

# Virus respiratoires en pédiatrie, quoi de neuf?

Dr SANDRA A. ASNER<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2016; 12: 358-61

L'utilisation du diagnostic moléculaire a permis d'attribuer aux virus respiratoires la majorité des infections respiratoires hautes comme basses chez l'enfant. Les principaux virus respiratoires détectés chez l'enfant regroupent les virus respiratoires syncytiaux (VRS), les rhinovirus (RV) et les *human metapneumovirus* (hMPV). Les coinfections virales sont fréquentes chez l'enfant bien que leur impact sur la sévérité clinique reste débattu. Malgré le rôle prépondérant des infections virales en pédiatrie, les stratégies thérapeutiques et préventives restent limitées au palivizumab, un anticorps monoclonal approuvé comme agent prophylactique des infections à VRS chez les enfants à risque, aux vaccins et à l'oseltamivir, un antiviral ciblant les virus influenza.

## Respiratory viruses in pediatrics: what's new?

*Molecular diagnostic tests have greatly increased our knowledge regarding the contribution of respiratory viruses in respiratory illnesses in children, mainly lower respiratory tract infections. Respiratory syncytial virus, rhinovirus (RV) and human metapneumovirus (hMPV) are predominant viral agents identified in children. Notwithstanding the importance of respiratory viruses in children, treatment and prophylactic options remain limited. These include palivizumab, a monoclonal antibody prophylactically administered to high risk children against RSV, vaccines and antivirals such as oseltamivir targeting influenza viruses.*

## INTRODUCTION

Le développement d'outils diagnostiques moléculaires a attribué aux virus respiratoires la responsabilité de la majorité d'infections respiratoires aiguës chez l'enfant. En Suisse, plus de 1000 hospitalisations annuelles sont causées par le virus respiratoire syncytial (VRS), alors que jusqu'à 5000 admissions sont associées à la grippe.<sup>1</sup> La documentation d'un virus respiratoire est également retrouvée dans presque 70% des pneumonies communautaires aiguës (CAP) pédiatriques.<sup>2</sup> Cette revue sensibilisera le praticien d'abord sur des virus respiratoires connus des pédiatres tels que le VRS, puis abordera d'autres pathogènes viraux moins connus de la communauté tels que le *Human Bocavirus* (HBoV).

## LES VIRUS RESPIRATOIRES «CLASSIQUES DÉJÀ BIEN CONNUS DES PÉDIATRES»

Les infections à VRS, un virus simple brin ARN, de la famille des

*Paramyxoviridae*, sont associées à de plus 90% des bronchiolites et 50% des CAP, avec plus de 200000 décès rapportés dans le monde chaque année.<sup>3,4</sup> Bien que le taux de mortalité soit inférieur à 0,5% chez un enfant sain, il s'élève au-delà de 80% chez les enfants avec greffe de moelle allogénique.<sup>5</sup> Les options thérapeutiques et prophylactiques sont limitées en nombre, coût et efficacité lors de pneumonie établie. Le palivizumab (Synagis), un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine de fusion F du VRS, est le seul agent prophylactique disponible sur le marché, utile pour le praticien. En Suisse, ses indications sont limitées aux anciens prématurés avec dysplasie bronchopulmonaire (DBP) sévère au début de la saison à VRS et à ceux avec une malformation cardiaque congénitale hémodynamiquement significative. Pour d'autres groupes à risque, notamment les enfants avec déficits immunitaires ou maladies neuromusculaires, le palivizumab n'est pas enregistré et donc pas remboursé par les assurances-maladie.<sup>6</sup> Récemment, un autre anticorps monoclonal, le motavizumab, qui présente une haute interaction avec la protéine de fusion F, n'a montré aucune supériorité en termes d'efficacité comparé au palivizumab.<sup>7</sup> Parmi les agents thérapeutiques, seule la ribavirine, un analogue nucléosidique, a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement des pneumonies à VRS chez les patients avec comorbidités significatives. D'autres molécules comme les *small-interfering RNA* (si-RNA) dirigées contre les ARNm des protéines nucléocapsidiques, inhibiteurs de fusion (Viropharma Inc MDT-637, Gilead Sciences-5806)<sup>8</sup> et un vaccin à base de protéine de fusion F (Novavax)<sup>9</sup> sont actuellement en cours d'investigation dans des essais cliniques et cibleraient surtout les enfants avec comorbidités sous-jacentes.

Les virus influenza A ou B, virus ARN appartenant aux *Orthomyxoviridae*, sont responsables chaque année de 1000 à 5000 hospitalisations et jusqu'à 1500 décès en Suisse, notamment chez les personnes âgées. L'épidémie de 2014/2015 a été particulièrement sévère, avec une incidence saisonnière globale de 3393 consultations pour 100000 habitants.<sup>10</sup> Durant la saison grippale 2014/2015, le virus A (H3N2) a été dominant, suivi du A (H1N1)pdm09 devenu saisonnier suite à la pandémie de 2009, et principalement observés chez les jeunes enfants de moins de 4 ans, et du virus influenza B (lignée Yamagata). La prévention la plus efficace contre la grippe est la vaccination annuelle dont la combinaison des souches dans le vaccin est déterminée chaque année par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les souches A/Texas/2012 (H3N2) et B/Massachusetts/2012 (lignée Yamagata) utilisées dans le vaccin pour la saison 2014/2015 n'ayant pas assuré une protection suffisante contre les virus en circulation, l'OMS a recommandé de remplacer ces deux composantes pour le vaccin de la saison 2015/2016 par les souches A/Switzerland/2013 (H3N2)

<sup>a</sup> Unité d'infectiologie pédiatrique et vaccinologie, Département médico-chirurgical de pédiatrie, CHUV, 1011 Lausanne  
sandra.asner@chuv.ch

et B/Phuket/2013 (lignage Yamagata). Depuis 2014, un vaccin tétravalent (Fluarix Tetra), comportant en plus des trois souches ci-dessus, un antigène analogue à la souche B/Brisbane/2008 (lignage Victoria), est également disponible pour les enfants âgés de plus de 3 ans (**tableaux 1, 2 et 3**).<sup>11</sup> Parmi les deux classes d'antiviraux contre la grippe figurent essentiellement les inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir (Tamiflu) PO ou zanamivir (Relenza) inhalé/IV, disponibles en Suisse), les adamantanes (amantadine et rimantadine) ayant pratiquement été abandonnées depuis l'émergence et la propagation rapide des virus A (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), A(H1N1)pdm09 et

influenza B résistant à cette classe de médicaments (mutation S31N).<sup>12</sup> Bien que début 2009, les virus A(H1N1) résistant à l'oseltamivir fussent devenus prédominants, ils ont été remplacés par le virus A(H1N1) pdm09 en 2009/2010, dont la résistance par acquisition de la mutation NAH275Y reste localisée bien que documentée.<sup>12</sup> Cette mutation confère un haut degré de résistance à l'oseltamivir mais ne diminue pas substantiellement la susceptibilité au zanamivir.<sup>12</sup> Les indications d'utilisation de l'oseltamivir sont résumées dans les **tableaux 4 et 5**. Il est préférable d'administrer l'oseltamivir dans les premières 48 heures de l'apparition des symptômes bien que des effets bénéfiques aient également été constatés au-delà de cette échéance (**tableaux 4 et 5**).<sup>13-15</sup> Le but de cette administration étant d'atténuer l'intensité et la durée des symptômes et de prévenir les formes graves ou des décès. Parmi les autres molécules figurent le favipiravir, antiviral de large spectre contre les virus ARN, efficace contre influenza A, B et C, y compris les souches résistantes aux antiviraux approuvés et le nitazoxanide, molécule antiparasitaire à effet immunomodulateur (NCT01610245).<sup>16</sup>

Bien que les rhinovirus (RV) (famille des *Picornaviridae*) constituent l'agent causal principal du rhume, ils ont été récemment également identifiés comme les virus respiratoires prédomi-

TABLEAU 1 Vaccins antigrippaux		
Nom commercial	Type de vaccin	Adjuvant
Influvac	Sous-unitaire	
Mutagrip	Fragmenté	
Agrippal	Sous-unitaire	
Fluad	Sous-unitaire	MF59
Fluarix	Fragmenté	
Fluarix Tetra	Fragmenté	

TABLEAU 2 Modalités de vaccination contre la grippe		
---	--	--

Le Fluarix n'est autorisé que dès l'âge de 3 ans. Il confère le potentiel d'une meilleure couverture contre les souches d'influenza B

Tranche d'âge	Vaccination antérieure avec virus grippe saisonnière	Nombre de doses	Intervalle entre les doses	Volume par dose	Produits enregistrés pour la tranche d'âge
6 mois - 2 ans	oui	1		0,25 ml (= demi-dose)	Tous sauf Fluad personne âgée de > 65 ans et Fluarix Tetra possible dès 3 ans
	non	2	4 semaines		
3 ans - 8 ans	oui	1		0,5 ml	
	non	2	4 semaines		
9 ans - 64 ans		1			
> 65 ans					

TABLEAU 3 Indications de vaccination contre la grippe <sup>45</sup>		
---	--	--

\* Coûts pris en charge par l'assurance obligatoire des soins sous réserve du montant de la franchise (OPAS, modification du 16.08.2010). \*\* Personnel soignant, personnel des crèches et garderies des établissements de soins et pour personnes âgées. \*\*\* Coûts non pris en charge par l'assurance obligatoire des soins.

<b>Personnes avec risque de complications graves en cas de grippe *</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiopathie chronique avec répercussion sur la circulation pulmonaire</li> <li>• Pneumopathie chronique avec état inflammatoire permanent ou susceptible de décompensation sur virose</li> <li>• Insuffisance rénale chronique</li> <li>• Maladie métabolique chronique avec répercussion sur fonction cardiaque, pulmonaire ou rénale</li> <li>• Obésité morbide (IMC ≥ 40)</li> <li>• Hépatopathie chronique</li> <li>• Maladie neurologique ou neuromusculaire avec répercussion sur la fonction cardiaque ou pulmonaire</li> <li>• Asplénie, status post-splénectomie</li> <li>• Déficience immunitaire</li> <li>• Pensionnaires d'établissements de soins pour maladies chroniques</li> <li>• Prématurés: &lt; 33SG ou PN &lt; 1500 g (durant les saisons hivernales suivant la naissance)</li> <li>• Grossesse ( 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> trimestre)</li> <li>• Post-partum (en l'absence de vaccination durant la grossesse) dans un délai de 1 mois</li> <li>• Age ≥ 65 ans</li> </ul>
<b>Personnes en contact professionnel ** ou privé *** régulier (y/compris les enfants) régulier avec</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujets à risque mentionnés ci-dessus</li> <li>• Nourrissons &gt; 6 mois</li> </ul>
<b>Toute personne désirant limiter son risque d'infection grippale pour des raisons privées ou professionnelles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contact professionnel régulier avec la volaille domestique, les oiseaux sauvages et les porcs (diminution des risques de transmission de l'animal à l'homme)</li> </ul>

(Document rédigé par l'Unité d'infectiologie pédiatrique et de vaccinologie du CHUV (Dr P-A Crisinel), document 2015/16).

TABLEAU 4		Modalités de traitement par oseltamivir (Tamiflu)
Âge	Poids	Doses à administrer x 5 jours
< 1 an		3 mg/kg 2x/j
> 1 an	≤ 15 kg	30 mg 2x/j
	15-23 kg	45 mg 2x/j
	24-40 kg	60 mg 2x/j
	> 40 kg	75 mg 2x/j

TABLEAU 5		Indications de traitement par oseltamivir (Tamiflu)
<b>A tout âge y compris en dessous d'une année de vie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptômes sévères ou s'aggravant rapidement: frottis multiplex virus respiratoires (PCR) et traitement dans l'attente des résultats</li> <li>• Etat grippal avec facteurs de risque: frottis multiplex virus respiratoires (PCR) et traitement dans l'attente des résultats</li> <li>• Si hospitalisation pour suspicion de grippe</li> </ul>	
<b>Facteurs de risque</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiopathie chronique avec répercussion sur la circulation pulmonaire</li> <li>• Pneumopathie chronique avec état inflammatoire permanent ou susceptible de décompensation sur virose</li> <li>• Maladie métabolique chronique avec répercussion sur fonction cardiaque, pulmonaire</li> <li>• Maladie neurologique ou neuromusculaire avec répercussion sur la fonction cardiaque ou pulmonaire</li> <li>• Déficience immunitaire</li> <li>• Prématurés: &lt; 33SG ou PN &lt; 1500 g et actuellement &lt; 6 mois de vie</li> </ul>	

(Document rédigé par l'Unité des maladies infectieuses pédiatriques des HUG (Pr K. Posfay-Barbe), l'Unité d'immuno-vaccinologie pédiatrique (Pr C.-A. Siegrist) et le Service d'accueil et des urgences pédiatriques (Pr A. Gervais). Document 2015/16).

nants lors d'exacerbations asthmatiques aiguës, de bronchiolite et de pneumonie virale. La sévérité clinique des infections à RV reste débattue.<sup>17-24</sup> Une étude récente<sup>25</sup> a rapporté une sévérité clinique équivalente des infections à RV à celles causées par influenza ou RSV chez des enfants hospitalisés pour infections respiratoires basses alors que d'autres études conduites entre autres chez des nourrissons avec bronchiolite<sup>17,26</sup> ont rapporté une sévérité clinique accrue des infections à RV comparée à celles causées par RSV et influenza. D'autres études récentes incluant un génotypage des souches RV ont attribué une sévérité accrue des symptômes cliniques lors d'infections à RV-C chez des nourrissons<sup>27,28</sup> mais pas chez d'autres populations de patients.<sup>29</sup> Par ailleurs, les souches RV-A et C sont associées à des infections respiratoires alors que les souches B sont majoritairement identifiées chez des sujets asymptomatiques dont le taux de détection peut avoisiner 15%.<sup>30</sup> Les stratégies préventives et thérapeutiques sont limitées. Le pleconaril, un antiviral interférant avec la capacité d'interaction du virion avec son récepteur, s'est avéré efficace et bien toléré mais a été retiré dès 2002 au vu d'interactions avec les contraceptifs oraux. Le vapendavir, un inhibiteur de capside VP1, s'est montré prometteur dans des essais cliniques de phases I et IIa. D'autres alternatives thérapeutiques incluent des cibles d'enzymes protéolytiques<sup>31</sup> et des inhibiteurs de protéase.<sup>32</sup> A noter que l'émergence de résistances à ces agents semble inévitable si ces derniers sont utilisés en monothérapie étant donné le taux de mutations élevé chez

ces virus à ARN. L'hétérogénéité antigénique et le nombre élevé de sérotypes RV dépassant 150 rendent la conception d'un vaccin difficile.<sup>33</sup>

## LES VIRUS RESPIRATOIRES MOINS CONNUS DE LA COMMUNAUTÉ

Les infections à hMPV (A1, A2 et B1, B2), virus ARN de la famille des *Paramyxoviridae* proches du VRS, sont responsables de 10-15% des hospitalisations pour bronchiolites et des CAP chez les enfants,<sup>34</sup> notamment chez les nourrissons de moins de 6 mois, les enfants de sexe féminin et ceux avec comorbidités sous-jacentes.<sup>34</sup> Plusieurs stratégies préventives et thérapeutiques regroupant divers vaccins atténués vivants, un anticorps monoclonal ciblant la protéine de fusion F et inhibiteurs de protéine de fusion,<sup>34</sup> se sont montrées prometteuses dans les modèles expérimentaux. Actuellement, aucun traitement antiviral n'est à disposition, la ribavirine s'étant montrée efficace uniquement dans des modèles expérimentaux.<sup>34</sup>

Les nouveaux coronavirus (CoVs) NL63, HKU1 et Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus «MERS-CoV» sont des grands virus à ARN, responsables d'un large spectre d'infections respiratoires. Celles-ci englobent des infections respiratoires hautes (principalement NL63 et HKU1) souvent détectées en coinfections avec d'autres virus respiratoires<sup>35</sup> et des infections sévères, en particulier celles liées au MERS-CoV, dont le taux de mortalité avoisine 40%. Alors que plus de 1600 cas d'infection à MERS-CoV (majoritairement acquis au Moyen-Orient) ont été recensés par l'OMS, aucune infection n'a été déclarée dans notre pays. Ce virus peut être recherché au moyen d'une PCR spécifique chez un patient présentant des symptômes d'infection respiratoire haute et/ou basse, ayant séjourné dans un pays endémique (en particulier l'Arabie Saoudite) dans les quatorze jours précédant les symptômes.

Les infections à Human Bocavirus (HBoV), un virus à ADN de la famille des *Parvoviridae*, sont responsables de 5 à 20%<sup>36,37</sup> des infections respiratoires chez l'enfant avec une détection documentée majoritairement (70% des cas) en coinfection avec d'autres virus respiratoires.<sup>36</sup> Le spectre des manifestations cliniques regroupe celui des infections à RSV et hMPV, avec une possible association lors de gastroentérite aiguë<sup>38</sup> et une associée et suggérée avec la maladie de Kawasaki.<sup>39</sup>

## QU'EN EST-IL DES COINFECTIONS VIRALES?

La détection simultanée de plusieurs pathogènes viraux est fréquemment rapportée chez les enfants avec infections respiratoires (10-40% des cas),<sup>40</sup> notamment chez les nourrissons, les enfants asthmatiques et ceux avec mucoviscidose.<sup>41,42</sup> Les infections à HBoV sont habituellement détectées en coinfection avec d'autres virus alors que celles à RSV et influenza A sont principalement isolées.<sup>22,43</sup> La question de la sévérité clinique des coinfections virales versus infections virales seules reste largement débattue. Une méta-analyse<sup>44</sup> et une étude rétrospective récente<sup>40</sup> n'ont pas associé les coinfections virales à une sévérité clinique accrue, bien que contredite par d'autres études. Cette divergence résulte pro-

bablement de l'inclusion de patients d'âges différents et dont la proportion de comorbidités sous-jacentes est variable.

## CONCLUSION

Les infections respiratoires majoritairement causées par des virus respiratoires restent le motif de consultation le plus fréquent en pédiatrie. Au-delà d'une surveillance épidémiologique liée à l'émergence d'épidémies, voire de pandémies, la documentation de virus respiratoires permet de rationaliser l'usage d'antibiotiques.

**Remerciement:** A M. Schibler, Laboratoire de virologie des HUG, pour sa relecture et ses commentaires utiles à la rédaction de cet article.

**Conflit d'intérêts:** L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'émergence de syndromes respiratoires sévères aigus liés aux infections à MERS-COV et la pandémie de grippe A en 2009 ont sensibilisé la population générale aux virus respiratoires
- La disponibilité du diagnostic moléculaire offrant un dépistage rapide, sensible et large a renforcé leur contribution à diverses entités cliniques respiratoires
- Ces méthodes moléculaires étant devenues la référence de dépistage pour les infections virales respiratoires, il est important pour le praticien d'en connaître la disponibilité et l'utilité
- Bien que leur utilisation en ambulatoire reste limitée en raison de leur coût, un usage plus systématique résulterait en une documentation accrue des infections virales respiratoires, ce qui permettrait une rationalisation de l'usage des antibiotiques et donc un meilleur contrôle de l'émergence de résistance

1 \*\* [www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/06074/index.html?lang=fr](http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/06074/index.html?lang=fr)  
 2 \*\* Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US adults. *N Engl J Med* 2015;373:415-27.  
 3 Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1545-55.  
 4 Domachowski JB, Rosenberg HF. Respiratory syncytial virus infection: Immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:298-309.  
 5 Prober CG, Sullender WM. Advances in prevention of respiratory syncytial virus infections. *J Pediatr* 1999;135:546-58.  
 6 \*\* [www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/vol13/n6/pdf/61-62.pdf](http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/vol13/n6/pdf/61-62.pdf)  
 7 Ramilo O, Lagos R, Saez-Llorens X, et al. Motavizumab treatment of infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection does not decrease viral load or severity of illness. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:703-9.  
 8 DeVincenzo JP, Whitley RJ, Mackman RL, et al. Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med* 2014;371:711-22.  
 9 Chu HY, Steinhoff MC, Magaret A, et al. Respiratory syncytial virus transplacental antibody transfer and kinetics in mother-infant pairs in Bangladesh. *J Infect Dis* 2014;210:1582-9.  
 10 [www.bag.admin.ch/k\\_m\\_meldesystem/00736/00816/?lang=fr](http://www.bag.admin.ch/k_m_meldesystem/00736/00816/?lang=fr)  
 11 \* Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: A phase III, randomized trial in adults aged >=18 years. *BMC Infect Dis* 2013;13:343.  
 12 Zumla A, Memish ZA, Maeurer M, et al. Emerging novel and antimicrobial-resistant respiratory tract infections: New drug development and therapeutic options. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1136-49.  
 13 Ison MG, Gnann JW, Nagy-Agren S, et al. Safety and efficacy of nebulized zana-

mivir in hospitalized patients with serious influenza. *Antiviral Ther* 2003;8:183-90.  
 14 Lee N, Chan PK, Lui GC, et al. Complications and outcomes of pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection in hospitalized adults: How do they differ from those in seasonal influenza? *J Infect Dis* 2011;203:1739-47.  
 15 Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: A meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014;2:395-404.  
 16 Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* 2013; 100:446-54.  
 17 Asner SA, Petrich A, Hamid JS, et al. Clinical severity of rhinovirus/enterovirus compared to other respiratory viruses in children. *Influenza Other Respir Viruses* 2014;8: 436-42.  
 18 \* Iwane MK, Prill MM, Lu X, et al. Human rhinovirus species associated with hospitalizations for acute respiratory illness in young US children. *J Infect Dis* 2011;204: 1702-10.  
 19 \* Calvo C, Casas I, Garcia-Garcia ML, et al. Role of rhinovirus C respiratory infections in sick and healthy children in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:717-20.  
 20 \*\* Miller EK, Edwards KM, Weinberg GA, et al. A novel group of rhinoviruses is associated with asthma hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:98-104e1.  
 21 Messacar K, Robinson CC, Bagdure D, et al. Rhino/enteroviruses in hospitalized children: A comparison to influenza viruses. *J Clin Virol* 2013;56:41-5.  
 22 Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet* 2011;377:1264-75.  
 23 Malcolm E, Arruda E, Hayden FG, Kaiser L. Clinical features of patients with acute respiratory illness and rhinovirus in their bronchoalveolar lavages. *J Clin Virol* 2001;21:9-16.  
 24 Busse WW, Lemanske RF, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010; 376:826-34.

25 Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, et al. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004;113:1758-64.  
 26 Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child* 2010;95:35-41.  
 27 Bochkov YA, Gern JE. Clinical and molecular features of human rhinovirus C. *Microbes Infect* 2012;14:485-94.  
 28 Tapparel C, L'Huillier AG, Rougemont AL, et al. Pneumonia and pericarditis in a child with HRV-C infection: A case report. *J Clin Virol* 2009;45:157-60.  
 29 Arakawa M, Okamoto-Nakagawa R, Toda S, et al. Molecular epidemiological study of human rhinovirus species A, B and C from patients with acute respiratory illnesses in Japan. *J Med Microbiol* 2012; 61:410-9.  
 30 Franz A, Adams O, Willems R, et al. Correlation of viral load of respiratory pathogens and co-infections with disease severity in children hospitalized for lower respiratory tract infection. *J Clin Virol* 2010;48:239-45.  
 31 Thibaut HJ, De Palma AM, Neyts J. Combating enterovirus replication: State-of-the-art on antiviral research. *Biochem Pharmacol* 2012;83:185-92.  
 32 Edlmayr J, Niespodziana K, Popow-Kraupp T, et al. Antibodies induced with recombinant VP1 from human rhinovirus exhibit cross-neutralisation. *Eur Resp J* 2011;37:44-52.  
 33 Glanville N, Johnston SL. Challenges in developing a cross-serotype rhinovirus vaccine. *Curr Opin Virol* 2015;11:83-8.  
 34 Pappenburg J, Hamelin ME, Ouhoumane N, et al. Comparison of risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus disease severity in young children. *J Infect Dis* 2012;206: 178-89.  
 35 Brodzinski H, Ruddy RM. Review of new and newly discovered respiratory tract viruses in children. *Pediatr Emerg Care* 2009;25:352-60; quiz 361-3.  
 36 Kaplan NM, Dove W, Abu-Zeid AF, et al. Human bocavirus infection among children,

Jordan. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1418-20.  
 37 Pozo F, Garcia-Garcia ML, Calvo C, et al. High incidence of human bocavirus infection in children in Spain. *J Clin Virol* 2007;40:224-8.  
 38 Vicente D, Cilla G, Montes M, Perez-Yarza EG, Perez-Trallero E. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. *Emerg Infect Dis* 2007;13:636-7.  
 39 Catalano-Pons C, Giraud C, Rozenberg F, et al. Detection of human bocavirus in children with Kawasaki disease. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1220-2.  
 40 Asner SA, Rose W, Petrich A, Richardson S, Tran DJ. Is virus coinfection a predictor of severity in children with viral respiratory infections? *Clin Microbiol Infect* 2015;21: 264.e1-6.  
 41 Lonngren C, Morrow BM, Haynes S, et al. North-South divide: Distribution and outcome of respiratory viral infections in paediatric intensive care units in Cape Town (South Africa) and Nottingham (United Kingdom). *J Paediatr Child Health* 2014;50:208-15.  
 42 Pretorius MA, Madhi SA, Cohen C, et al. Respiratory viral coinfections identified by a 10-plex real-time reverse-transcription polymerase chain reaction assay in patients hospitalized with severe acute respiratory illness—South Africa, 2009-2010. *J Infect Dis* 2012;206(Suppl. 1): S159-65.  
 43 \*\* Martin ET, Kuypers J, Wald A, Englund JA. Multiple versus single virus respiratory infections: Viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza Other Resp Viruses* 2012;6:71-7.  
 44 \*\* Asner SA, Science ME, Tran D, et al. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e99392.  
 45 [www.bag.admin.ch/influenza/01118/01123/index.html?lang=fr](http://www.bag.admin.ch/influenza/01118/01123/index.html?lang=fr);  
[www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2015\\_16\\_north/en/](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2015_16_north/en/)

\* à lire  
 \*\* à lire absolument