second peak was reported during the summer of 2021 in Spain, England, and Denmark (52–54), while other countries like Italy and the United States (55–58) experienced an earlier outbreak during the winter of 2021-2022.

The 2021-22 bronchiolitis seasons was described as having an overall severity comparable or worse than the pre-pandemic seasons.

While periods of lockdown were associated with a decrease in hRV bronchiolitis incidence, when only hand hygiene or mask-wearing measures without social distancing guidelines persisted, the incidence of hRV bronchiolitis returned to its usual level. Changes in hRV incidence appear to be primarily linked to school closure or reopening (59–61).

The observed low effectiveness of preventive measures on hRV transmission raises question about their real impact. While the reasons for hRV showing less responsiveness are still unclear, several hypotheses have been suggested. As hRV is an envelope-free virus, it may be relatively resistant to disinfectant products, allowing it to survive longer on environmental surfaces (62,64,70). Additionally, due to its small size, hRV may be less controlled by mask-wearing (65).

This study highlights the significant role hRV plays in severe bronchiolitis cases and the strain it places on hospital resources. Contrary to other respiratory viruses like RSV, the rate of hRV hospitalization did not appear to change with simple preventive measures. Further research is required to explore alternative methods of preventing hRV transmission and treatment.

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Acknowledgements

We are grateful to Sarah Chuon and Annick Berthet for their infinite patience in preparing the medical records, and … (Relecture Scientifique, Hospices Civils de Lyon) for her thorough support with manuscript preparation.

The VRS Study Group in Lyon: Elsa Masson, Emilie Bard, Antoine Ouziel, Luc Panetta, Dominique Ploin, Yves Gillet, Etienne Javouhey, Olivier Claris, Aurélie Portefaix, Marine Butin, Pascal Gaucherand, Jerome Massardier, Mona Massoud, Julie Fort-Jacquier, Sandrine Couray-Targe, Anne-Florence Myard Dury, Philippe Vanhems, Sylvie Bin, Stephanie Polazzi, Antoine Duclos, Mehdi Benchaib, Regine Cartier, Jean-Sebastien Casalegno, Florence Morfin, Marine Jourdain, Martine Valette, Bruno Lina, Michelle Ottmann, Rolf Kramer, Sylvie Fiorini, Nathalie Rivat, Alexandre Gaymard, Yahia Mekki, Julie Haesebaert, Olivier Terrier.

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Table and Figure section

Table 1: Baseline Demographics

Figure 1: Study Seasonal Flow Chart

Figure 2a: C SARI distribution

Figure 2b: Time distribution of daily number of positive hRV RT-PCR, hospitalized infants and hospitalized infants undergoing respiratory support

Figure 2c: Age distribution of SARI

Figure 3a: Length Of Stay

Figure 3b: Length Of Ventilation

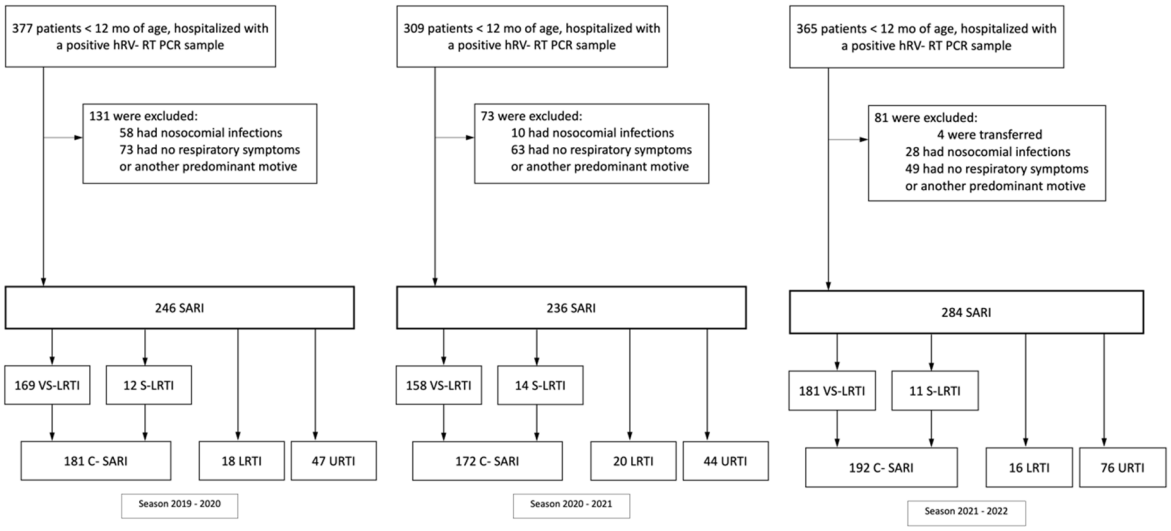
(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Characteristics	Season 2019-20		Season 2020-21		Season 2021-22		Total
	N = 246	Pvalue†	N = 236	Pvalue‡	N = 284	Pvalue*	N = 766
Demographic distribution							
Age: Median [IQR] in month	2.0 [0.8-4.2]	0.06	2.4 [1.2-5.4]	0.79	2.4 [1.1-5.0]	0.07	2.3 [1.0-4.9]
Male n (%)	155 (63)	0.03	126 (53)	0.25	166 (59)	0.28	447 (58)
Vulnerability factors							
All vulnerability factors n (%)	64 (26)	0.87	63 (27)	0.32	65 (23)	0.40	192 (25)
Prematurity <37 weeks GA n (%)	31 (13)	0.59	26 (11)	0.97	31 (11)	0.55	88 (12)
Low weight for age n (%)	18 (7)	0.53	21 (9)	0.97	25 (9)	0.53	64 (8)
UCD n (%)	36 (15)	0.49	40 (17)	0.02	29 (10)	0.12	105 (14)
Congenital cardiopathy n (%)	16 (7)		8 (3)		19 (7)		43 (6)
Chronic bronchopulmonary disease n (%)	10 (4)		20 (9)		6 (2)		36 (5)
Neuromuscular condition n (%)	3 (1)		7 (3)		1 (0)		11 (1)
Polymalformative syndr. n (%)	7 (3)		5 (2)		3 (1)		15 (2)
Immune deficiency n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)
Clinical picture							
Infants with C-SARI n (%)	181 (74)	0.86	172 (73)	0.19	192 (68)	0.13	545 (71)
Neurological impair. n (%)	64 (26)		41 (17)		53 (19)		158 (21)
Respiratory and nutritional impairment n (%)	72 (29)		72 (31)		62 (22)		206 (27)
Respiratory impairment n (%)	22 (9)		36 (15)		35 (12)		93 (12)
Nutritional impairment n (%)	23 (9)		23 (10)		42 (15)		88 (12)
Asthma exacerbation n (%)	12 (5)	0.03	24 (10)	0.80	27 (10)	0.04	63 (8)
Therapeutic management							
Alimentary support n (%)	135 (55)	0.15	114 (48)	0.80	134 (47)	0.08	383 (50)
Respiratory support n (%)	119 (48)	0.72	118 (50)	0.05	118 (42)	0.12	355 (46)
I. or NI. Ventilation n (%)	35 (14)	0.73	31 (13)	0.03	21 (7)	0.01	87 (11)
Invasive ventilation n (%)	16 (7)		5 (2)		4 (1)		25 (3)
Non-I ventilation n (%)	19 (8)		26 (11)		17 (6)		62 (8)
High-flow nasal canula n (%)	30 (12)		26 (11)		35 (12)		91 (12)
Oxygen therapy n (%)	54 (22)		61 (26)		62 (22)		177 (23)
No support n (%)	93 (38)	0.94	90 (38)	0.27	122 (43)	0.23	305 (40)
Hospital seasonal resource consumption							
Median LoS [IQR] in child-days	4 [3-7]	0.40	4 [2-7]	0.33	3 [2-6]	0.06	4 [2-7]
Median LoV [IQR] in child-days	4 [2-8]	0.33	3 [2-7]	0.99	3 [1-7]	0.34	3 [2-7]

Table 1: Baseline demographics
C-SARI: Clinically Severe Acute Respiratory Infection; LOS: Length Of Stay; LOV: Length Of Ventilation; UCD: Underlying Chronic disease;
†: Comparison between per-Covid-19, year 1 and pre-Covid-19 season; ‡: Comparison between per-Covid-19, year 1 season and per-Covid-19, year 2 season; *: Comparison between per-Covid-19, year 2 and pre-Covid-19 season

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

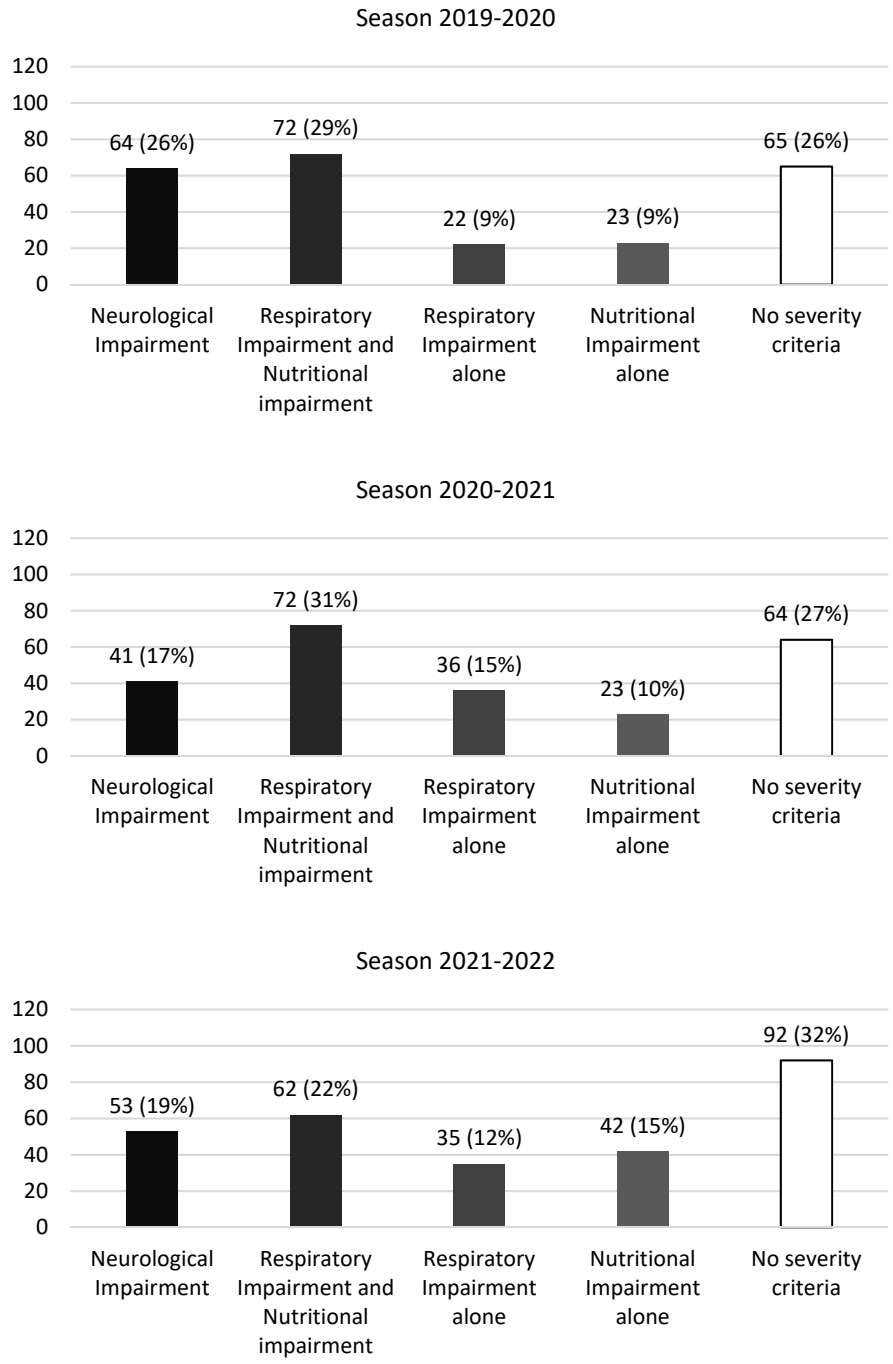
Figure 1: Study Seasonal Flow chart
SARI : Severe Acute Respiratory Infection ; C-SARI : Clinicaly Severe Acute Respiratory Infection



mo : months old ; SARI : Severe Acute Respiratory Infection; VS-LRTI : Very Severe Lower Respiratory Tract Infection; S-LRTI : Severe Lower Respirtory Tract Infection; LRTI : Lower Respiratory Tract Infection; URTI : Upper Respiratory Tract Infection; C-SARI : Clinically Severe Respiratory Tract Infection

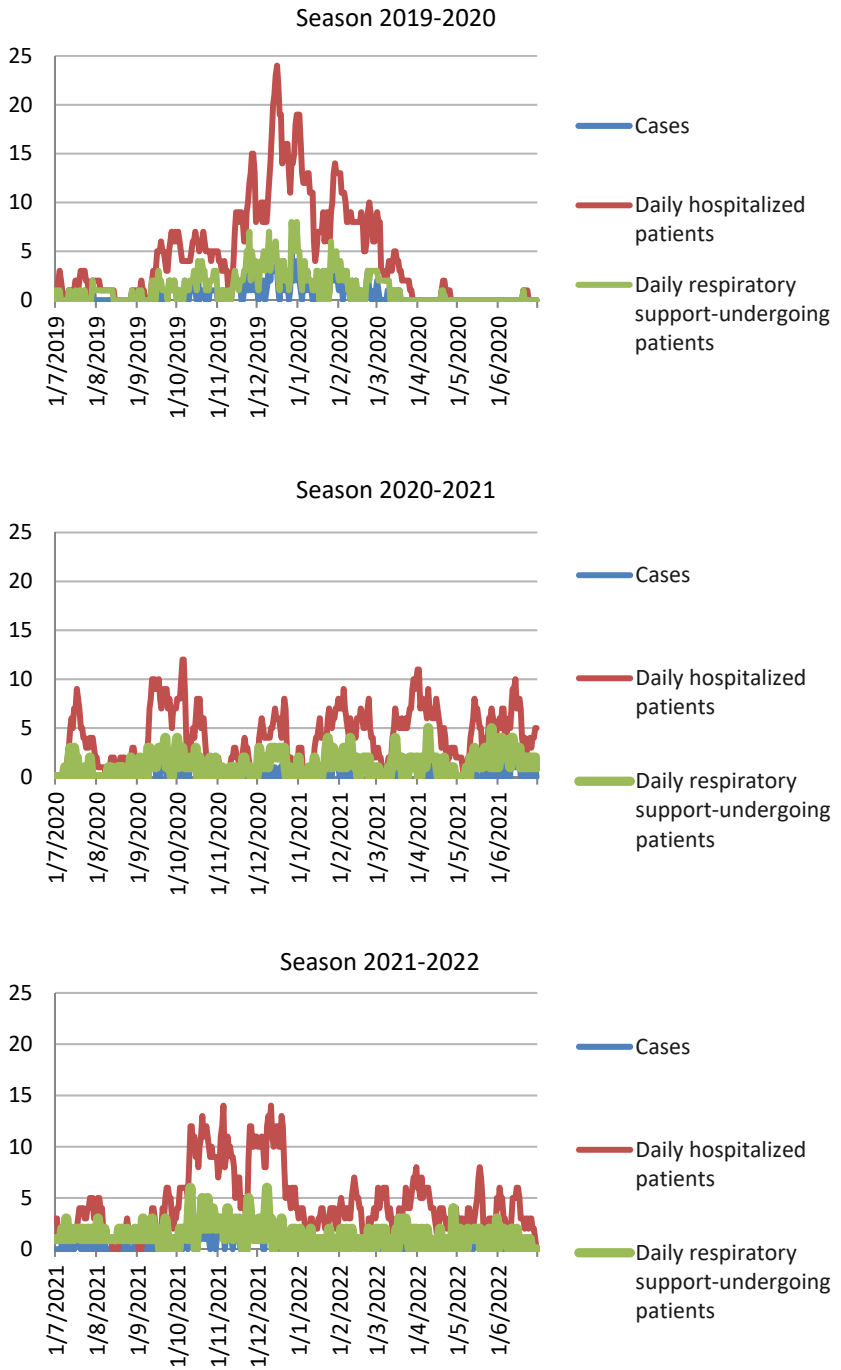
(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Figure 2a: C SARI Distribution



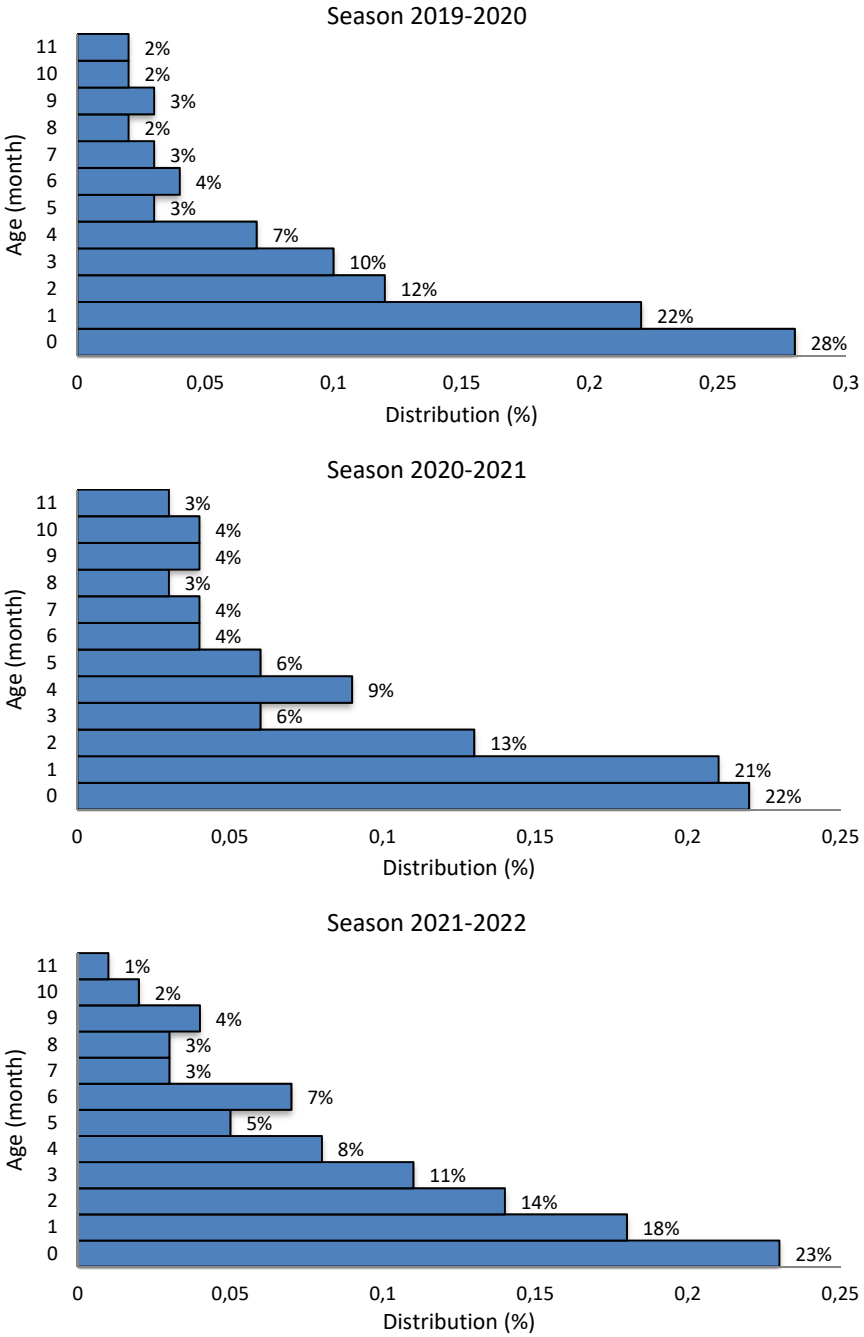
(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Figure 2b: Time distribution of daily number of positive hRV RT-PCR, hospitalized infants and hospitalized infants undergoing respiratory support



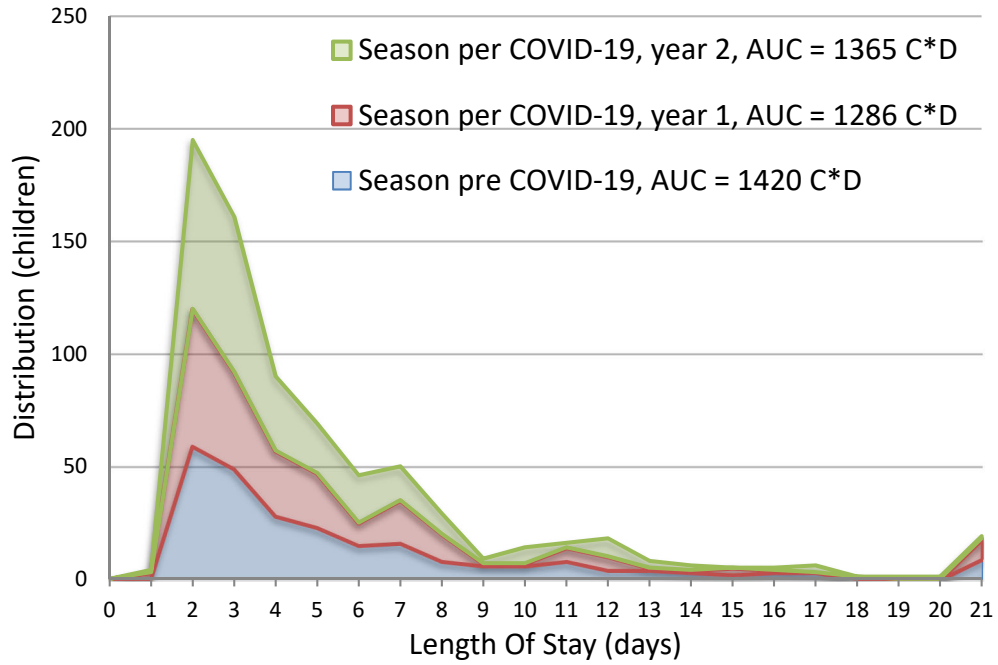
(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Figure 2c: Age distribution of SARI



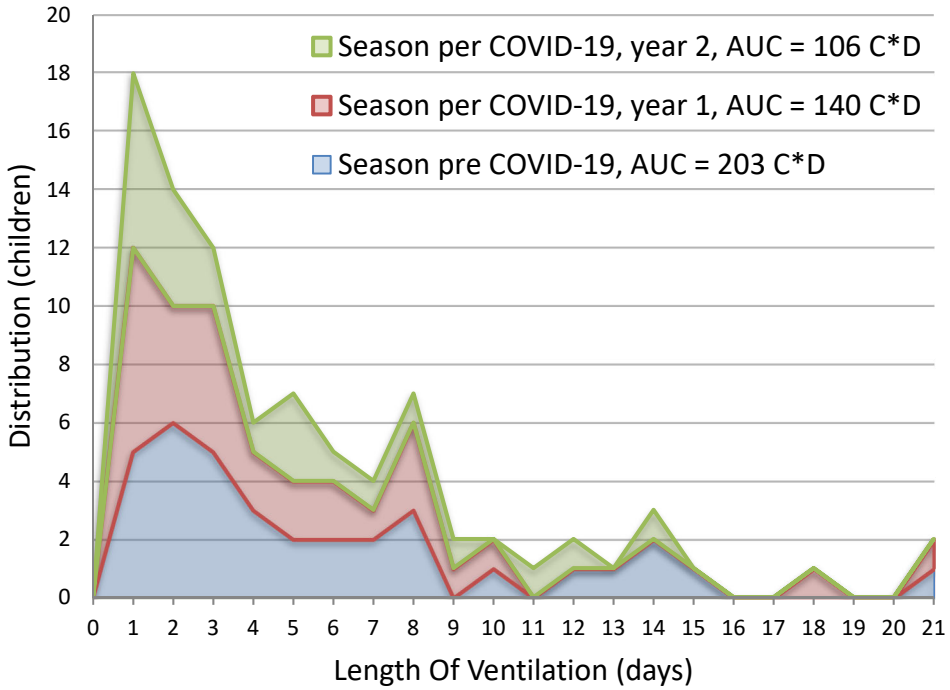
(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Figure 3a: Length of Stay



AUC: Area Under the Curve; C*D: Child-days

Figure 3b: Length of Ventilation



AUC: Area Under the Curve; C*D: Child-days

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

ANNEXES

Annexe 1 : Excluded Records

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Cause of exclusion		Season 2019-2020	Season 2020-2021	Season 2021-2022	Total
		N = 131	N = 73	N = 81	N = 285
Nosocomial infections n (%)		58 (44)	10 (14)	28 (35)	96 (34)
Transferred to another hospital n (%)		0 (0)	0 (0)	4 (5)	4 (1)
No respiratory symptoms n (%)		41 (31)	29 (40)	21 (26)	91 (32)
Other predominant motive n (%)		32 (24)	34 (46)	28 (34)	94 (33)
Respiratory					
	Bronchopulmonary dysplasia without decompensation	1	0	0	1
	Pertussis	4	0	0	4
	Tracheotomy care	1	0	0	1
Cardiac					
	Aortic insufficiency	0	1	0	1
	Mitral insufficiency	1	0	0	1
	Sling pulmonary artery	1	0	0	1
Digestive					
	Cow's milk protein allergy/SEIPA	2	1	0	3
	Gastroesophageal reflux disease	1	1	0	2
	Peritonitis	0	1	0	1
	Viral gastroenteritis	5	1	2	8
	Neonatal necrotizing enterocolitis	0	0	1	1
	Edema of cirrhosis	0	0	2	2
Infectious					
	Bacterial meningitis	2	0	0	2
	Viral meningitis	3	0	1	4
	Bacterial pyelonephritis	0	4	4	8
	Bacteremia	0	8	0	8
	Residual RV	2	1	1	4
	COVID induced neutropenia	0	1	0	1
	Pneumocystosis	0	0	3	3
Other non infectious	Hemolytic uremic syndrome	2	0	0	2
	Intracranial Hypertension	0	1	1	2
	Intranasal tumor	0	1	0	1
	Kabuki syndrome	1	0	0	1
	Metabolic disorder	1	0	2	3
	Post surgical care	2	4	4	10
	Seizure	2	8	6	16
	Shaken baby syndrome	1	0	1	2
	Stroke	0	1	0	1

Table 2 : Excluded records

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

REFERENCES

1. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 23 juill 2023]. Prise en charge du 1er épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118113/fr/prise-en-charge-du-1er-episode-de-bronchiolite-aigue-chez-le-nourrisson-de-moins-de-12-mois

2. Bronchiolite [Internet]. [cité 23 juill 2023]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite

3. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. Pediatrics. 1 nov 2014;134(5):e1474-502.

4. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. Ital J Pediatr. 24 oct 2014;40:65.

5. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. N Engl J Med. 7 janv 2016;374(1):62-72.

6. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munywoki PK, Madhi SA, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. The Lancet Global Health. 1 oct 2017;5(10):e984-91.

7. Elibrary France [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: https://www-elsevierelibrary-fr.docelec.univ-lyon1.fr/pdfreader/pdiatrie15188373

8. Overview | Bronchiolitis in children: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2015 [cité 23 juill 2023]. Disponible sur: https://www.nice.org.uk/guidance/ng9

9. Kenmoe S, Kengne-Nde C, Ebogo-Belobo JT, Mbaga DS, Fatawou Modiyinji A, Njouom R. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the pre-COVID-19 pandemic era. PLoS One. 12 nov 2020;15(11):e0242302.

10. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. Paediatr Child Health. nov 2014;19(9):485-91.

11. Korppi M. Virus-induced wheezing in infants aged 12-24 months and bronchiolitis in infants under 6 months are different clinical entities. Acta Paediatr. déc 2015;104(12):e539.

12. Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Nino G. Systematic review of instruments aimed at evaluating the severity of bronchiolitis. Paediatr Respir Rev. janv 2018;25:43-57.

13. Destino L, Weisgerber MC, Soung P, Bakalarski D, Yan K, Rehborg R, et al. Validity of respiratory scores in bronchiolitis. Hosp Pediatr. oct 2012;2(4):202-9.

14. De Rose DU, Maddaloni C, Martini L, Braguglia A, Dotta A, Auriti C. Comparison of three clinical scoring tools for bronchiolitis to predict the need for respiratory support and length of stay in neonates and infants up to three months of age. Front Pediatr. 17 févr 2023;11:1040354.

15. Pinto FR, Correia-Costa L, Azevedo I. Comparison of Kristjansson Respiratory Score and Wang Respiratory Score in infants with bronchiolitis in a hospital emergency department. Hong Kong Physiother J. déc 2020;40(02):145-53.

16. Streiner DL. A checklist for evaluating the usefulness of rating scales. Can J Psychiatry. mars 1993;38(2):140-8.

17. Surveillance case definitions for ILI and SARI [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur:

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/case-definitions-for-ili-and-sari

18. Modjarrad K, Giersing B, Kaslow DC, Smith PG, Moorthy VS. WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development Report from a World Health Organization Meeting held on 23–24 March 2015. Vaccine. 4 janv 2016;34(2):190-7.

19. Respiratory Syncytial Virus Infection: Developing Antiviral Drugs for Prophylaxis and Treatment Guidance for Industry. Respiratory Syncytial Virus. 2017;

20. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 28 août 2023]. Treatment and prophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) disease - Scientific guideline. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/treatment-prophylaxis-respiratory-syncytial-virus-rsv-disease-scientific-guideline

21. Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Neutze J, et al. A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. N Engl J Med. 22 mars 2018;378(12):1121-31.

22. Kallappa C, Hufton M, Millen G, Ninan TK. Use of high flow nasal cannula oxygen (HFNCO) in infants with bronchiolitis on a paediatric ward: a 3-year experience. Arch Dis Child. août 2014;99(8):790-1.

23. Cambonie G, Milési C, Jaber S, Amsallem F, Barbotte E, Picaud JC, et al. Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis. Intensive Care Med. 1 oct 2008;34(10):1865-72.

24. Ganu SS, Gautam A, Wilkins B, Egan J. Increase in use of non-invasive ventilation for infants with severe bronchiolitis is associated with decline in intubation rates over a decade. Intensive Care Med. juill 2012;38(7):1177-83.

25. Cheng T, Farah J, Aldridge N, Tamir S, Donofrio-Odmann JJ. Pediatric respiratory distress: California out-of-hospital protocols and evidence-based recommendations. J Am Coll Emerg Physicians Open. 8 juin 2020;1(5):955-64.

26. Lodé N, Bacher M, Pinto Da Costa N, Maury I. Ventilation non invasive et bronchiolites : pratique en pré-hospitalier. Archives de Pédiatrie. 1 juin 2009;16(6):723-5.

27. Lamson D, Renwick N, Kapoor V, Liu Z, Palacios G, Ju J, et al. MassTag polymerase-chain-reaction detection of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that caused influenza-like illness in New York State during 2004-2005. J Infect Dis. 15 nov 2006;194(10):1398-402.

28. Jacobs SE, Lamson DM, St. George K, Walsh TJ. Human Rhinoviruses. Clin Microbiol Rev. janv 2013;26(1):135-62.

29. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. Lancet. 4 janv 2003;361(9351):51-9.

30. Blomqvist S, Roivainen M, Puhakka T, Kleemola M, Hovi T. Virological and serological analysis of rhinovirus infections during the first two years of life in a cohort of children. J Med Virol. févr 2002;66(2):263-8.

31. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective Multicenter Study of Viral Etiology and Hospital Length of Stay in Children With Severe Bronchiolitis. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 1 août 2012;166(8):700-6.

32. Gern JE. The ABCs of Rhinoviruses, Wheezing, and Asthma. J Virol. août 2010;84(15):7418-26.

33. Biagi C, Rocca A, Poletti G, Fabi M, Lanari M. Rhinovirus Infection in Children with Acute Bronchiolitis and Its Impact on Recurrent Wheezing and Asthma Development. Microorganisms. 21 oct 2020;8(10):1620.

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

34. Vandini S, Biagi C, Fischer M, Lanari M. Impact of Rhinovirus Infections in Children. Viruses. 5 juin 2019;11(6):521.

35. Institut Pasteur [Internet]. 2020 [cité 31 août 2023]. Maladie Covid-19 (nouveau coronavirus). Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus

36. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 31 août 2023]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde

37. Brotons P, Launes C, Buetas E, Fumado V, Henares D, de Sevilla MF, et al. Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection Among Children and Adults: A Seroprevalence Study of Family Households in the Barcelona Metropolitan Region, Spain. Clin Infect Dis. 12 nov 2020;72(12):e970-7.

38. Guitart C, Bobillo-Perez S, Alejandre C, Armero G, Launes C, Cambra FJ, et al. Bronchiolitis, epidemiological changes during the SARS-CoV-2 pandemic. BMC Infect Dis. 24 janv 2022;22:84.

39. HCSP. Événements sportifs et culturels : port de masque pour la prévention de la Covid-19 [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 août [cité 14 sept 2023]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=915

40. Friedrich F, Ongaratto R, Scotta MC, Veras TN, Stein R, Lumertz MS, et al. Early Impact of social distancing in response to COVID-19 on hospitalizations for acute bronchiolitis in infants in Brazil. Clin Infect Dis. 28 sept 2020;ciaa1458.

41. Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT, et al. The impact of COVID-19 public health measures on detections of influenza and respiratory syncytial virus in children during the 2020 Australian winter. Clin Infect Dis. 28 sept 2020;ciaa1475.

42. Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, Tsang TK, Li JCM, Fong MW, et al. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. The Lancet Public Health. 1 mai 2020;5(5):e279-88.

43. Kuitunen I, Artama M, Mäkelä L, Backman K, Heiskanen-Kosma T, Renko M. Effect of Social Distancing Due to the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Viral Respiratory Tract Infections in Children in Finland During Early 2020. Pediatr Infect Dis J. déc 2020;39(12):e423-7.

44. Oh DY, Buda S, Biere B, Reiche J, Schlosser F, Duwe S, et al. Trends in respiratory virus circulation following COVID-19-targeted nonpharmaceutical interventions in Germany, January - September 2020: Analysis of national surveillance data. Lancet Reg Health Eur. 7 juin 2021;6:100112.

45. Partridge E, McCleery E, Cheema R, Nakra N, Lakshminrusimha S, Tancredi DJ, et al. Evaluation of Seasonal Respiratory Virus Activity Before and After the Statewide COVID-19 Shelter-in-Place Order in Northern California. JAMA Netw Open. 25 janv 2021;4(1):e2035281.

46. Rodgers L, Sheppard M, Smith A, Dietz S, Jayanthi P, Yuan Y, et al. Changes in Seasonal Respiratory Illnesses in the United States During the COVID-19 Pandemic. Clin Infect Dis. 29 avr 2021;ciab311.

47. Park S, Michelow IC, Choe YJ. Shifting patterns of respiratory virus activity following social distancing measures for COVID-19 in South Korea. J Infect Dis. 1 mai 2021;jiab231.

48. Garg I, Shekhar R, Sheikh AB, Pal S. Impact of COVID-19 on the Changing Patterns of Respiratory Syncytial Virus Infections. Infect Dis Rep. 24 juill 2022;14(4):558-68.

49. Casalegno JS, Ploin D, Cantais A, Masson E, Bard E, Valette M, et al. Characteristics of the delayed respiratory syncytial virus epidemic, 2020/2021, Rhône Loire, France. Eurosurveillance. 22 juill 2021;26(29):2100630.

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

50. Delestrain C, Danis K, Hau I, Behillil S, Billard M, Krajten L, et al. Impact of COVID-19 social distancing on viral infection in France: A delayed outbreak of RSV. Pediatr Pulmonol. déc 2021;56(12):3669-73.

51. van Summeren J, Meijer A, Aspelund G, Casalegno JS, Erna G, Hoang U, et al. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter? Euro Surveill. 22 juill 2021;26(29):2100639.

52. Bardsley M, Morbey RA, Hughes HE, Beck CR, Watson CH, Zhao H, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. Lancet Infect Dis. janv 2023;23(1):56-66.

53. Bermúdez Barrezueta L, Matías Del Pozo V, López-Casillas P, Brezmes Raposo M, Gutiérrez Zamorano M, Pino Vázquez M de la A. Variation in the seasonality of the respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic. Infection. 2022;50(4):1001-5.

54. Nygaard U, Hartling UB, Nielsen J, Vestergaard LS, Dungu KHS, Nielsen JSA, et al. Hospital admissions and need for mechanical ventilation in children with respiratory syncytial virus before and during the COVID-19 pandemic: a Danish nationwide cohort study. Lancet Child Adolesc Health. mars 2023;7(3):171-9.

55. Camporesi A, Morello R, Pierucci UM, Proli F, Lazzareschi I, Bersani G, et al. 2021/22 and 2022/23 Post-Pandemic Bronchiolitis Seasons in Two Major Italian Cities: A Prospective Study. Children (Basel). 20 juin 2023;10(6):1081.

56. Wang L, Davis PB, Berger NA, Kaelber DC, Volkow ND, Xu R. Disruption in seasonality, patient characteristics and disparities of respiratory syncytial virus infection among young children in the US during and before the COVID-19 pandemic: 2010-2022. medRxiv. 29 nov 2022;2022.11.29.22282887.

57. Camporesi A, Morello R, Ferro V, Pierantoni L, Rocca A, Lanari M, et al. Epidemiology, Microbiology and Severity of Bronchiolitis in the First Post-Lockdown Cold Season in Three Different Geographical Areas in Italy: A Prospective, Observational Study. Children (Basel). 1 avr 2022;9(4):491.

58. Curatola A, Graglia B, Ferretti S, Covino M, Pansini V, Eftimiadi G, et al. The acute bronchiolitis rebound in children after COVID-19 restrictions: a retrospective, observational analysis. Acta Biomed. 2023;94(1):e2023031.

59. Rankin DA, Spieker AJ, Perez A, Stahl AL, Rahman HK, Stewart LS, et al. Circulation of Rhinoviruses and/or Enteroviruses in Pediatric Patients With Acute Respiratory Illness Before and During the COVID-19 Pandemic in the US. JAMA Netw Open. 7 févr 2023;6(2):e2254909.

60. Kreger JE, Hershenson MB. Effects of COVID-19 and Social Distancing on Rhinovirus Infections and Asthma Exacerbations. Viruses. 25 oct 2022;14(11):2340.

61. Kuitunen I, Artama M, Haapanen M, Renko M. Rhinovirus spread in children during the COVID-19 pandemic despite social restrictions—A nationwide register study in Finland. J Med Virol. oct 2021;93(10):6063-7.

62. Savolainen-Kopra C, Korpela T, Simonen-Tikka ML, Amiryousefi A, Ziegler T, Roivainen M, et al. Single treatment with ethanol hand rub is ineffective against human rhinovirus—hand washing with soap and water removes the virus efficiently. Journal of Medical Virology. 2012;84(3):543-7.

63. Lin Q, Lim JYC, Xue K, Yew PYM, Owh C, Chee PL, et al. Sanitizing agents for virus inactivation and disinfection. View (Beijing). juin 2020;1(2):e16.

64. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis. 16 août 2006;6:130.

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

65. Leung NH, Chu DK, Shiu EY, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJ, et al. Respiratory Virus Shedding in Exhaled Breath and Efficacy of Face Masks. Nat Med. mai 2020;26(5):676-80.

66. Schlapbach LJ, Straney L, Gelbart B, Alexander J, Franklin D, Beca J, et al. Burden of disease and change in practice in critically ill infants with bronchiolitis. European Respiratory Journal [Internet]. 1 juin 2017 [cité 8 août 2023];49(6). Disponible sur: https://erj.ersjournals.com/content/49/6/1601648

67. Voermans JJC, Mulders DGJC, Pas SD, Koopmans MPG, van der Eijk AA, Molenkamp R. Performance evaluation of the Panther Fusion® respiratory tract panel. J Clin Virol. févr 2020;123:104232.

68. Weight-for-age [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age

69. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Journal of Clinical Epidemiology. 1 avr 2008;61(4):344-9.

70. Kitanovski S, Horemheb-Rubio G, Adams O, Gärtner B, Lengauer T, Hoffmann D, et al. Rhinovirus prevalence as indicator for efficacy of measures against SARS-CoV-2. BMC Public Health. 21 juin 2021;21:1178.

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

BENVENISTE, Clémence

CONCLUSIONS

Introduction

Bien que l'impact du SARS-CoV-2 sur la transmission du Virus Respiratoire Syncitial (VRS) soit décrit, on retrouve peu de littérature sur l'influence de la pandémie de SARS-CoV-2 sur le degré de gravité des infections respiratoires liées au rhinovirus. Nous avons souhaité décrire la relation entre données démographiques, les endotypes cliniques et l'utilisation des ressources hospitalières par les infections respiratoires liées au rhinovirus (RV-LRTI) avant et pendant la pandémie.

Méthode

Cette étude de cohorte recrutait tous les nourrissons de moins d'1 an, hospitalisés entre 2019 à 2020 pour des symptômes respiratoires avec une RT-PCR positive à rhinovirus, dans un hôpital tertiaire universitaire à Lyon, France. Tous les dossiers médicaux ont été étudiés, et le degré de gravité des infections définit selon l'OMS. Leur impact a été examiné et comparé en utilisant l'aire sous la courbe (AUC) du nombre total de jours où un nourrisson était hospitalisé (LOS) et du nombre total de jours où un nourrisson nécessitait un support ventilatoire (LOV). 7/1/2019-30/6/2020 était la saison pré-Covid-19, (7/1/2020-30/6/2021) était l'année 1 et (7/1/2021-30/6/2022) était l'année 2 des saisons per-Covid.

Résultat

Le nombre d'enfant hospitalisé pour une infection respiratoire à rhinovirus était respectivement de 246, 236 et 284 nourrissons dans les saisons pré-Covid-19, et per-Covid-19, année 1 et 2. Il n'y avait pas de réduction significative de la proportion d'RV-LRTI sévère ou très sévère pendant les saisons correspondant aux périodes de confinement et de couvre-feu en comparaison à la saison pré-Covid-19 ($p = 0,86$; $p = 0,13$). La proportion de nourrissons asthmatiques était plus importante pendant les saisons 2020-2021 et 2021-2022 (10% dans les deux saisons) que pendant la saison 2019-2020 (5%). Pendant les saisons 2019-2020, 2020-2021 et 2021-2022, l'AUC de LOS était de 1420, 1286 et 1365 nourrissons par jour, et l'AUC de LOV était de 203, 140 et 106 nourrissons par jours. Il n'y avait pas de variation significative de médiane de LOS ou LOV entre les saisons per-Covid-19 et la saison pré-Covid-19.

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Conclusion

Les mesures adoptées pendant la pandémie de COVID-19 n'ont pas influencé le degré de gravité des infections liées au rhinovirus. Cette étude souligne l'importance du rhinovirus dans les bronchiolites sévères et son fardeau sur les ressources hospitalières. Les mesures de prévention simple de transmission n'ont pas modifié l'incidence d'hospitalisation liée au rhinovirus, à la différence d'autre virus tel que le VRS. Il parait donc important de développer d'autres moyens de préventions et de traitement du rhinovirus.

Le Président de jury,
Pr Karim TAZAROURTE
Signature



VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux
Professeur Philippe PAPAREL



Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 18/09/2023

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE

Clémence BENVENISTE

Impact de la pandémie de SARS-CoV-2 sur les données démographiques, les endotypes cliniques et l'utilisation des ressources hospitalières par les infections respiratoires liées au Rhinovirus.

Thèse Médecine d'Urgence : Lyon 2023 ; n° 316

Introduction : Bien que l'impact du SARS-CoV-2 sur la transmission du Virus Respiratoire Syncitial (VRS) soit décrit, on retrouve peu de littérature sur l'influence de la pandémie de SARS-CoV-2 sur le degré de gravité des infections respiratoires liées au rhinovirus humain (hRV). Nous avons souhaité décrire la relation entre données démographiques, les endotypes cliniques et l'utilisation des ressources hospitalières par les infections respiratoires liées au hRV (hRV-LRTI) avant et pendant la pandémie.
Méthode : Cette étude de cohorte recrutait tous les nourrissons de moins d'1 an, hospitalisés entre 2019 à 2020 pour des symptômes respiratoires avec une RT-PCR positive à hRV, dans un hôpital tertiaire universitaire à Lyon, France. Tous les dossiers médicaux ont été étudiés, et le degré de gravité des infections définit selon l'OMS. Leur impact a été examiné et comparé en utilisant l'aire sous la courbe (AUC) du nombre total de jours où un nourrisson était hospitalisé (LOS) et du nombre total de jours où un nourrisson nécessitait un support ventilatoire (LOV). 7/1/2019-30/6/2020 était la saison pré-Covid-19, (7/1/2020-30/6/2021) était l'année 1 et (7/1/2021-30/6/2022) était l'année 2 des saisons per-Covid.
Résultat : Le nombre d'enfant hospitalisé pour une infection respiratoire à hRV était respectivement de 246, 236 et 284 nourrissons dans les saisons pré-Covid-19, et per-Covid-19, année 1 et 2. Il n'y avait pas de réduction significative de la proportion d'hRV-LRTI sévère ou très sévère pendant les saisons correspondant aux périodes de confinement et de couvre-feu en comparaison à la saison pré-Covid-19 ($p = 0,86$; $p = 0,13$). La proportion de nourrissons asthmatiques était plus importante pendant les saisons 2020-2021 et 2021-2022 (10% dans les deux saisons) que pendant la saison 2019-2020 (5%). Pendant les saisons 2019-2020, 2020-2021 et 2021-2022, l'AUC de LOS était de 1420, 1286 et 1365 nourrissons par jour, et l'AUC de LOV était de 203, 140 et 106 nourrissons par jours. Il n'y avait pas de variation significative de médiane de LOS ou LOV entre les saisons per-Covid-19 et la saison pré-Covid-19.
Conclusion : Les mesures adoptées pendant la pandémie de COVID-19 n'ont pas influencé le degré de gravité des infections liées au hRV. Cette étude souligne l'importance du hRV dans les bronchiolites sévères et son fardeau sur les ressources hospitalières. Les mesures de prévention simple de transmission n'ont pas modifié l'incidence d'hospitalisation liée au hRV, à la différence d'autre virus tel que le VRS. Il parait donc important de développer d'autres moyens de préventions et de traitement du hRV.

MOTS CLEFS :
Human Rhinovirus, infants, COVID-19, Respiratory Tract Infections, disease severity

JURY
Président :
Monsieur le Professeur KARIM TAZAROURTE
Membres :
Monsieur le Professeur YVES GILLET
Madame la Professeure FLORENCE MORFIN-SHERPA
Monsieur le Docteur DOMINIQUE PLOIN

DATE DE LA SOUTENANCE : 04.10.2023

(CC BY-NC-ND 2.0) BENVENISTE