

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Taux de détection des virus respiratoires chez l'enfant de moins
d'un an après l'émergence du SARS-Cov2 aux urgences
pédiatriques du CHU de Lille.**

Présentée et soutenue publiquement le 5 avril 2024 à 18h00
au Pôle de Formation
par Isabelle ENJALRIC

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric WIEL

Assesseurs :

Madame le Docteur Camille GUILLOT

Madame le Docteur Marion LAGREE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Abréviations

AOM	<i>Acute Otitis Media</i>
aOR	<i>adjusted Odd Ratio</i>
ARI	<i>Acute Respiratory Infection</i>
ADN	<i>Acide DesoxyriboNucléique</i>
ARN	<i>Acide RiboNucléique</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
IQR	<i>Inter Quartile Range</i>
IRA	<i>Infection Respiratoire Aigue</i>
LRTI	<i>Lower Respiratory Tract Infection</i>
OMS	<i>Organisation Mondiale de la Santé</i>
OR	<i>Odd Ratio</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PED	<i>Pediatric Emergency Department</i>
RSV	<i>Respiratory Syncitial Virus</i>
RT- PCR	<i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SD	<i>Standard Deviation</i>
URTI	<i>Upper Respiratory Tract Infection</i>
VRS	<i>Virus Respiratoire Syncitial</i>

Sommaire

Remerciements	1
Abréviations	6
Sommaire	7
Préambule	8
Résumé	9
Introduction	10
Article en anglais	22
Discussion en Français	45
Conclusion	52
Annexes	53
Liste des Tables	57
Liste des Figures	58
Bibliographie	59

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fera l'objet d'une soumission pour publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs :

présenter d'une part, le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et d'autre part, le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais.

- l'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.

- l'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion).

- une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article.

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

Résumé

Contexte : Le virus émergent du SARS-CoV-2 semble avoir modifié l'épidémiologie des virus respiratoires chez l'enfant. Les enfants de moins d'1 an sont les plus atteints par les infections respiratoires d'origine virale. Cependant les données de prévalence de ces infections chez les enfants de moins d'un an manquent depuis l'émergence de la COVID-19. L'objectif de cette étude était d'évaluer le taux de documentation d'un virus respiratoire chez l'enfant de moins d'1 an admis aux urgences pédiatriques, après l'émergence du SARS-CoV-2 et d'évaluer le poids de ces infections virales.

Matériels et Méthodes : Étude de cohorte rétrospective monocentrique, aux urgences pédiatriques du CHU de Lille de mars 2021 à février 2022. Tous les enfants < 12 mois se présentant avec de la fièvre, des symptômes respiratoires ou digestifs, ayant eu un prélèvement nasopharyngé à la recherche de virus respiratoires et du SARS-CoV-2 ont été inclus. Le taux d'enfants avec un test RT-PCR positif a été déterminé globalement et par groupes d'âge : < 3 mois, 3-6 mois, 6-12 mois. Les taux de co-détection virale et de prescription antibiotique ont été déterminés. Les caractéristiques cliniques des patients ont été analysées entre les enfants avec infection au SARS-CoV-2 ou à un autre virus respiratoire, et entre les enfants avec ou sans co-détection virale.

Résultats : 1906 patients ont été inclus (âge médian : 4,6 mois [2-8 mois] ; 56% de garçons). Au total, 908 patients ont été hospitalisés (47%). Parmi les 1710 enfants dépistés à l'aide de deux techniques RT-PCR, 1474 (86%) ont eu au moins un test positif : 167 (10%) pour le SARS-CoV-2, 1364 (76%) pour au moins un autre virus avec 57 avec les 2 tests positifs. Les virus les plus fréquemment identifiés étaient le rhinovirus (37%) et le VRS (34%). Les co-détections virales (SARS-CoV-2 exclus) ont été identifiées chez 456 enfants (27%). Le taux de prescription antibiotique était de 14% dans l'ensemble de la population, sans différence significative entre les enfants avec ou sans virus respiratoire détecté par RT-PCR (14% vs 18%, p=0,09).

Conclusion : Après la pandémie de SARS-CoV-2, la détection virale était fréquente chez les enfants < 12 mois, pouvant aider à réduire les prescriptions antibiotiques chez ces enfants. La détection du SARS-CoV-2 restait limitée comparée aux autres infections respiratoires dans cette population.

Introduction

1) Introduction générale

Les infections respiratoires aiguës sont les pathologies les plus fréquentes chez l'enfant (1). Ces pathologies sont la première cause infectieuse et une des principales causes de mortalité chez l'enfant (2) avec 3,1 millions de morts par an dans le monde (3). Cependant, l'épidémiologie et la mortalité des insuffisances respiratoires aiguës (IRA) sont très différentes entre les pays à faibles ressources et les pays à hauts revenus.

L'incidence des IRA est maximale chez les nourrissons de moins de 12 mois (4,5) et d'autant plus entre 6 et 12 mois avec une augmentation des infections lorsque l'enfant entre en collectivité (1). Parmi les IRA, la pneumonie est la pathologie la plus meurtrière avec le recensement en 2019 de 740 180 décès d'enfants de moins de 5 ans dans le monde, ce qui représente 14% des décès des enfants de moins de 5 ans et 22% des enfants de 1 à 5 ans selon l'OMS. En France, le taux de mortalité des IRA était d'environ 5% chez l'enfant en 2002 (2).

Les IRA peuvent être séparées en deux catégories :

Les infections des voies respiratoires supérieures, très communes chez l'enfant avant l'âge de 5 ans (1,6). Elles correspondent à une infection du tractus respiratoires au-dessus des cordes vocales : du nez et du pharynx (rhinite, rhinopharyngite), des sinus (rhino-sinusite), de l'épiglotte (épiglottite), du larynx (laryngite), et de l'oreille moyenne aiguë (otite moyenne aiguë). Les symptômes sont multiples en fonction de la zone atteinte : rhinorrhée claire à purulente avec obstruction nasale, éternuements, congestion nasale, odynophagie, enrrouement, toux sèche à productive, otalgie, fièvre, asthénie, myalgie. L'évolution est en général favorable spontanément en 3 à 10 jours. Les enfants peuvent avoir 6-10 épisodes annuellement (1,7,8). La majorité des infections respiratoires supérieures de l'enfant sont bénignes, mais certaines sont sévères (épiglottite) ou compliquées (otites, sinusites, laryngites) ou peuvent progresser vers une infection du tractus respiratoire bas, potentiellement grave, notamment pour certains enfants atteints par des comorbidités (6).

Les infections des voies respiratoires inférieures représentent 10 à 30% des cas d'IRA (1). Elles correspondent à une atteinte du tractus respiratoire en dessous des cordes vocales : de la trachée (trachéite), des bronches (bronchite), des bronchioles (bronchiolite) ou des poumons (pneumonie). Les symptômes principaux sont : une toux, une dyspnée d'intensité variable et une fièvre variable. Le taux d'hospitalisation de ces infections varie de 8% à 20% (1). La bronchiolite concerne 30% des nourrissons de moins de 2 ans (9).

La durée des symptômes est de 1 à 4 semaines et les co-infections virales et bactériennes peuvent augmenter la durée de la maladie (10).

Les IRA sont causées par différents agents infectieux, des virus, des bactéries ou des champignons, mais leur cause est principalement virale (6).

De nombreuses études concernant les IRA retrouvent une documentation virale dans 50 à 90% des cas (10). Les enfants de moins de 6 ans sont les plus vulnérables aux infections virales et ont un risque important de co-infection (8,11,12). Les infections respiratoires du tractus respiratoire haut sont d'origine bactérienne dans moins de 10% des cas (13).

2) Les virus respiratoires épidémiques de l'enfant

Plus d'une dizaine de virus infectent chaque année les enfants et sont responsables d'épidémies saisonnières, de symptômes digestifs, d'infections respiratoires aiguës hautes ou basses (15,16). Chaque virus a sa propre saisonnalité et un pic d'activité à des saisons différentes. En régions tempérées, les infections du tractus respiratoire haut sont fréquentes entre l'automne et le printemps (5,14).

Trois groupes de virus se distinguent en fonction de leur structure et de leur acmé saisonnière : 1) les virus non enveloppés tels que le rhinovirus et l'adénovirus qui sont présents toute l'année. 2) Les virus enveloppés à prédominance hivernale (VRS, Grippe A et B, métapneumovirus humain, coronavirus humain). 3) Les virus enveloppés avec une préférence pour les températures chaudes, entre avril et octobre (virus parainfluenza 1 à 3) (14).

La saisonnalité virale pourrait s'expliquer par trois hypothèses (14) :

a) L'effet des conditions climatiques sur la résistance du sujet aux infections : par exemple, la diminution des taux de vitamine D suite à une diminution de l'exposition au soleil.

b) L'effet de facteurs météorologiques (température, humidité) sur la survie du virus entraînant une augmentation du taux d'infection. Plusieurs études montrent que la température a un effet important sur l'activité virale, en particulier pour les virus enveloppés. Par exemple, la transmission du virus de la grippe est plus efficace par temps froid et sec. La chaleur entraîne une désorganisation des phospholipides de l'enveloppe virale de la grippe, entraînant une instabilité et une vulnérabilité du virus. Le virus semble par contre plus stable et avoir un meilleur taux de survie lorsque l'humidité dans l'air est totale. Une étude récente retrouve d'ailleurs une association entre humidité de l'air et hospitalisations liées à la grippe dans les infections respiratoires basses (ce qui n'est pas le cas pour le rhinovirus et le VRS) (14). Autre exemple, concernant le SARS-CoV-2, il semble que ce virus soit impacté par la température et que l'augmentation de température de 1°C diminue la transmission de 13% (16).

Par ailleurs, le froid a tendance à modifier les sécrétions respiratoires des individus, devenant plus épaisses et abondantes et favorisant la stagnation du virus.

c) L'effet d'un changement de comportement humain en saison froide, avec une augmentation du temps passé en intérieur, en proximité avec les autres.

La saisonnalité de ces virus respiratoires semble être la suivante (14,15,17):

- Toute l'année : adénovirus, rhinovirus et bocavirus
- Printemps : métapneumovirus, parainfluenzae
- Été : entérovirus, parainfluenzae
- Automne : rhinovirus/entérovirus, parainfluenzae
- Hiver : VRS, virus de la grippe A et B, coronavirus humain saisonniers

Chaque année, les virus respiratoires épidémiques sont identifiés dans des proportions comparables, avec une épidémiologie relativement stable au fil des années, bien que des épidémies plus importantes puissent survenir à certains moments. Les données de la Figure 1 présentent les documentations virales en cas de bronchiolite ou d'asthme du nourrisson dans une étude menée de 2003-2004 à Caen (4,18).

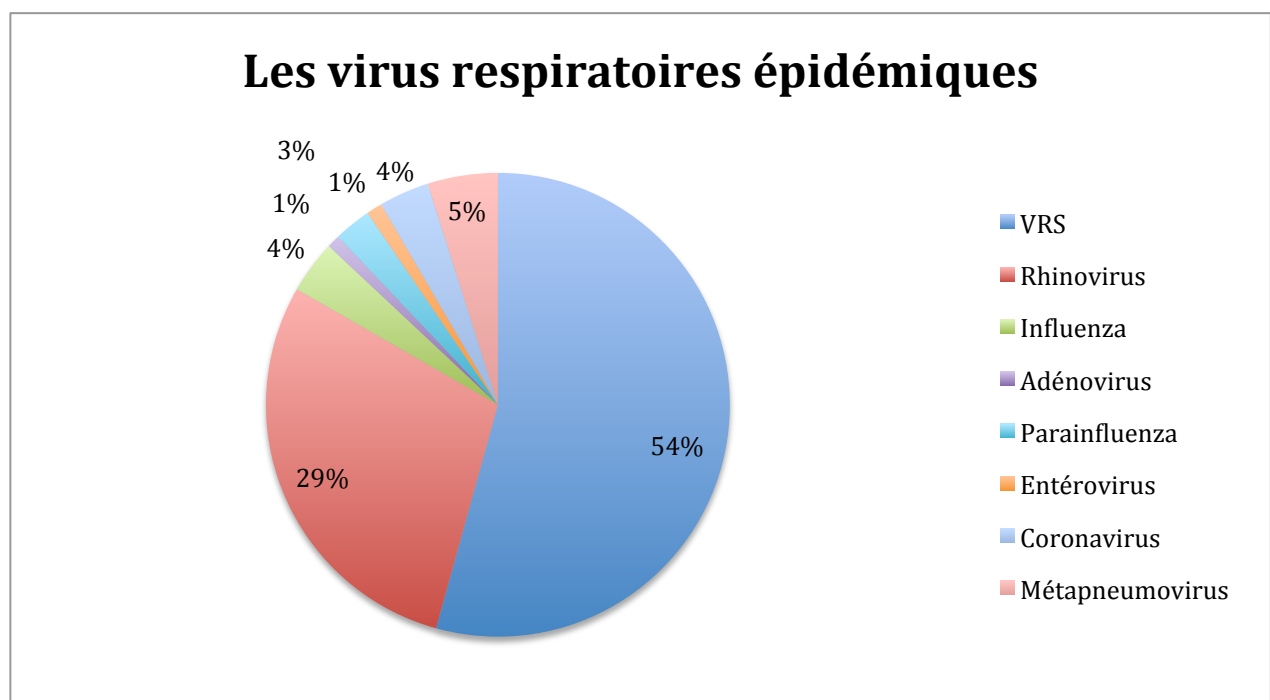


Figure 1: Les virus respiratoires épidémiques. Etude épidémiologique des infections virales en cas de bronchiolite et d'asthme du nourrisson 2003-2004 Caen.

Ces virus ont une transmission interhumaine par deux vecteurs principaux :

- L'inhalation de gouttelettes chargées de virus, qui restent en suspension dans l'air, lors de toux, éternuements, postillons.
- Par contact direct manuel d'une personne infectée à une personne saine ou par contact d'objets ou de surfaces souillés par une personne infectée (tétines, boutons publics, couverts, jouets...)

De par leur système immunitaire immature, leur proximité dans les collectivités et leurs habitudes à porter les objets à la bouche ou à être en contact plus facilement avec le sol ; les jeunes enfants en sont le vecteur principal.

D'autre part, les réinfections sont fréquentes et les co-infections également dans la population pédiatrique, surtout chez le moins d'un an (8). Il semble que ces co-infections soient spécifiques à certains virus et ne se produisent pas au hasard (4,8,19,20). La prévalence la plus élevée serait retrouvée chez les nourrissons de moins de 1 an et les très jeunes enfants au début de leur entrée en collectivité (4,5).

3) L'impact social des IRA

Ces infections impactent le système de santé de manière importante. Elles représentent la première cause de consultations médicales (6) et un tiers des motifs de consultation pédiatrique en médecine générale (1). Elles comptent pour 8 à 18% des admissions aux urgences pédiatriques (1). Elles impliquent des hospitalisations fréquentes, une charge sociétale par l'absentéisme des parents et une sur-prescription d'antibiotiques (7,10).

Ces prescriptions d'antibiotiques fréquentes dans les infections respiratoires de l'enfant (10), sont souvent réalisées par excès, soit par difficulté diagnostique à différencier les infections respiratoires virales et bactériennes (22), soit par crainte de complications par surinfection bactérienne en particulier chez les jeunes enfants. Or ces prescriptions inappropriées augmentent le risque de résistance aux antibiotiques (22).

C'est pourquoi il est important de suivre la prescription antibiotique, trouver des solutions et des protocoles afin de différencier les infections virales et bactériennes, ceci de la manière la moins invasive (surtout en pédiatrie) et la plus rapide possible.

4) L'émergence du SARS-CoV-2

En 2019, le virus SARS-CoV-2 est apparu et a été responsable d'une pandémie mondiale. L'émergence du SARS-CoV-2 et la pandémie qui en a découlé ont modifié les périodes épidémiques naturelles connues des virus respiratoires (4,15,19,23,24).

En juin 2023, plus de 7 millions d'infections ont été recensées dans le monde, dont plus de 2 millions en Europe (25).

L'enfant a été identifié comme un potentiel vecteur de transmission du SARS-CoV-2 (26) pour diverses raisons. Des études suggèrent que 9 à 16% des enfants atteints étaient pauci ou asymptomatiques (26), ce qui favoriserait la transmission virale (27). Par ailleurs, les enfants de moins de 5 ans, infectés par le SARS-CoV-2, semblaient avoir une charge virale plus importante que l'adulte.

Comme pour d'autres virus, il était estimé que ces enfants portaient plus d'ARN viral dans le nasopharynx que les enfants plus grands et les adultes (28). D'autre part, un facteur comportemental était mis en évidence : les jeunes enfants pouvaient difficilement s'isoler en cas de maladie contrairement aux enfants plus grands et les recommandations de port du masque ne s'appliquaient pas pour cette tranche d'âge (28).

Dans ce contexte, les mesures de santé publique mises en place en réaction à l'épidémie ont été inédites, afin de réduire la propagation du virus. En effet, il avait été mis en place des actions non pharmaceutiques, appelées mesures barrières, comprenant la distanciation sociale, la fermeture des écoles, des restrictions de déplacement et de voyage ainsi que le port du masque chirurgical dans les lieux publics (23). Le 18 mars 2020, 197 pays mondiaux ont fermé leurs écoles. La fermeture des écoles françaises a été complète pendant 2 mois au printemps 2020.

Toutefois, contrairement aux virus saisonniers, le SARS-CoV-2 a eu une prévalence faible dans la population pédiatrique (23,29,26). Les enfants ont semblé en effet moins contaminés que la population adulte (26). Les études réalisées en Europe, aux Etats-Unis et en Chine décrivent des résultats similaires avec une proportion retrouvée entre 1 et 2% d'enfants positifs parmi la population testée (26,30). Par ailleurs, les enfants atteints ont présenté peu de formes graves et ont rarement nécessité d'être hospitalisés (26).

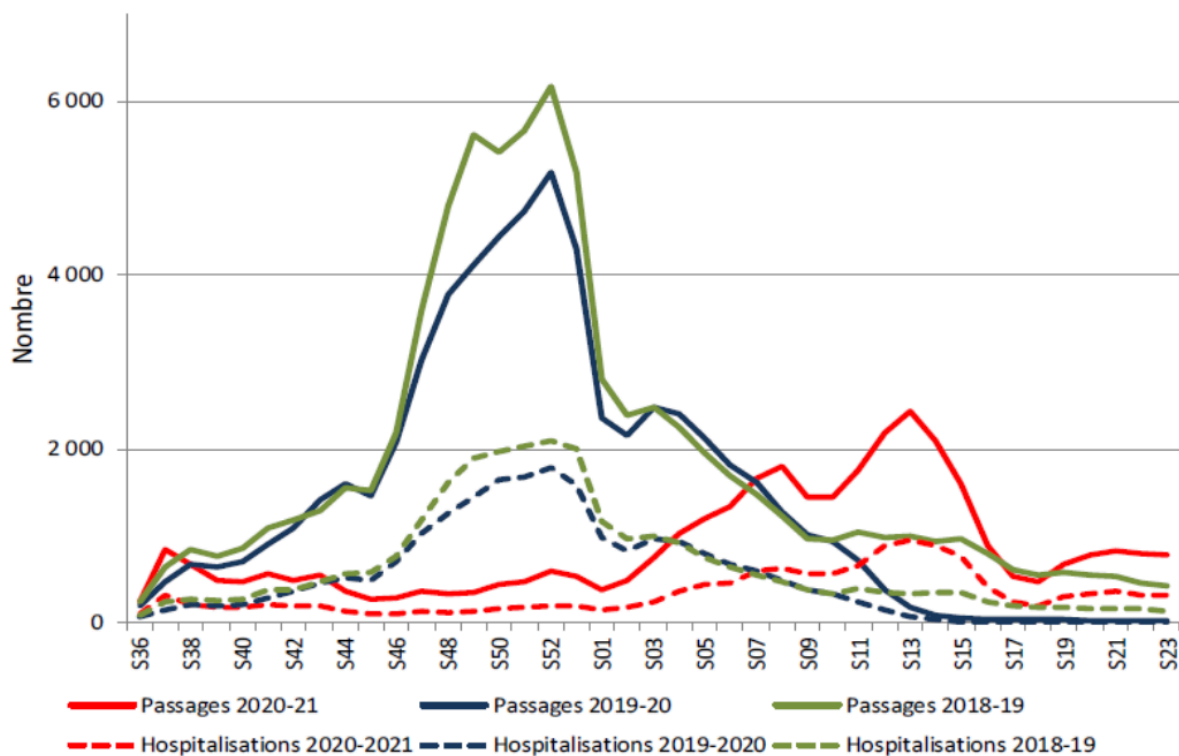
Même si la prévalence du SARS-CoV-2 au début de la pandémie, était plus faible chez l'enfant que chez l'adulte (5,31), celle-ci a augmenté avec l'émergence de variants plus contagieux comme les variants *Delta* et *Omicron* (5), avec cependant, peu de formes sévères chez l'enfant (5). Ces formes sévères ont plus

souvent concerné des patients fragiles ou présentant une co-infection et ou une pathologie préexistante (5).

Pendant l'hiver 2020-2021, c'est-à-dire durant l'utilisation des mesures barrières, Santé Publique France a enregistré un nombre de bronchiolites inférieur aux saisons précédentes (20). Il a été identifié un décalage de l'épidémie dans le temps avec un pic atteint 13 semaines plus tard que les saisons précédentes (Figure 2). Pendant cet hiver, seuls 6,4% des passages totaux aux urgences des moins de 2 ans concernaient une bronchiolite et 4,1% en ville (20,31).

Avant et pendant l'émergence du SARS-CoV2 en 2019, l'apparition saisonnière des bronchiolites et donc des virus respiratoires était la suivante (20) :

Passages et hospitalisations suite aux passages aux urgences pour bronchiolite en France métropolitaine, enfants de moins de 2 ans, 2018-2021



Source : bilan de la surveillance bronchiolite 2020-2021

Figure 2: Passages et hospitalisations suite aux passages aux urgences pour bronchiolite en France métropolitaine, enfants de moins de 2 ans, 2018-2021. Santé Publique France. (20).

5) Essor des tests virologiques par PCR

La pandémie a permis le développement et l'augmentation du recours à des techniques de dépistage comme la RT-PCR rapide pour l'identification des virus respiratoires. Ces tests virologiques ont été cruciaux pendant et après l'émergence du SARS-CoV-2 pour la détection et le suivi de la propagation du virus.

En effet, pendant et après l'émergence du SARS-CoV-2 en 2019, devant l'incertitude initiale concernant sa gravité, un dépistage systématique de la population générale et notamment des enfants a été réalisé. Pendant la phase initiale de la pandémie, les tests PCR ont été déployés massivement et une réalisation systématique de PCR SARS-CoV-2 a été effectuée et a permis un dépistage rapide et précis des cas positifs. Ceci a permis d'isoler les individus infectés, contribuant ainsi à contenir la propagation du virus.

Ces tests sont devenus une composante essentielle des protocoles de santé publique, permettant un suivi continu de la transmission du virus et facilitant la mise en oeuvre de mesures de contrôle épidémique appropriées. Ces tests ont également été cruciaux dans le développement de vaccins et de traitements, en fournissant des données précieuses sur la dynamique de l'infection. Les tests PCR SARS-CoV-2 ont ainsi joué un rôle crucial dans la gestion de la pandémie de COVID-19, tant pendant son émergence que dans la phase de contrôle et de gestion post-épidémique.

Avec l'émergence du SARS-CoV-2 des tests PCR multiplex ont également été développés et largement diffusés à la recherche d'autres virus respiratoires. Ces tests ont été massivement utilisés aux urgences chez l'enfant, notamment ceux consultant pour des symptômes respiratoires. Ce déploiement a été crucial, dans la

mesure où ces symptomatologies étaient rarement liées à une infection à SARS-CoV-2 chez l'enfant (29) et rarement graves comparées aux virus habituels (32). La capacité de la PCR multiplex à détecter simultanément plusieurs agents virologiques pathogènes dans un seul échantillon s'est donc révélée utile pour distinguer les cas de COVID-19 des autres infections respiratoires courantes. Cette approche a pu guider à la fois les décisions cliniques et de santé publique.

Cependant, la réalisation de ces tests de façon assez systématique a fait l'objet de peu d'évaluation en terme d'indications et de bénéfices notamment chez les jeunes enfants.

6) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le taux de documentation d'un virus respiratoire chez l'enfant de moins d'un an admis aux urgences pour des symptômes justifiant un dépistage des virus respiratoires, après l'émergence du SARS-CoV-2.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier la prévalence des tests positifs pour ces virus respiratoires en fonction de l'âge (moins de 3 mois, entre 3 et 6 mois ou de plus de 6 mois), de déterminer le taux de détection du SARS-CoV-2 sur toute la période et par période de variant du SARS-CoV-2, de déterminer la fréquence des co-détections virales, de déterminer le taux d'infections bactériennes et d'estimer le taux de prescription antibiotique chez ces enfants testés aux urgences. Enfin, le poids de la maladie a été évalué entre les patients testés positifs au SARS-CoV-2 par rapport à ceux positifs pour un autre virus et entre les patients avec un seul ou plusieurs virus détectés en même temps.

Article en anglais

Prevalence of respiratory tract virus detection after the emergence of the SARS-CoV-2 in children under 12 months of age

Enjalric Isabelle,¹ Ilka Engelmann,² Marie Latouche,¹ Mahdi Ouafi,² Enagnon Kazali Alidjinou,² François Dubos^{1,3*}

Affiliations

- 1- Univ. Lille, CHU Lille, Paediatric Emergency Unit & Infectious Diseases, Lille, France
- 2- Laboratoire de Virologie ULR3610, Univ. Lille, CHU Lille, Lille, France
- 3- Univ. Lille, ULR2694 METRICS: Évaluation des Technologies de Santé et des Pratiques Médicales, Lille, France

***Correspondence to :** François Dubos, MD, PhD
Urgences pédiatriques & maladies infectieuses,
Hôpital Roger Salengro, Avenue Emile Laine, 59000 Lille, France
E-mail : françois.dubos@chu-lille.fr;
Phone : +33-320-444-664 ; Fax : +33-320-444-719

Short title: Prevalence of respiratory tract virus detection

Conflict of interest: The authors have no conflicts of interest to declare with regard to this research.

Keywords: Children; emergency department; prevalence; respiratory virus; Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction; SARS-CoV-2

1- Abstract

Aim: To estimate the frequency and burden of respiratory viruses among children under the age of one year admitted to paediatric emergency department of Lille and presenting with fever, respiratory or digestive symptoms.

Methods: From March 2021 to February 2022, a retrospective, single-centre cohort study was conducted in the paediatric emergency department (PED) of the Lille University Medical Center in France. All children under the age of one year presenting to the PED with fever, respiratory or digestive symptoms and screened with a nasopharyngeal swab sample using RT-PCR tests for respiratory viruses and SARS-CoV-2 were included. The rate of children with a positive RT-PCR test was determined for the entire population and by age groups: < 3 months, 3-6 months, 6-12 months. The rate of viral co-detection was determined. The clinical characteristics of the patients was analysed between children with a SARS-CoV-2 detection or another respiratory virus detected, and between children with or without a viral co-detection. The rate of bacterial infection and the rate of antibiotic prescription were determined overall and based on the RT-PCR result.

Results: Of the 5880 children under 12 months, admitted to PED during the study period, 2027 were tested for SARS-CoV-2 and 1789 (86%) were tested for other respiratory viruses. After consideration of exclusion criteria, 1906 patients were included (median age 4,6 months [2-8 months]; boys 56%). In this study population, 196 patients did not have a RT-PCR for other respiratory viruses. A total of 908 patients were hospitalised (47%). Among the 1710 children screened using both RT-PCR techniques, 1474 (86%) had at least one positive test: 167 (10%) were positive to SARS-CoV-2, 1364 (76%) for at least one other virus and 57 positives with each RT-PCRs. The most frequently identified viruses were 631 rhinovirus (37%), and 588 RSV (34%). Viral co-detections were identified in 456 children (27%) regardless of the viruses detected. The rate of antibiotic prescription was of 14% in the whole population, without significant difference between children with or without a respiratory virus detected by RT-PCR (14% vs. 18%, $p=0.09$).

Conclusion: After the SARS-CoV-2 pandemic, the virus detection in children under the age of one was frequent, which could be useful in limiting antibiotic prescriptions in this population. The SARS-CoV-2 detection was still limited compared to the detection of other respiratory viruses.

2- Introduction

Acute respiratory infections (ARI) pose a significant global health burden, constituting the leading cause of morbidity and mortality among children worldwide. Notably, viral respiratory tract infections are the most common disease in early childhood (1), leading to millions of deaths annually worldwide (2). Children under the age of twelve months are the most concerned (4,5). The epidemiology of ARI varies markedly across world regions, presenting challenges in precise characterization, exacerbated by the predominant outpatient management of these infections. Each year multiple viruses circulate in the Northern Hemisphere and result in seasonal epidemics(14,15). These infections have a strong impact on the health system leading to numerous medical consultations to the general practitioner or to emergency departments, parental absenteeism and over-prescription of antibiotics (1,33,34).

In 2019, the spread of SARS-CoV-2 and the resulting COVID-19 pandemic have changed the history of the population and of the healthcare system worldwide (35,36). Surprisingly, the burden of respiratory viruses in young children may have shifted with the emergence of SARS-CoV-2 in 2019, potentially rearranging the seasonal dynamics of respiratory viruses (4,15,19,23,24). Furthermore, the COVID-19 pandemic changed the use of screening techniques such as the widespread use of RT-PCR viral screening in the emergency department and thereby modified the detection of all respiratory viruses (37).

To date, the problem has received scant attention in the research literature and there are few data on the burden of respiratory virus in children under the age of one year since the spread of SARS-CoV-2. To clarify this issue, the study's

primary objective was to determine the frequency of respiratory tract virus detection by RT-PCR test on nasopharyngeal samples of children under 12 months of age.

Secondary objectives were to determine (i) the frequency of positive tests for respiratory viruses according to of age (< 3 months, 3-6 months or > 6months), (ii) the detection rate of SARS-Cov-2 over the entire period and per SARS-CoV-2 variant period, (iii) the rate of viral co-detection, (iv) the rate of bacterial infections and (v) the rate of antibiotic prescriptions for these children tested in the PED. Finally, the patient's severity was compared between some viruses and between children with single or multiple viruses detected.

3- Methods

a) Design and ethics

We conducted a retrospective, single centre cohort study in the PED of the Lille university medical centre, Lille, France, from March 1st, 2021 to February 28th, 2022. It complied with good clinical practice and the tenets of the Declaration of Helsinki. In strict compliance with France's MR-004 reference methodology, the study was registered with the French National Data Protection Commission (Commission Nationale de l'informatique et des Libertés, Paris, France, reference: DEC 21-364). The children's parents or legal representatives were provided with information about the study's objectives and procedures with a non-opposition letter. In line with the French legislation on non-interventional, retrospective analyses of routine medical practice, consent to participation was not required. However, the parents or legal representatives could object to inclusion of their child's data.

b) Inclusion criteria

All children under 12 months of age, admitted to the PED of the centre, with symptoms of infection that indicated a nasopharyngeal RT-PCR test for SARS-CoV-2 (see below for further explanation) were included. The files of children who have been admitted to the PED more than once for the same illness have been merged. Children were excluded if they had a RT-PCR test for SARS-CoV-2 without symptoms of infection (i.e., pre-operative test, other causes), a duplicate file, if they left without being seen, or in case of parental refusal for study participation.

c) Outcomes and definitions

The primary endpoint was a positive RT-PCR test for a respiratory tract virus in the child's nasopharyngeal swab. Secondary endpoints were (i) a positive RT-PCR test for respiratory viruses by age group, (ii) a positive RT-PCR for SARS-CoV-2 and the type of SARS-CoV-2 variant, (iii) a positive RT-PCR for more than one virus and the type of identified virus, (iv) a positive bacteria sample or a diagnosis of acute media otitis or a pneumonia, (v) an antibiotic prescription during the hospital stay or at the PED's discharge. The patient severity was determined with the following indicators: hospital admission, length of stay in hospital, intensive care unit admission, requirement for respiratory support, requirement of enteral nutrition.

A positive RT-PCR result for virus detection in a nasopharyngeal swab was established according to the guidelines provided by the manufacturers of each assay (32). Validation of each result was carried out by a medical biologist. The epidemic periods corresponding to the spread of specific SARS-CoV-2 variants were determined following the recommendations of the French Public Health Agency. The "Alpha period" spanned from February 1 (the start of data collection) to

June 28, 2021, the “Delta period” from June 29 to December 27, 2021, and the “Omicron period” from December 28, 2021 to February 28, 2022 (the end of data collection). Specific protection guidelines during the study period have been described elsewhere (32). Age categories considered were defined as under 2 months and 30 days, between 3 months and 5 months and 30 days, between 6 months and 12 months. A bacterial infection was defined as a positive clinical exam for an acute media otitis or a pneumonia (and a positive X-ray in this case) or a positive bacteriological analysis from a usually sterile site (a positive blood culture, a positive cytobacteriological examination of urine for bacteria, a positive lumbar puncture). Respiratory support was defined as the provision of oxygen therapy, including simple nasal cannula, high-flow-oxygen, non-invasive ventilation and invasive mechanical ventilation. Comorbidities have been separated into respiratory, digestive, neurological, cardiac comorbidities, prematurity, other comorbidities correspond to all conditions not falling into the previous categories.

d) Study procedures, data collected

To determine if the child should be screened, we used a pre-established protocol, which was used to determine if the patient had a risk to present COVID-19 disease. Patients were screened if they presented at least one symptom among: fever >38 °C, dyspnoea, polypnoea, a cough with fever, diarrhoea or several emesis, and presented one criterion among: serious condition, no other infection etiology, to be hospitalized, recent contact with a positive COVID-19 patient, having a family member with risk factor of severe COVID-19, having symptoms for more than 3 days without improvement. The results of all RT-PCR samples were recorded in an Excel file in the medical centre virology laboratory and extracted each month.

Data collected from each infant's electronic health record were: administrative and demographic data (age, sex, medical history and hospital admission date), clinical data (symptoms over: fever, isolated fever, rhinopharyngitis, asthma, bronchiolitis, pneumonia, laryngitis, acute otitis media, vomiting, diarrhoea, eating difficulties, gastroenteritis, other significant symptoms if present), virological test results, bacteriological test results if carried out, treatments (antibiotics, respiratory support, intravenous fluid support, enteral nutrition, vascular filling, administration of vasoactive drugs), and the outcome (hospital admission in a conventional unit, in the intensive care unit, or transfer to a pediatric unit in another hospital, length of stay, death).

e) Statistical analysis

Categorical variables were expressed as a frequency (percentage). Prevalence data were expressed as a percentage with the 95% confidence interval (CI). Quantitative variables were expressed as means and standard deviation in case of normal distribution or as median and interquartile range otherwise. A chi-squared test or a Fisher exact were used for comparisons between groups for categorical variables, with calculation of an odds ratio (OR) and its 95% CI. A Student-t test or Mann-Whitney U test was used for comparison of quantitative variables. A logistic regression was used for multivariate analyses. The threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$. All statistical analyses were performed with Medistica software, pvalue.io (Paris, France) and SPSS (version 22) for multivariable analysis.

After a description of the whole population, the rate of children with a positive RT-PCR test was determined for the entire population of children under the age of

12 months and by age groups: < 3 months, 3-6 months, 6-12 months. The rate of viral co-detection was determined. The clinical characteristics of the patients was analysed between children with or without a SARS-CoV-2 infection or an infection to another respiratory virus, and between children with or without a viral co-detection. The rate of bacterial infection and the rate of antibiotic prescription were determined overall and based on the RT-PCR result.

4- Results

Of the 5880 children under 12 months, admitted to PED during the study period, 2027 were tested for SARS-CoV-2 and 1789 (86%) were tested for other respiratory viruses. After consideration of exclusion criteria, 1906 patients' data were included; 1710 of these 1906 had both SARS-CoV-2 and Multiplex RT-PCRs (Figure 3).

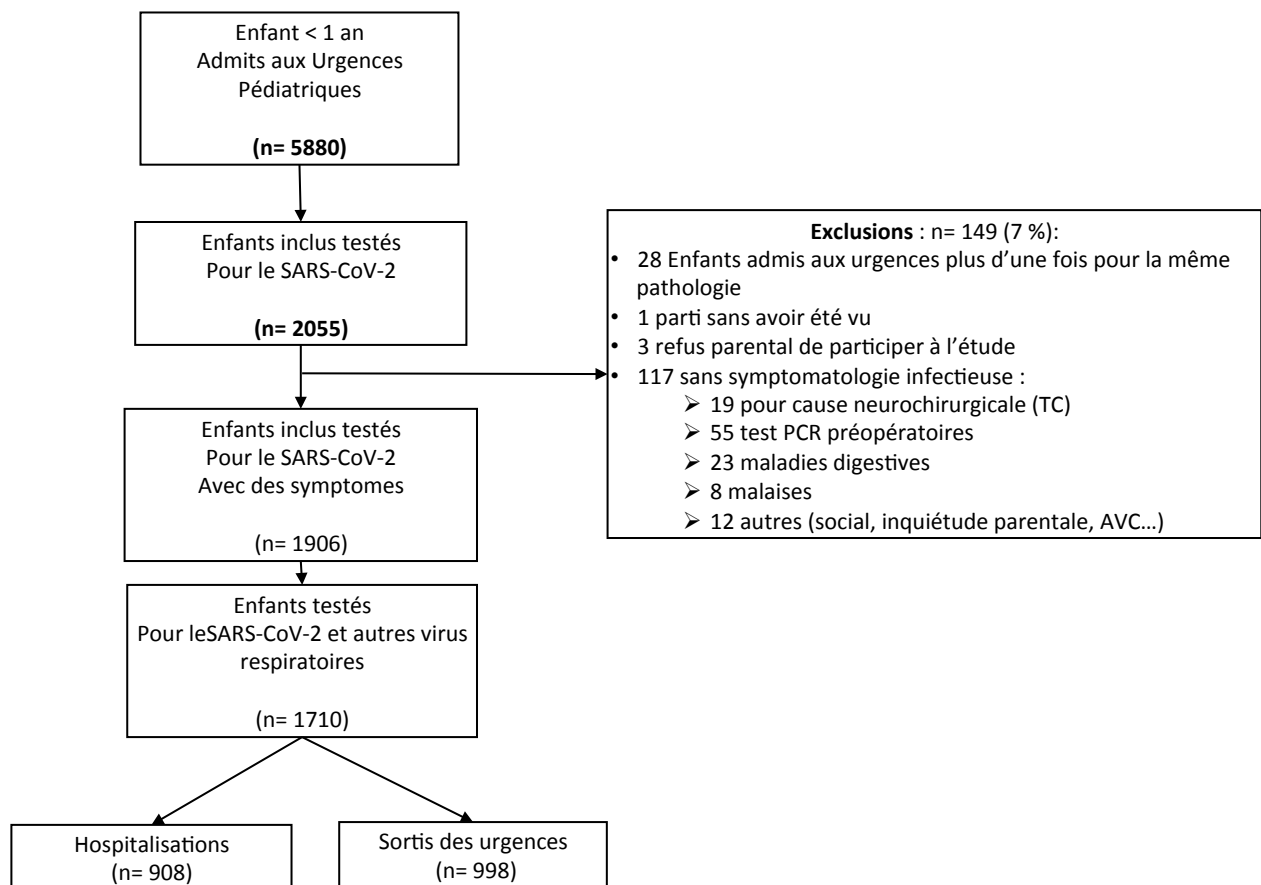


Figure 3: Study flow chart

In this study population, the 196 patients who did not have a Multiplex RT-PCR were compared to those who had this test (n=1710) (Supplementary Table 1; cf. annexes). The Supplementary Figures 1 to 3 show the distribution of SARS-CoV-2 detection and other viruses detection over time during the study period (cf.

annexes). The characteristics of the study population (median age 4,6 months [2-8 months]; boys 56%) are summarized in the Table 1.

Table 1: Characteristics of the study population (n=1906)

Variables	All patients (n=1906)	SARS-CoV-2 identified (n=187/1906)	Other respiratory virus identified (n=1364/1710)	No virus identified* (n=236/1710)
Median age in months (IQR)	4.6 [2.0 ; 7.9]	3.0 [1.8 ; 6.0]	4.8 [2.3 ; 8.0]	3.6 [1.3 ; 7.6]
0-3 months	664 (35)	92 (49)	443 (32)	107 (45)
3-6 months	489 (26)	48 (26)	369 (27)	41 (17)
6-12 months	753 (40)	47 (25)	552 (40)	88 (37)
Sex male, n (%)	1070 (56)	93 (50)	771 (57)	126 (53)
Group childcare, n (%)	229 (12)	7 (3.7)	187 (14)	13 (5.5)
1 or > Comorbidity, n (%)	657 (34)	56 (30)	458 (34)	95 (40)
Comorbidity > 1, n (%)	165 (8.7)	19 (12)	111 (8.1)	29 (12)
Prematurity, n (%)	147 (8)	15 (8)	99 (7.3)	28 (12)
Heart disease, n (%)	116 (6)	5 (2.7)	46 (3.4)	13 (5.5)
Respiratory disease, n (%)	313 (16)	24 (13)	233 (17)	31 (13)
Neurological disease, n (%)	41 (2)	5 (2.7)	20 (1.5)	13 (5.5)
Gastrological disease, n (%)	64 (7)	7 (9.3)	40 (6%)	7 (9.3)
Other comorbidity	169 (8.9)	16 (8.6)	116 (8.5)	31 (13)
Previous medical advice	841 (44)	54 (29)	643 (47)	83 (35)
Symptoms, n (%)	1906 (100)			
Fever, n (%)	1332 (70)	158 (84)	935 (69)	166 (70)
Isolated fever, n (%)	122 (6)	18 (9.6)	55 (4)	47 (20)
Vomiting, n (%)	432 (23)	35 (19)	310 (23)	53 (22)
Diarrhea, n (%)	206 (11)	35 (19)	205 (15)	46 (19)
Feeding difficulties, n (%)	607 (32)	43 (23)	485 (36)	49 (21)
LRTI, n (%)	806 (42)	21 (2.6)	704 (94)	33 (14)
URTI, n (%)	885 (46.4)	123 (14)	620 (78)	99 (42)
Other feature, n (%)	524 (27.5)	35 (6.7)	341 (72)	114 (48)
Bacterial infection, n (%)	225 (12)	15 (8)	159 (12)	46 (19)

*no virus identified using both RT-PCR techniques. IQR: Interquartile Range, LRTI: Lower Respiratory Tract Infections (Bronchiolitis, Childhood asthma exacerbation, pneumonia, bronchitis) URTI: Upper Respiratory Tract Infections (Rhinopharyngitis, Laryngitis) Other symptoms (AOM, Gastroenteritis, Other)

A total of 908 patients were hospitalised (47%). The detail of in-hospital management and outcome is presented in the Table 2.

Table 2 : Management and outcome of the patients hospitalized (n=908)

Variables	All patients (n=908)	SARS-CoV-2 identified (n=75)	Other respiratory virus identified (n=667)	No virus identified (n=129)
Conventional unit, n (%)	818 (90)	67 (89)	588 (89)	117 (91)
ICU, n (%)	90 (10)	8 (11)	70 (11)	12 (9)
Mean length of stay in days (SD)	4.38 (4.73)	3.79 (4.74)	4.49 (4.62)	4.85 (5.7)
Respiratory support, n (%)	350 (39)	17 (23)	321 (48)	14 (11)
Mean respiratory support duration, in days (SD)	1.83 (3.51)	1.56 (4.30)	2.23 (3.66)	0.52 (2.12)
Oxygen, n (%)	308 (34)	12 (16)	278 (42)	11 (8.6)
Mean Oxygen duration in days (SD)	1.09 (2.32)	0.690 (3.34)	1.38 (2.35)	0.27 (1.13)
High-Flow-Oxygen, n (%)	86 (9.6)	5 (6.7)	81 (12)	1 (0.78)
Non Invasive Ventilation (NIV), n (%)	55 (6.2)	7 (9.3)	45 (7)	4 (3.1)
Invasive ventilation (IV), n (%)	9 (1)	1 (1.3)	6 (0.93)	2 (1.6)
Ventilation*	107 (12)	9 (12)	96 (14)	4 (3.1)
Mean ventilation* duration in days (SD)	0.73 (2.64)	0.87 (2.84)	0.88 (2.84)	0.26 (1.82)
Enteral nutrition, n (%)	229 (26)	18 (24)	186 (29)	27 (21)
Perfusion, n (%)	263 (29)	17 (23)	189 (29)	46 (36)
Fluid resuscitation, n (%)	31 (3.5)	3 (4)	21 (3.2)	6 (4.7)
Amines, n (%)	5 (0.6)	2 (2.7)	2 (0.3)	2 (1.6)
Antibiotics, n (%)	208 (23)	15 (20)	140 (21)	49 (38)

*High-Flow Oxygen, Non-Invasive Ventilation and Invasive Ventilation

ICU: Intensive Care Unit, LRTI: Lower Respiratory Tract Infections (Bronchiolitis, Childhood asthma exacerbation, pneumonia, bronchitis) URTI: Upper Respiratory Tract Infections (Rhinopharyngitis, Laryngitis) Other symptoms (AOM, Gastroenteritis, Other), SD: Standard deviation.

In age-group analysis, children above 6 months had more comorbidities, especially respiratory comorbidities, than other age groups (Table 3). They also presented more fever, vomiting and bacterial infections. Children under 3 months had more isolated fever and more URTI. The age group 3 to 6 months had more LRTI. Children under 3 months had more SARS-CoV-2 detected, especially delta and omicron variants, and needed more ventilation support and enteral nutrition.

Children above 6 months had more viral co-detection. They were less hospitalized and needed less ventilation support but had more antibiotics (Table 3).

Table 3: Description of the population and management by age group

Variables	0-3m (n=664)	3-6m (n=489)	6-12m (n=753)	p
Median age in months (IQR)	1.5 [0.9 ; 2.1]	4.3 [3.7 ; 5.1]	8.7 [7.3 ; 10.3]	
Sex male, n (%)	364 (55)	289 (59)	417 (55)	0.3
Group childcare reported, n (%)	13 (2)	69 (14)	147 (20)	<0.001
Comorbidity, n (%)	185 (28)	159 (33)	326 (43)	<0.001
Prematurity, n (%)	60 (9)	33 (6.7)	54 (7.2)	0.3
Heart disease, n (%)	24 (3.6)	16 (3.3)	32 (4.2)	0.6
Respiratory disease, n (%)	60 (9)	58 (12)	195 (26)	<0.001
Neurological disease, n (%)	13 (2)	7 (1)	18 (2)	0.5
Digestive disease, n (%)	41 (6)	44 (9)	45 (6)	0.08
Other comorbidity	48 (7)	47 (10)	75 (10)	0.2
Comorbidity > 1, n (%)	51 (8)	39 (8)	75 (10)	0.3
Previous medical advice	262 (39)	233 (48)	346 (46)	<0.001
Symptoms, n (%)				
Fever, n (%)	347 (52)	364 (74)	621 (82)	<0.001
Isolated fever, n (%)	72 (11)	24 (5)	26 (4)	<0.001
Vomiting, n (%)	111 (17)	97 (20)	224 (30)	<0.001
Diarrhea, n (%)	70 (11)	87 (18)	171 (23)	<0.001
Feeding difficulties, n (%)	236 (36)	147 (30)	224 (30)	0.04
LRTI, n (%)	257 (39)	250 (51)	299 (40)	<0.001
URTI, n (%)	372 (56)	183 (37)	330 (44)	<0.001
Other feature, n (%)	166 (25)	115 (24)	243 (32)	<0.001
Bacterial infection, n (%)	58 (9)	42 (9)	125 (17)	<0.001
SARS-CoV-2 identified	92 (14)	48 (10)	47 (6)	<0.001
Alpha	5 (0.8)	7 (1.4)	4 (0.5)	0.3
Delta	26 (3.9)	8 (1.6)	11 (1.5)	<0.001
Omicron	45 (6.8)	29 (5.9)	23 (3.1)	<0.001
Unkown variant	16 (2.4)	4 (0.8)	9 (1.2)	0.06
Other respiratory virus identified	443 (73)	369 (84)	552 (83)	<0.001
VRS	198 (33)	161 (37)	229 (35)	0.4
Influenza virus	10 (1.6)	11 (2.5)	21 (3.2)	0.2
Rhino/Enterovirus	201 (33)	180 (41)	250 (38)	0.03
Adenovirus	9 (1.5)	36 (8.2)	105 (16)	<0.001

Metapneumovirus	15 (2.5)	20 (4.6)	46 (6.9)	<0.001
Human coronavirus	47 (7.7)	39 (8.9)	69 (10)	0.2
Parainfluenzae 1 to 4	33 (5.4)	46 (10)	69 (10)	<0.001
Bocavirus	6 (1.0)	16 (3.6)	39 (5.9)	<0.001
Viral co-detection	92 (14)	127 (26)	239 (32)	<0.001
No respiratory virus identified	154 (23)	85 (17)	173 (23)	0.03
Hospitalization, n (%)	461 (69)	191 (39)	256 (34)	<0.001
Conventional unit, n (%)	392 (58)	181 (37)	245 (32)	<0.001
ICU, n (%)	69 (10)	10 (2)	11 (2)	<0.001
Mean length of stay in days (SD)	3.67 (5.30)	1.25 (2.20)	1.20 (2.76)	<0.001
Respiratory support, n (%)	177 (27)	77 (16)	105 (14)	<0.001
Oxygen, n (%)	130 (20)	76 (16)	103 (14)	<0.001
High-Flow-Oxygen, n (%)	79 (12)	3 (0.62)	4 (0.53)	<0.001
Non Invasive Ventilation, n (%)	49 (7.5)	3 (0.62)	3 (0.4)	<0.001
Invasive ventilation, n (%)	9 (1.4)	0 (0)	0 (0)	<0.001
Mean respiratory support duration, in days (SD)	1.68 (3.78)	0.481 (1.42)	0.41 (1.48)	<0.001
Enteral nutrition, n (%)	141 (21)	52 (11)	36 (5)	<0.001
Perfusion, n (%)	120 (18)	52 (11)	91 (12)	<0.001
Fluid resuscitation, n (%)	19 (2.9)	2 (0.4)	10 (1.3)	<0.001
Amines, n (%)	4 (0.6)	1 (0.2)	0 (0)	0.05
Antibiotics, n (%)	75 (11)	53 (11)	144 (19)	<0.001

ICU: Intensive Care Unit, LRTI: Lower Respiratory Tract Infections (Bronchiolitis, Childhood asthma exacerbation, pneumonia, bronchitis) URTI: Upper Respiratory Tract Infections (Rhinopharyngitis, Laryngitis) Other symptoms (AOM, Gastroenteritis, Other), SD: Standard deviation.

Among the 1710 children screened using both RT-PCR techniques, 1474 (86%) had at least one positive test: 167 (10%) were positive to SARS-CoV-2, 1364 (76%) for at least one other virus and 57 patients with each RT-PCR positive. The most frequently identified viruses were 631 human rhinovirus (37%), and 588 RSV (34%). Others respiratory viruses were found with the following ratio: 155 human coronavirus (9%), 151 parainfluenza virus (9%), 150 adenovirus (9%), 81 metapneumovirus (5%), 61 bocavirus (4%), 42 influenza virus (2%).

During the study period, SARS-CoV-2 detection increased from 3.4% during the alpha-variant period (20/591 SARS-CoV-2 PCR performed), to 5.5% during the delta-variant period (52/952 SARS-CoV-2 PCR performed) and 31.7% during the omicron-variant period (115/363 SARS-CoV-2 PCR performed) (Supplementary Figure 3, cf. Annexes).

Viral co-detections were identified in 458 children (27%) regardless of the viruses detected: 83% of co-detections were with two viruses, 14% with three viruses, 1.6% with four viruses detected. Rhino/enterovirus (65%) was the most predominantly associated with a co-detection, follow by VRS (54%), adenovirus (25%), Human coronavirus (21%), SARS-CoV-2 (12%). Patients with and without co-detection were compared. After multivariable analysis, patients with a virus co-detection were older (aOR=1.9; $p<0.001$), more frequently admitted in daycare centres (aOR=1.6; $p<0.005$) and presented significantly more LRTI (aOR=2.0; $p<0.001$) than those without viral co-detection. They also needed respiratory support more frequently (Table 4).

Table 4: Variables associated with a single virus detection compared to a viral co-detection in univariate and multivariable analyses

Variables	No viral co-detection (n=1016)*	Viral co-detection (n=458)	OR	95% CI	p	aOR	95% CI	p
Dichotomic variables								
Sex male, n (%)	557 (55)	273 (60)	1.23	[0.98;1.6]	0.09	1.22	0.97 ;1.53	0.10
Group childcare, n (%)	106 (10)	83 (18)	2.11	[1.53;2.90]	<0.001	1.60	1.15 ;2.22	0.005
1 Comorbidity, n (%)	336 (33)	167 (36)	0.86	[0.58;1.31]	0.8	*		
Prematurity, n (%)	75 (7.4)	35 (7.6)	0.85	[0.60;1.41]	0.7	*		
Heart disease, n (%)	35 (3.4)	15 (3.3)	1.86	[0.45;1.59]	0.6	*		
Respiratory disease, n (%)	142 (14)	105 (23)	0.63	[1.40;2.46]	<0.001	1.35	1.00 ;1.82	0.05
Neurological disease, n (%)	17 (1.7)	7 (1.5)	0.72	[0.25;1.53]	0.3	*		
Digestive disease, n (%)	72 (7.1)	24 (5.2)	0.59	[0.44;1.18]	0.2	*		
Other comorbidities	93 (9.2)	28 (6.1)	0.72	[0.38;0.93]	0.014	0.59	0.38 ;0.91	0.02
Comorbidity > 1, n (%)	86 (8.5)	37 (8.1)	1.09	[0.87;1.38]	0.2	*		
Previous medical advice Symptoms, n (%)	442 (44)	235 (51)	1.46	[1.17;1.82]	<0.01	1.19	0.94 ;1.50	0.14
Fever, n (%)	687 (68)	341 (74)	1.36	[1.06;1.75]	0.01	1.24	0.95 ;1.62	0.12
Isolated fever, n (%)	52 (5.1)	13 (2.8)	0.34	[0.18;0.63]	<0.049	0.69	0.36 ;1.32	0.26
Diarrhea, n (%)	156 (15)	73 (16)	0.99	[0.73;1.43]	0.77	*		
Vomiting, n (%)	221 (22)	110 (24)	1.13	[0.87;1.47]	0.3	*		
Feeding difficulties, n (%)	346 (34)	161 (35)	1.18	[0.93;1.49]	0.68	*		
LRTI, n (%)	448 (44)	264 (58)	2.18	[1.74;2.73]	<0.001	1.99	1.46 ;2.71	<0.001
URTI, n (%)	512 (50)	179 (39)	0.67	[0.54;0.84]	<0.001	1.10	0.83 ;1.46	0.52
Other symptom, n (%)	242 (24)	115 (25)	0.84	[0.65;1.09]	0.59	*		
SARS-CoV-2 +	110 (11)	57 (12)	1.17	[0.83;1.65]	0.36	2.56	1.77 ;3.71	<0.001
Bacterial infection	109 (11)	56 (12)	0.99	[0.70;1.39]	0.4	*		
Hospitalization, n (%)	505 (49.7)	211 (46)	0.86	[0.69;1.07]	0.18	*		
ATB	126 (12)	72 (16)	1.11	[0.81;1.52]	0.5	1.44	0.74 ;2.81	0.29
Enteral nutrition	135 (13)	62 (14)	1.02	[0.74;1.41]	0.91	*		
Respiratory support, n (%)	209 (21)	123 (27)	1.42	[1.1;1.84]	<0.01			
O2, n (%)	172 (17)	116 (25)	1.66	[1.27;2.17]	<0.001	1.41	0.91 ;2.18	0.13
Continuous variables								
Median age in months (IQR)	4.00 [1.8; 7.3]	6.3 [3.5; 8.8]			<0.001	1.13	[1.09 ;1.18]	<0.001
Durée d'hospitalisation	2.17 (4)	2.00 (3.36)			0.23	*		
Durée support respiratoire	1.04 (2.90)	1.05 (2.34)			0.98	*		

*Patients without PCR Multiplex performed and with negatives PCRs excluded. # High correlation between respiratory support and oxygen. ATB: Antibiotic; CI: confidence interval; IQR: Interquartile range, LRTI: Lower Respiratory Tract Infections (Bronchiolitis, Childhood asthma exacerbation, pneumonia, bronchitis); OR: Odds ratio; URTI: Upper Respiratory Tract Infections (Rhinopharyngitis, Laryngitis) Other symptoms (AOM, Gastroenteritis, Other)

After exclusion of co-detection with SARS-CoV-2 (57 patients), variables of patients with a positive SARS-CoV-2 RT-PCR were compared with those of patients

with another respiratory virus detected in a multivariable analysis. Children with a positive SARS-CoV-2 RT-PCR were younger, less severe and needed less antibiotic treatment than children with other respiratory virus detected (Table 5).

Table 5. Variables associated with a SARS-CoV-2 detection compared to another respiratory virus detected using univariate and multivariable analyses (n=1417)*

Variables	SARS-CoV-2 detected (n=110)*	Other respiratory virus detected (n=1307)*	OR	IC95%	p	ORa	IC95%	p
Dichotomic variables								
Sex male, n (%)	59 (54)	745 (57)	1.15	0.76-1.73	0.49	**		
Group childcare, n (%)	2 (1.8)	183 (14)	8.79	2.09-52.6	<0.001	0.14	0.03-0.58	0.007
1 Comorbidity, n (%)	35 (32)	452 (35)	1.13	0.73-1.76	0.56	**		
Comorbidity > 1, n (%)	12 (11)	105 (8)	0.71	0.36-1.42	0.29	**		
Prematurity, n (%)	11 (10)	97 (7)	0.72	0.36-1.48	0.33	**		
Heart disease, n (%)	4 (3.6)	45 (3.4)	0.94	0.31-3.20	0.54	**		
Respiratory disease, n (%)	14 (13)	223 (17)	1.41	0.76-2.65	0.24	**		
Neurological disease, n (%)	4 (3.6)	19 (1.5)	0.39	0.12-1.4	0.10	**		
Digestive disease, n (%)	11 (10)	83 (6.4)	0.61	0.3-1.3	0.14	**		
Other comorbidity	5 (4.5)	109 (8.3)	1.91	0.73-5.5	0.16	**		
Previous medical advice	626 (48)	34 (31)	2.05	1.32-3.2	<0.001			
Symptoms, n (%)								
Fever, n (%)	93 (85)	888 (68)	0.39	0.22-0.7	<0.001	#		
Isolated fever, n (%)	10 (9)	49 (4)	0.39	0.18-0.85	0.01	0.59	0.24-1.44	0.24
Vomiting, n (%)	21 (19)	301 (23)	1.27	0.75-2.15	0.33			
Diarrhea, n (%)	24 (22)	199 (15)	0.64	0.39-1.07	0.07	1.45	0.83-2.54	0.19
Feeding difficulties, n (%)	22 (20)	468 (36)	2.23	1.34-3.74	<0.001	0.69	0.40-1.17	0.17
LRTI, n (%)	8 (7)	691 (53)	14.3	6.63-32.18	<0.001	0.05	0.02-0.11	<0.001
URTI, n (%)	71 (65)	583 (45)	0.44	0.29-0.68	<0.001	0.53	0.29-0.95	0.034
Other feature, n (%)	16 (15)	327 (25)	1.96	1.1-3.53	0.01	0.35	0.17-0.73	0.005
Bacterial infection, n (%)	6 (5)	152 (12)	2.28	0.94-5.91	0.05	0.73	0.08-7.12	0.79
Antibiotics, n (%)	7 (6)	182 (14)	2.38	1.04-5.72	0.03	1.68	0.18-15.4	0.64
Continuous variables								
Median age in months (IQR)	3.89 (2.89)	5.28 (3.35)	/		<0.001	0.88	0.81-0.95	0.001
Mean length of stay in days (SD)	1.41 (2.68)	2.21 (3.96)	/		0.08	0.96	0.85-1.09	0.53
Mean respiratory support duration (SD)	0.49 (2.04)	1.11 (2.80)	/		<0.01	1.06	0.89-1.26	0.51

*SARS-CoV-2 and other respiratory virus co-detection excluded (n=57)

**Variables not introduced in the multivariable model (p>=0.10 in univariate analysis)

#High correlation between fever and isolated fever. Only isolated fever introduced in the multivariable model

IQR: Interquartile range, LRTI: Lower Respiratory Tract Infections (Bronchiolitis, Childhood asthma exacerbation, pneumonia, bronchitis) URTI: Upper Respiratory Tract Infections (Rhinopharyngitis, Laryngitis) Other feature (AOM, Gastroenteritis, Other)

The rate of antibiotic prescription was of 14% in the whole population, without significant difference between children with or without a respiratory virus detected by RT-PCR (14% vs. 18%, $p=0.09$). Among patients without bacterial infection suspected or documented ($n=1681$), 48 (2.9%) received an antibacterial treatment.

5- Discussion

This research provides an in-depth insight into the prevalence and clinical implications of respiratory viral infections in children under twelve months of age presenting to the PED following the SARS-CoV-2 outbreak.

When seeking respiratory virus in young children with suggestive symptoms, RT-PCR tests were positive in 86%. The detection rate of SARS-CoV-2 was limited (10% of children) compared to other respiratory viruses (80%), but increased with the emergence of Omicron variant. Regardless of the SARS-CoV-2 variant, its clinical impact was limited in this population. Children detected with other respiratory viruses were older (> 3 months of age), attended daycare centres, had more LRTI and required respiratory support more frequently compared to children with SARS-CoV-2 detection. Moreover, children with virus co-detection were older and had more LRTI compared with patients with a single virus detection, but this had no impact on the length of the hospitalization stay. This group appeared to require more ventilation support in the univariable analysis only.

We observed a significant prevalence of detection of respiratory viral infections with a notable proportion tested positive for SARS-CoV-2 (10%) and even higher prevalence (approximately 80%) for other respiratory viruses.

About the infants tested positive for SARS-CoV-2 via RT-PCR, a higher occurrence was noted among those under 3 months of age. The Omicron variant exhibited a higher transmission rate compared to other variants during the study period, particularly in the age group under 3 months. However the SARS-CoV-2 was

associated with a significant proportion of patients presenting mild symptoms without severity (38), who were discharged of the PED.

In this study, the prevalence of SARS-CoV-2 detection was higher compared to the beginning of the pandemic. In another study, between April and July 2020, the positivity rate for SARS-CoV-2 was 0,3% among 908 tested children, all of whom were asymptomatic (29,32). This increase could be attributed to the relaxing restrictions by the end of the lockdown, but also to the emergence of new variants such as Delta and Omicron (39,40). It was shown that ancestral SARS-CoV-2 replicated to significantly lower titers in the nasal epithelial cells of children compared to those of adults. This was associated with a heightened antiviral response to SARS-CoV-2 in the nasal epithelial cells of children, with mild symptoms. While this trend was the same for the Delta variant, it was much less pronounced in the case of Omicron (41). Furthermore, SARS-CoV-2 appeared to mimic the epidemiological and seasonal patterns observed in other human coronaviruses, it may well evolve into a seasonal virus in the future.

However, viruses gradually reemerged following the easing of lockdown measures (42). During the study period, we found fewer positive PCR tests for enveloped viruses such as RSV (only 34%) and influenza (only 2%) and more positive PCR tests for non-enveloped viruses such as rhinovirus, adenovirus and bocavirus. Those findings were also observed elsewhere (43-45).

The present study indicates persistence and changes in viral circulation patterns with pics of rhinovirus, other viruses detections and two RSV outbreaks in 2021, as shown in the Supplementary Figure 1. This highlights the dynamic nature

of respiratory virus epidemiology following the emergence of SARS-CoV-2. Patients under the age of three months with any sort of virus detected had less comorbidity and less viral co-detection. They were more frequently hospitalized due to their young age as usually recommended (45,47), and the presence of fever and feeding difficulties was more often than in older children, as usually observed. Hence, they had an increased need for hospitalization, ICU admission, respiratory support and enteral nutrition. Even if moderate to severe disease associated with SARS-CoV-2 infection was more frequent in this young population compared to older children (48,38), it was still a mild disease when compared to other respiratory viruses, as shown in the multivariable analysis (i.e., no association between SARS-CoV-2 infection and feeding difficulties, lower respiratory tract infection, longer respiratory support or longer length of stay).

Co-detection of multiple viruses was observed in a significant number of patients (14%), with a significant proportion of older children requiring increased respiratory support but not longer hospital stays compared to children with a single viral detection. There was no increase in ICU admission rates for young children with viral co-detection. In general, literature review did not show disease severity in case of respiratory virus coinfection (49,50). Only co-detection of viruses as well as viral and bacterial co-infections have been documented to result in an extended duration of hospitalization among children (10). Thus, the data presented here underscore the potentially severe impact of viral co-infections on child outcomes and highlight the importance of continuous surveillance of viral circulation in this vulnerable population (49,50).

The rate of antibiotic prescription was low in this population, and the proportion of patients without a suspected or documented bacterial infection

receiving antibiotics was very low (2.9%). In a previous multicentre study including children 1 month to 16 years old (mean age: 2.4 years), the proportion of antibiotic prescription in the PED in France was at 22% (51).^(ref) There is a potential of RT-PCR testing, including multiplex RT-PCR, in detecting viruses and aiding in avoiding antibiotics in pediatric patients presenting with fever and mild symptoms. By precisely identifying viral pathogens, PCR testing can help clinicians to differentiate between viral and bacterial aetiologies, guiding appropriate antibiotic management practices. However, the impact of Multiplex PCR to prevent the unnecessary use of antibiotics has not been proven yet (52–54). All 3 studies identified the time to obtain PCR results as a limit to reduce antibiotic use. One study identified a potential decrease in antibiotic use after patients were discharged from the PED. When clinicians obtained the result they could call patient to stop the antibiotic treatment (52).

Limits and strength

Our analysis included a substantial cohort of paediatric patients, allowing a comprehensive analyse of viral infections in this vulnerable population. The strengths of this study include the analysis of a large sample of infants presenting to the PED over a one-year period. Almost 90% of included children had both SARS-CoV-2 and other respiratory virus testing, which provided a comprehensive understanding of viral circulation in this population over a one-year period. Additionally, our study employed robust statistical methods to analyze and interpret the data, enhancing the reliability of our findings.

While our study provides valuable insights into respiratory viral infections in children, several limitations should be acknowledged. First, the retrospective nature

of the study may have introduced bias in data collection and analysis. However missing data were limited with the most important that concerned the multiplex RT-PCR, not performed in 10% of the included children.

Additionally, the study was conducted at a single centre, limiting the generalizability of our findings to other settings. Furthermore, reliance on electronic health records for data collection especially in other hospital records may have resulted in incomplete or inaccurate information.

Perspectives

Additional researches are necessary to fill remaining gaps in our comprehension of respiratory virus infections in children after the emergence of SARS-CoV-2. Prospective multicenter studies are required to validate our findings and provide more comprehensive insights into viral epidemiology and clinical outcomes. Moreover, longitudinal studies are needed to evaluate the long-term consequences of respiratory virus infections in this population, including potential sequel and developmental outcomes.

Furthermore, continuous surveillance efforts are essential to monitor changes in viral circulation and guide public health interventions aimed at diminishing the impact of respiratory infections in children.

6- Conclusion

This study underscores the burden of respiratory viruses in children less than 12 month of age and the clinical utility of multiplex RT-PCR testing in the systematic screening of children with fever, respiratory or digestive symptoms. By elucidating the spectrum of viral pathogens involved, multiplex PCR plays a pivotal role in

guiding clinical management. Despite the wide availability of multiplex PCR testing, its routine use in PEDs may vary. These findings shows the importance of considering multiplex PCR as a valuable tool in the diagnostic arsenal for pediatric respiratory infections. By providing rapid and accurate results, multiplex PCR testing could facilitate timely clinical decision-making, reduce unnecessary antibiotic prescription, and ultimately improve patient outcomes.

Future research should continue to explore the impact of multiplex PCR testing on patient outcomes, with the aim of further improving the care of paediatric patients with respiratory tract infections.

Discussion en Français

1) Principaux résultats de l'étude

a) Résumé des résultats

En recherchant un virus respiratoire chez les enfants de moins d'un an présentant des symptômes évocateurs, les tests PCR étaient positifs dans 86% des cas. Le taux de détection du SARS-CoV-2 était limité (10% des enfants) par rapport aux autres virus respiratoires (80%), mais a augmenté avec l'émergence de nouveaux variants comme Omicron. Cependant, malgré l'émergence de nouveaux variants, le SARS-CoV-2 a gardé un impact clinique limité dans cette population.

Par ailleurs, les enfants détectés positifs avec d'autres virus respiratoires étaient plus âgés (> 3 mois), étaient plus fréquemment gardés en collectivité, présentaient plus d'infections respiratoires basses et nécessitaient plus fréquemment un soutien respiratoire par rapport aux enfants détectés positifs au SARS-CoV-2.

Les enfants avec une co-détection virale étaient plus âgés et présentaient plus d'infections respiratoires basses par rapport aux patients avec une seule détection virale, sans impact sur la durée d'hospitalisation. Ce groupe semblait nécessiter davantage de support ventilatoire dans l'analyse univariable seulement.

b) Analyse des résultats

Ce travail montre la prévalence élevée de la détection virale chez les enfants de moins de douze mois se présentant aux urgences pédiatriques après l'émergence du SARS-CoV-2. Ce résultat de 86% des RT-PCR positives était supérieur à d'autres études réalisées à quelques mois d'intervalle avec un taux de positivité de 78% chez les moins de 12 mois (45).

Nous observons une proportion notable de positivité pour le SARS-CoV-2 (10 %). Le taux de détection du SARS-CoV-2 a augmenté avec l'émergence du variant Omicron, avec une occurrence plus élevée chez ceux de moins de 3 mois. Le variant Omicron présentait un taux de transmission plus élevé par rapport aux autres variants et était plus prévalent dans le groupe d'âge de moins de 3 mois. Indépendamment du variant du SARS-CoV-2, son impact clinique était limité dans cette population.

Plusieurs études reportaient des résultats similaires avec une détection virale plus importante depuis l'émergence du variant Omicron et une implication clinique de plus en plus modérée (55–58) . Comme ailleurs, le SARS-CoV-2 était, ici, associé à une proportion significative de patients non hospitalisés présentant des symptômes légers sans gravité (29,32, 38).

La prévalence de détection du SARS-CoV-2 est plus élevée par rapport au début de la pandémie. Comme ailleurs (59), une étude lilloise réalisée entre avril et juillet 2020 retrouvait un taux de positivité pour le SARS-CoV-2 de 0,3% parmi 908 enfants testés, tous asymptomatiques (29). L'augmentation constatée ici pourrait être attribuée à l'assouplissement des restrictions après la fin du confinement, ainsi qu'à l'émergence de nouveaux variants tels que delta et omicron (39,40). Il a été démontré que le SARS-CoV-2 sauvage (ancestral ?) se répliquait à des titres

significativement plus bas dans les cellules épithéliales nasales des enfants par rapport à celles des adultes. Cela était associé à une réponse antivirale accrue au SARS-CoV-2 dans les cellules épithéliales nasales des enfants, présentant des symptômes légers. Alors que cette tendance était la même pour le variant Delta, elle était beaucoup moins prononcée dans le cas de l'Omicron (41)..

Sur la fin du recueil, le SARS-CoV-2 semblait reproduire les schémas épidémiologiques saisonniers observés pour les autres coronavirus humains. D'autres études vont dans ce sens (17). Le SARS-CoV-2 pourrait bien évoluer en un virus saisonnier à l'avenir. Ceci est d'autant plus important à souligner que les coronavirus ont la même saisonnalité que la grippe et le VRS et que des épidémies avec les 3 virus pourraient entraîner une surcharge du système de santé.

Les virus sont progressivement réapparus après l'assouplissement des mesures barrière avec des changements dans les schémas de circulation virale, persistant après l'émergence du SARS-CoV-2 (43) et des pics de détection du rhinovirus, d'autres virus respiratoires, et deux épidémies d'infections à VRS en 2021, comme le montre la Figure supplémentaire 1. Cela souligne la nature dynamique de l'épidémiologie des virus respiratoires suite à l'émergence du SARS-CoV-2.

Plusieurs études ont documenté les importantes flambées d'infections respiratoires aiguës pédiatriques en post-Covid, causées par divers agents viraux habituels, avec la réémergence en premier lieu des virus non enveloppés, suivis par les virus enveloppés (45). Ces constatations ont été observées dans d'autres études (43). Une autre étude retrouvait des taux de virus respiratoires non-SARS-CoV-2 similaires avec un taux de détection du SARS-CoV-2 de 8% (44).

Les enfants âgés de moins de 3 mois avec un seul virus détecté présentaient moins de comorbidités, moins de co-détection virale. Ils étaient plus fréquemment hospitalisés en raison de leur jeune âge et de la présence de fièvre et de difficultés alimentaires plus souvent que chez les enfants plus âgés, comme le recommandent généralement les recommandations (46,47). Ils nécessitaient un besoin accru d'hospitalisation, d'admission en soins intensifs, de soutien respiratoire et de nutrition entérale. Bien que le SARS-CoV-2 soit détecté plus fréquemment que d'autres virus respiratoires dans cette population par rapport aux enfants de plus de 3 mois. Cependant, la présentation clinique chez les enfants détectés positifs au SARS-CoV-2 était principalement bénigne et limitée dans le temps (48).

Même si une maladie modérée à sévère associée à l'infection par SARS-CoV-2 était plus fréquente dans cette jeune population par rapport aux enfants de plus de 3 mois (38), il s'agissait toujours d'une maladie bénigne par rapport à d'autres virus respiratoires. C'est ce qu'a montré l'analyse multivariée : aucune association entre l'infection par SARS-CoV-2 et les difficultés alimentaires, l'infection des voies respiratoires inférieures, un soutien respiratoire plus long ou une durée de séjour plus longue.

La co-détection de plusieurs virus a été observée chez un nombre significatif de patients (14%), avec une proportion significative d'enfants plus âgés. Ce taux de co-détection variait dans d'autres études entre 13% et 25% (44, 45). Comme ailleurs, ceux-ci avaient plus d'infections respiratoires basses par rapport aux enfants avec une seule détection virale (63,64). Cependant cela n'augmentait pas le taux d'hospitalisation ou du temps de séjours hospitaliers, ni d'augmentation des taux d'admission en unité de soins intensifs. Dans les données de littérature il

n'était pas relevé non plus d'augmentation de morbi-mortalité dans le cas d'infection respiratoire avec une co-détection virale (49,50,63).

Une étude de 2023 mettait en évidence l'augmentation significative des co-détections virales depuis la période post-pandémique en comparaison à la période pré-pandémique (64), probablement par augmentation d'utilisation et amélioration des tests de détection.

Le taux de prescription d'antibiotiques était faible dans cette population, et la proportion de patients sans infection bactérienne suspectée ou documentée recevant des antibiotiques était très faible (2,9%). Bien que le résultat de la RT-PCR n'ait pas toujours été disponible au moment de la sortie des patients, il pourrait avoir contribué à réduire la proportion d'antibiotiques prescrits. Dans une étude européenne portant sur la prescription d'antibiotiques aux urgences pédiatriques chez des enfants fébriles âgés d'1 mois à 16 ans (moyenne : 2,4 ans), le taux de prescription en France était de 22% (51). Ce travail souligne le potentiel des tests PCR, notamment la PCR multiplex, pour identifier précisément les agents pathogènes viraux. Ces tests peuvent aider les cliniciens à différencier les étiologies virales et bactériennes, limitant ainsi la prescription antibiotique dans une population d'enfants fortement exposés. Nous n'avons pas identifié de différence statistique entre les patients avec un résultat PCR positif et les patients sans détection virale en termes de prescription d'antibiotique ($p=0,09$). Cependant cela n'était pas l'objectif initial de notre étude. L'impact de la PCR Multiplex pour diminuer l'utilisation abusive d'antibiotiques n'a pas été prouvé dans d'autres études (52–54). Trois études ont été réalisées à ce sujet et ont identifié le délai d'obtention des résultats de la PCR comme un facteur limitant pour diminuer l'utilisation d'antibiotique. Une étude a identifié une diminution potentielle de l'utilisation

d'antibiotiques après la sortie du patient des urgences pédiatriques. Le clinicien pouvant rappeler le patient et arrêter l'antibiothérapie après obtention des résultats de la PCR Multiplex (52).

2) Forces et limites de l'étude

Dans l'ensemble, ces résultats contribuent à une meilleure compréhension de l'épidémiologie chez les nourrissons de moins d'un an se présentant aux urgences pédiatriques après l'émergence du SARS-CoV-2. Cette étude inclue une cohorte importante, consécutive et complète de patients de moins d'un an, permettant une analyse précise des infections virales dans cette population vulnérable.

Les forces de cette étude était la grande taille de l'échantillon de nourrissons se présentant aux urgences pédiatriques sur une période d'un an. L'inclusion à la fois des données de dépistage du SARS-CoV-2 et d'autres virus respiratoires a permis une bonne compréhension de la circulation virale sur une année post-covid dans cette population. De plus, cette étude a utilisé des méthodes statistiques robustes pour analyser et interpréter les données, renforçant la fiabilité de nos résultats.

Cette étude comporte toutefois plusieurs limites. Premièrement, la nature rétrospective de l'étude pourrait avoir introduit un biais dans la collecte et l'analyse des données. Mais il y avait finalement peu de données manquantes. Dans la cohorte analysée, la plus importante concernait l'absence de dépistage par RT-PCR multiplex pour 10% des patients, ce qui pourrait avoir sous-alimenté nos analyses. De plus, l'étude a été menée dans un seul centre, limitant la généralisabilité de nos résultats. Enfin, la collecte de données dans les dossiers de

santé électroniques, en particulier dans les dossiers d'autres hôpitaux, pourrait avoir entraîné des informations incomplètes ou inexactes.

3) Perspectives

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour combler les lacunes restantes dans notre compréhension des infections virales respiratoires chez les enfants après l'émergence du SARS-CoV-2. Des études prospectives multicentriques sont nécessaires pour valider nos résultats et fournir des données plus complètes sur l'épidémiologie virale et les résultats cliniques. Des études longitudinales sont nécessaires pour évaluer les conséquences à long terme des infections virales respiratoires dans cette population, y compris les séquelles potentielles et les résultats développementaux. Poursuivre la surveillance continue est essentiel pour surveiller les changements dans la circulation virale et guider les interventions de santé publique visant à diminuer l'impact des infections respiratoires chez les enfants.

Conclusion

Cette étude souligne le poids des virus respiratoires chez les enfants et l'utilité clinique potentielle des tests PCR multiplex dans la prise en soin des enfants présentant de la fièvre, des symptômes respiratoires ou digestifs. Il est retrouvé une détection d'un agent viral respiratoire de façon très fréquente chez l'enfant de moins d'un an et un changement épidémiologique en période post-pandémie de SARS-CoV-2. Le taux de détection du SARS-CoV-2 était plus élevé sur cette période avec l'émergence du variant omicron, que sur la période initiale de la pandémie, mais n'a eu qu'un impact clinique modéré sur ces enfants. Les co-détections virales étaient importantes et semblaient augmenter le besoin de support respiratoire chez les enfants. Les pratiques de prescription d'antibiotiques étaient similaires indépendamment de la détection virale, suggérant une utilisation prudente des antibiotiques dans cette population.

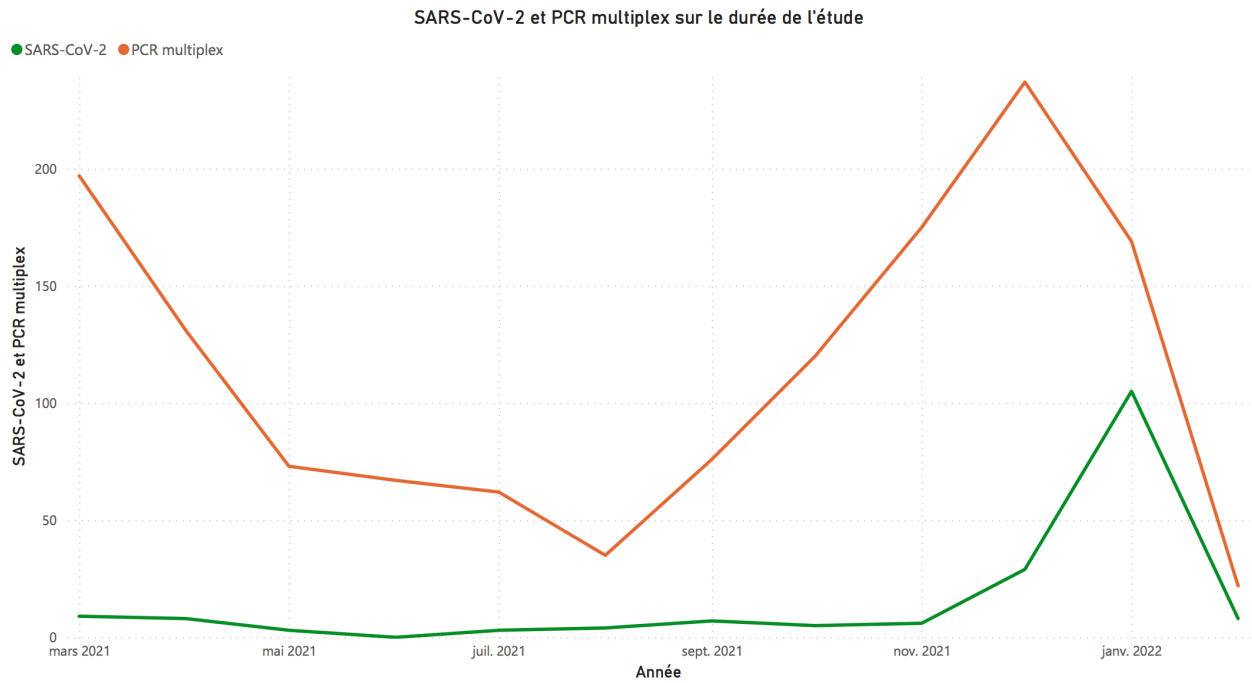
Malgré la disponibilité étendue des tests PCR multiplex, leur utilisation systématique dans les services d'urgences pédiatriques peut varier. Ces résultats ont mis en évidence le fardeau des infections respiratoires virales en particulier chez les enfants de plus de 3 mois. Ils soulignent l'importance de considérer la PCR multiplex comme un outil précieux dans l'arsenal diagnostique des infections respiratoires pédiatriques. En fournissant des résultats rapides et précis, les tests PCR multiplex pourraient faciliter une prise de décision clinique rapide, réduire la prescription inutile d'antibiotiques et finalement améliorer les résultats des patients.

Annexes

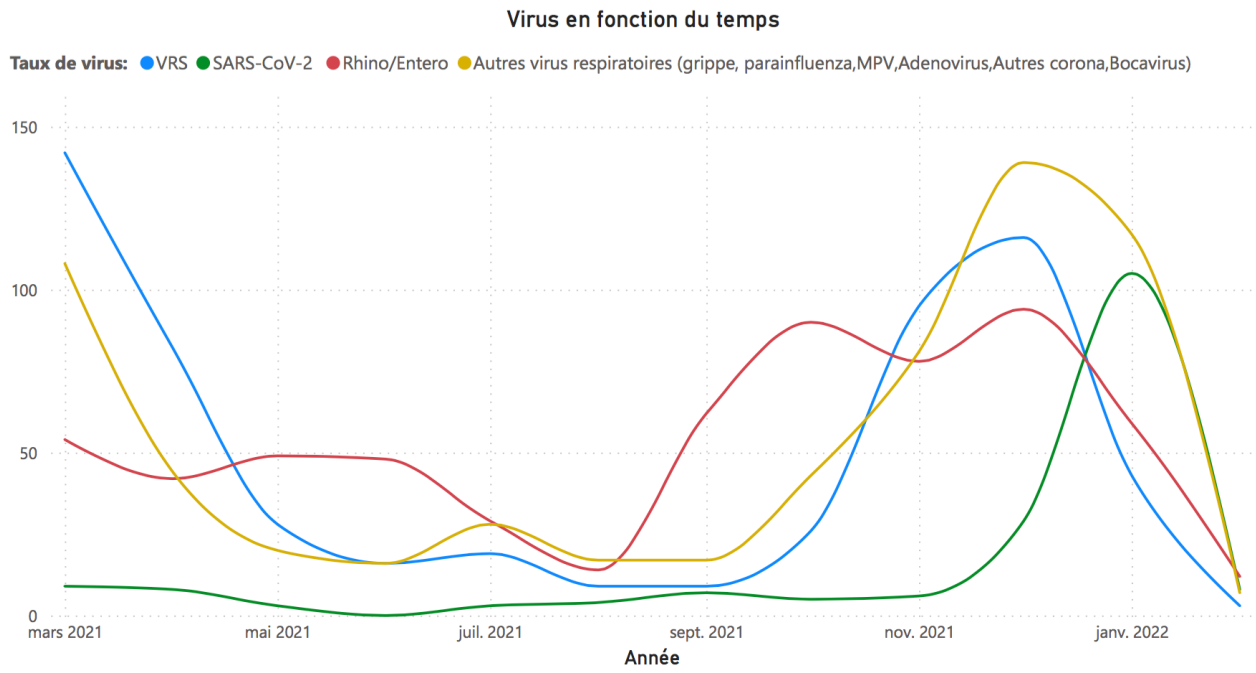
Supplementary Table 1: Comparison between patients with PCR Multiplex performed and non-performed

Variables	PCR Multiplex performed (n=1710)	No PCR Multiplex (n=196)	p
Median age in months (IQR)	4.50 [2.00; 7.80]	5.35 [2.58; 8.62]	0.02
0-3 months	608 (36)	56 (29)	0.05
3-6 months	439 (26)	50 (26)	0.96
6-12 months	663 (39)	90 (46)	0.05
Sex male, n (%)	956 (56)	114 (58)	0.55
Group childcare, n (%)	1508 (88)	169 (86)	0.42
1 Comorbidity, n (%)	598 (35)	72 (37)	0.62
Comorbidity > 1, n (%)	152 (8.9)	13 (6.6)	0.29
Prematurity, n (%)	138 (8.1)	9 (4.6)	0.08
Heart disease, n (%)	63 (3.7)	9 (4.6)	0.53
Respiratory disease, n (%)	278 (16)	35 (18)	0.57
Neurological disease, n (%)	37 (2.2)	1 (0.5)	0.17
Gastrological disease, n (%)	113 (6.6)	17 (8.7)	0.28
Other comorbidity	471 (28)	53 (27)	0.88
Previous medical advice	760 (44)	81 (41)	0.41
Symptoms, n (%)			
Fever, n (%)	1194 (70)	138 (70)	0.87
Isolated fever, n (%)	112 (6.5)	10 (5.1)	0.43
Vomiting, n (%)	384 (22)	48 (24)	0.52
Diarrhea, n (%)	275 (16)	53 (27)	<0.001
Feeding difficulties, n (%)	556 (33)	51 (26)	0.07
LRTI, n (%)	745 (44)	61 (31)	<0.001
URTI, n (%)	790 (46)	95 (48)	0.55
Other feature, n (%)	399 (23)	47 (24)	0.84
Covid +	167 (9.8)	20 (10)	0.85
Alpha	12 (0.7)	4 (2)	0.07
Delta	38 (2.2)	7 (3.6)	0.22
Omicron	90 (5.3)	7 (3.6)	0.31
Bacterial infection, n (%)	211 (12)	14 (7)	0.03

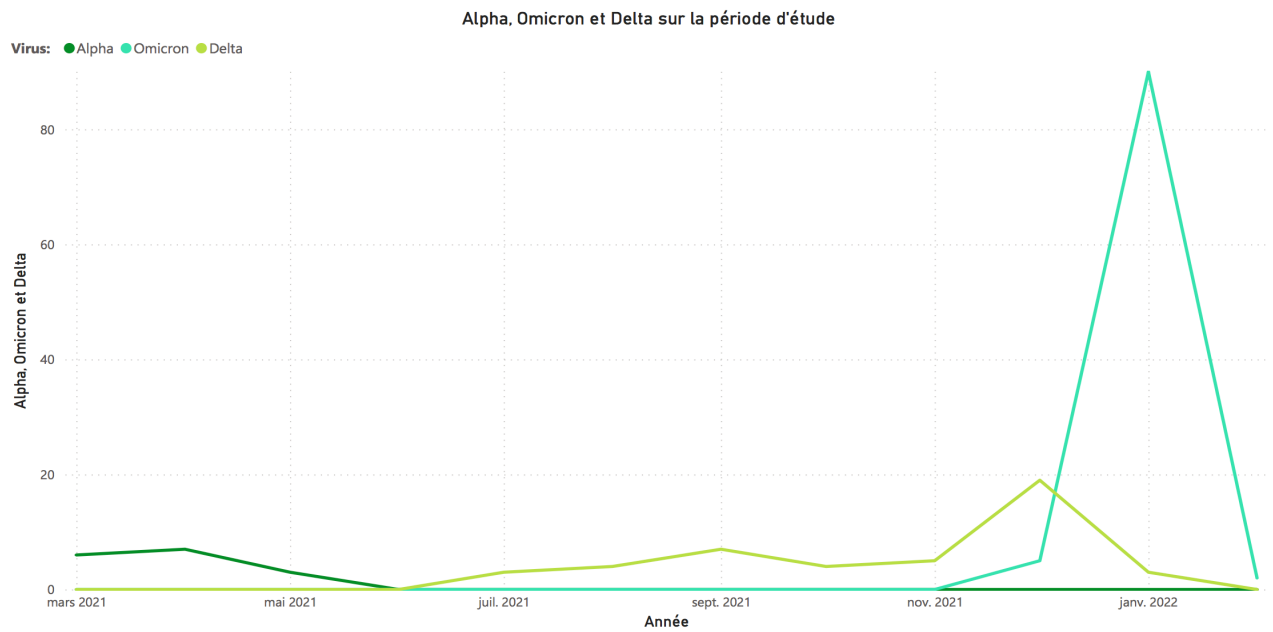
SUPPLEMENTARY FIGURES



Supplementary Figure 1: Evolution of PCR-SARS-CoV-2 and Multiplex PCR findings over study period



Supplementary Figure 2: Virus trend over study time



Supplementary Figure 3: Variant dynamics over study period: alpha, delta, omicron.

Liste des Tables

Table 1 : Characteristics of the study population (n=1906)	29
Table 2 : Management and outcome of the patients hospitalized (n=908).....	30
Table 3 : Description by age group.....	31
Table 4 : Multivariable analysis between patients with a viral co-detection and no viral codetection.....	34
Table 5 : Comparison between patients with SARS-CoV-2 detection and patients with another respiratory virus detected in univariate and multivariable analysis	35
Supplementary Table 1 : Comparison between patients with PCR Multiplex performed and non performed.....	51

Liste des Figures

Figure 1: Les virus respiratoires épidémiques. Etude épidémiologique des infections virale en cas de bronchiolite et d’asthme du nourrisson 2003-2004 Caen.	13
Figure 2: Passages et hospitalisations suite aux passages aux urgences pour bronchiolite en France métropolitaine, enfants de moins de 2 ans, 2018-2021. Santé Publique France. (20).	17
Figure 3: Study flow chart	28
Supplementary Figure 1: Evolution of PCR SARS-CoV-2 and Multiplex PCR findings over the study period.....	52
Supplementary Figure 2: Virus trend over study time.....	53
Supplementary Figure 3: Variant dynamics over study period: alpha, delta,omicron.....	54

Bibliographie

- 1- Couriel J. Assessment of the child with recurrent chest infections. *Br Med Bull.* 2002;61:115-32.
- 2- Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis.* janv 2002;2(1):25-32.
- 3- Uddin SMI, Englund JA, Kuypers JY, Chu HY, Steinhoff MC, Khatry SK, et al. Burden and Risk Factors for Coronavirus Infections in Infants in Rural Nepal. *Clin Infect Dis.* 15 nov 2018;67(10):1507-14.
- 4- Freymuth F, Vabret A, Dina J, Cuvillon-Nimal D, Lubin C, Vaudecrane A, et al. Les virus des bronchiolites aiguës. *Archives de Pédiatrie.* 1 août 2010;17(8):1192-201.
- 5- Ouafi M, Dubos F, Engelman I, Lazrek M, Guigon A, Bocket L, et al. Rapid syndromic testing for respiratory viral infections in children attending the emergency department during COVID-19 pandemic in Lille, France, 2021-2022. *J Clin Virol.* août 2022;153:105221.
- 6- De Conto F, Conversano F, Medici MC, Ferraglia F, Pinardi F, Arcangeletti MC, et al. Epidemiology of human respiratory viruses in children with acute respiratory tract infection in a 3-year hospital-based survey in Northern Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juill 2019;94(3):260-7.
- 7- Almeida T, Guimarães JT, Rebelo S. Epidemiological Changes in Respiratory Viral Infections in Children: The Influence of the COVID-19 Pandemic. *Viruses.* 5 sept 2023;15(9):1880.
- 8- Petat H, Gajdos V, Angoulvant F, Vidalain PO, Corbet S, Marguet C, et al. High Frequency of Viral Co-Detections in Acute Bronchiolitis. *Viruses.* 26 mai 2021;13(6):990.
- 9- Bronchiolite [Internet]. [cité 5 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite>
- 10- Paalanne N, Honkila M, Mattila S, Pokka T, Renko M, Tapiainen T. Duration of clinical symptoms in children with acute respiratory infection. *Acta Paediatr.* avr 2023;112(4):813-9.
- 11- Ramaekers K, Keyaerts E, Rector A, Borremans A, Beuselink K, Lagrou K, et al. Prevalence and seasonality of six respiratory viruses during five consecutive epidemic seasons in Belgium. *Journal of Clinical Virology.* 1 sept 2017;94:72-8.
- 12- Zhu G, Xu D, Zhang Y, Wang T, Zhang L, Gu W, et al. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections in children. *Virol J.* janv 2021;18(1):10.
- 13- Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med.* 24 févr 2003;163(4):487-94.
- 14- Price RHM, Graham C, Ramalingam S. Association between viral seasonality and meteorological factors. *Sci Rep.* 30 janv 2019;9:929.
- 15- Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol.* 29 sept 2020;7(1):83-101.
- 16- Carleton T, Meng KC. Causal empirical estimates suggest COVID-19 transmission rates are highly seasonal [Internet]. *medRxiv*; 2020 [cité 6 sept 2023]. p. 2020.03.26.20044420. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.26.20044420v1>

- 17- Lagacé-Wiens P, Bullard J, Cole R, Van Caesele P. Seasonality of coronaviruses and other respiratory viruses in Canada: Implications for COVID-19. *Can Commun Dis Rep.* 31 mars 2021;47(3):132-8.
- 18- Brouard J, Nimal D, Vabret A, Arion A, Bach N, Duhamel JF, et al. [Infant asthma: sole role of respiratory syncytial virus?]. *Arch Pediatr.* juin 2006;13(6):801-3.
- 19- Mandelia Y, Procop GW, Richter SS, Worley S, Liu W, Esper F. Dynamics and predisposition of respiratory viral co-infections in children and adults. *Clin Microbiol Infect.* avr 2021;27(4):631.e1-631.e6.
- 20- Bronchiolite : bilan de la surveillance hivernale 2020-2021 [Internet]. [cité 5 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/bronchiolite-bilan-de-la-surveillance-hivernale-2020-2021>
- 21- van Houten CB, Cohen A, Engelhard D, Hays JP, Karlsson R, Moore E, et al. Antibiotic misuse in respiratory tract infections in children and adults—a prospective, multicentre study (TAILORED Treatment). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(3):505-14.
- 22- Dou D, Revol R, Östbye H, Wang H, Daniels R. Influenza A Virus Cell Entry, Replication, Virion Assembly and Movement. *Front Immunol.* 20 juill 2018;9:1581.
- 23- 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.
- 24- Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, Brammer L, Sullivan S, Pineda RF, et al. Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* sept 2020;69(37):1305-9.
- 25- Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 5 sept 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>
- 26- Brüssow H. COVID-19 and children: medical impact and collateral damage. *Microbial Biotechnology.* avr 2022;15(4):1035-49.
- 27- Park YJ, Choe YJ, Park O, Park SY, Kim YM, Kim J, et al. Contact Tracing during Coronavirus Disease Outbreak, South Korea, 2020. *Emerg Infect Dis.* oct 2020;26(10):2465-8.
- 28- Paul LA, Daneman N, Schwartz KL, Science M, Brown KA, Whelan M, et al. Association of Age and Pediatric Household Transmission of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Pediatr.* nov 2021;175(11):1151-8.
- 29- Viart J, Engelmann I, Joannes F, Gras-Le Guen C, Haas H, Chinazzo M, et al. A very low prevalence of SARS-CoV-2 infection but a high prevalence of other respiratory virus infections in children admitted to paediatric emergency departments. *Acta Paediatr.* 2022;111(5):1034-8.
- 30- Kelvin AA, Halperin S. COVID-19 in children: the link in the transmission chain. *Lancet Infect Dis.* juin 2020;20(6):633-4.
- 31- Williams TC, Sinha I, Barr IG, Zambon M. Transmission of paediatric respiratory syncytial virus and influenza in the wake of the COVID-19 pandemic. *Euro Surveill.* juill 2021;26(29):2100186.
- 32- Latouche M, Ouafi M, Engelmann I, Becquart A, Alidjinou EK, Mitha A, et al. Frequency and burden of disease for SARS-CoV-2 and other viral respiratory tract infections in children under the age of 2 months. *Pediatr Pulmonol.* janv 2024;59(1):101-10.

- 33- Schuster Bruce C, Hoare C, Mukherjee A, Paul SP. Managing acute respiratory tract infections in children. *Br J Nurs.* 8 juin 2017;26(11):602-9.
- 34- Demont C, Petrica N, Bardoulat I, Duret S, Watier L, Chosidow A, et al. Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *BMC Infect Dis.* août 2021;21(1):730.
- 35- Brüssow H. COVID-19 and children: medical impact and collateral damage. *Microb Biotechnol.* avr 2022;15(4):1035-49.
- 36- Miyah Y, Benjelloun M, Lairini S, Lahrichi A. COVID-19 Impact on Public Health, Environment, Human Psychology, Global Socioeconomy, and Education. *The Scientific World Journal.* janv 2022;2022:e5578284.
- 37- Pulia MS, O'Brien TP, Hou PC, Schuman A, Sambursky R. Multi-tiered screening and diagnosis strategy for COVID-19: a model for sustainable testing capacity in response to pandemic. *Ann Med.* août 2020;52(5):207-14.
- 38- Benenson-Weinberg T, Gross I, Bamberger Z, Guzner N, Wolf D, Gordon O, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Infants Younger Than 90 Days Presenting to the Pediatric Emergency Department: Clinical Characteristics and Risk of Serious Bacterial Infection. *Pediatr Emerg Care.* déc 2023;39(12):929-33.
- 39- Chun JY, Jeong H, Kim Y. Age-Varying Susceptibility to the Delta Variant (B.1.617.2) of SARS-CoV-2. *JAMA Network Open.* 18 mars 2022;5(3):e223064.
- 40- Smith H, Mahon A, Moss A, Rao S. SARS-CoV-2 infection in children evaluated in an ambulatory setting during Delta and Omicron time periods. *J Med Virol.* janv 2023;95(1):e28318.
- 41- Zhu Y, Chew KY, Wu M, Karawita AC, McCallum G, Steele LE, et al. Ancestral SARS-CoV-2, but not Omicron, replicates less efficiently in primary pediatric nasal epithelial cells. *PLoS Biol.* août 2022;20(8):e3001728.
- 42- Leuzinger K, Gosert R, Sogaard KK, Naegele K, Bielicki J, Roloff T, et al. Epidemiology and precision of SARS-CoV-2 detection following lockdown and relaxation measures. *J Med Virol.* avr 2021;93(4):2374-84.
- 43- Principi N, Autore G, Ramundo G, Esposito S. Epidemiology of Respiratory Infections during the COVID-19 Pandemic. *Viruses.* 13 mai 2023;15(5):1160.
- 44- Riepl A, Straßmayr L, Voithl P, Ehlmaier P, Voithl JJM, Langer K, et al. The surge of RSV and other respiratory viruses among children during the second COVID-19 pandemic winter season. *Front Pediatr.* fév 2023;11:1112150.
- 45- Maglione M, Pascarella A, Botti C, Ricci G, Morelli F, Camelia F, et al. Changing Epidemiology of Acute Viral Respiratory Infections in Hospitalized Children: The Post-Lockdown Effect. *Children (Basel).* 17 août 2022;9(8):1242.
- 46- Tan CD, van der Walle EEPL, Vermont CL, von Both U, Carrol ED, Eleftheriou I, et al. Guideline adherence in febrile children below 3 months visiting European Emergency Departments: an observational multicenter study. *Eur J Pediatr.* déc 2022;181(12):4199-209.
- 47- Borensztajn DM, Hagedoorn NN, Carrol ED, von Both U, Dewez JE, Emonts M, et al. A NICE combination for predicting hospitalisation at the Emergency Department: a European multicentre observational study of febrile children. *Lancet Reg Health Eur.* sept 2021;8:100173.

- 48- Shen N, Wu YF, Chen YW, Fang XY, Zhou M, Wang WY, et al. Clinical characteristics of pediatric cases infected with the SARS-CoV-2 Omicron variant in a tertiary children's medical center in Shanghai, China. *World J Pediatr.* janv 2023;19(1):87-95.
- 49- Scotta MC, Chakr VCBG, de Moura A, Becker RG, de Souza APD, Jones MH, et al. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* juill 2016;80:45-56.
- 50- Asner SA, Rose W, Petrich A, Richardson S, Tran D. Is virus coinfection a predictor of severity in children with viral respiratory infections? *Clinical Microbiol Infect.* oct 2014;21.
- 51- Antibiotic prescription for febrile children in European emergency departments: a cross-sectional, observational study. van de Maat J, van de Voort E, Mintegi S, Gervais A, Nieboer D, Moll H, Oostenbrink R; Research in European Pediatric Emergency Medicine study group. *Lancet Infect Dis.* 2019 Apr;19(4):382-391.
- 52- Doan QH, Kissoon N, Dobson S, Whitehouse S, Cochrane D, Schmidt B, et al. A randomized, controlled trial of the impact of early and rapid diagnosis of viral infections in children brought to an emergency department with febrile respiratory tract illnesses. *J Pediatr.* 2009 jan;154(1):91-5.
- 53- Wishaupt JO, Russcher A, Smeets LC, Versteegh FGA, Hartwig NG. Clinical impact of RT-PCR for pediatric acute respiratory infections: a controlled clinical trial. *Pediatrics.* nov 2011;128(5):e1113-1120.
- 54- van de Pol AC, Wolfs TFW, Tacke CEA, Uiterwaal CSP, Forster J, van Loon AM, et al. Impact of PCR for respiratory viruses on antibiotic use: theory and practice. *Pediatr Pulmonol.* mai 2011;46(5):428-34.
- 55- Zheng Y, Zhang H, Weng Z, He H, Chen W, Zheng M, et al. Clinical characteristics and predictors of delayed discharge among children with SARS-CoV-2 Omicron variant infection. *Biomed Rep.* févr 2024;20(2):29.
- 56- Butt AA, Dargham SR, Loka S, Shaik RM, Chemaitelly H, Tang P, et al. Coronavirus Disease 2019 Disease Severity in Children Infected With the Omicron Variant. *Clin Infect Dis.* 24 août 2022;75(1):e361-7.
- 57- Singhal T. The Emergence of Omicron: Challenging Times Are Here Again! *Indian J Pediatr.* mai 2022;89(5):490-6.
- 58- Tian D, Sun Y, Xu H, Ye Q. The emergence and epidemic characteristics of the highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant. *J Med Virol.* juin 2022;94(6):2376-83.
- 59- Engels G, Sack J, Weissbrich B, Hartmann K, Knies K, Härtel C, et al. Very Low Incidence of SARS-CoV-2, Influenza and RSV but High Incidence of Rhino-, Adeno- and Endemic Coronaviruses in Children With Acute Respiratory Infection in Primary Care Pediatric Practices During the Second and Third Wave of the SARS-CoV-2 Pandemic. *Pediatr Infect Dis J.* avr 2022;41(4):e146-e148.
- 60- Serigstad S, Markussen DL, Ritz C, Ebbesen MH, Knoop ST, Kommedal Ø, et al. The changing spectrum of microbial aetiology of respiratory tract infections in hospitalized patients before and during the COVID-19 pandemic. *BMC Infectious Diseases.* 30 sept 2022;22(1):763.
- 61- Viñeta Paramo M, Ngo LPL, Abu-Raya B, Reicherz F, Xu RY, Bone JN, et al. Respiratory syncytial virus epidemiology and clinical severity before and during the COVID-19 pandemic in British Columbia, Canada: a retrospective observational study. *Lancet Reg Health Am.* sept 2023;25:100582.
- 62- Fillatre A, François C, Segard C, Duverlie G, Hecquet D, Pannier C, et al. Epidemiology and seasonality of acute respiratory infections in hospitalized children over four consecutive years (2012-2016). *J Clin Virol.* mai 2018;102:27-31.

- 63- Cebey-López M, Herberg J, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Martínón-Torres N, Salas A, et al. Does Viral Co-Infection Influence the Severity of Acute Respiratory Infection in Children? PLoS One. 2016;11(4):e0152481.
- 64- Maison N, Omony J, Rinderknecht S, Kolberg L, Meyer-Bühn M, von Mutius E, et al. Old foes following news ways?-Pandemic-related changes in the epidemiology of viral respiratory tract infections. Infection. févr 2024;52(1):209-18.

AUTEUR : ENJALRIC

Isabelle

Date de soutenance : 05/04/2024

Titre de la thèse : Taux de détection des virus respiratoires chez l'enfant de moins d'un an après l'émergence du SARS-CoV-2 aux urgences pédiatriques du CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille « 2024 »

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Médecine d'urgence

Mots-clés : Virus respiratoires ; enfants de moins de 1 an ; prévalence ; SARS-CoV-2

Résumé

Contexte : Le virus émergent du SARS-CoV-2 semble avoir modifié l'épidémiologie des virus respiratoires chez l'enfant. Les enfants de moins d'1 an sont les plus atteints par les infections respiratoires d'origine virale. Cependant les données de prévalence de ces infections chez les enfants de moins d'un an manquent depuis l'émergence de la COVID-19. L'objectif de cette étude était d'évaluer le taux de documentation d'un virus respiratoire chez l'enfant de moins d'1 an admis aux urgences pédiatriques, après l'émergence du SARS-CoV-2 et d'évaluer le poids de ces infections virales.

Matériels et Méthodes : Étude de cohorte rétrospective monocentrique, aux urgences pédiatriques du CHU de Lille de mars 2021 à février 2022. Tous les enfants < 12 mois se présentant avec de la fièvre, des symptômes respiratoires ou digestifs, ayant eu un prélèvement nasopharyngé à la recherche de virus respiratoires et du SARS-CoV-2 ont été inclus. Le taux d'enfants avec un test RT-PCR positif a été déterminé globalement et par groupes d'âge : < 3 mois, 3-6 mois, 6-12 mois. Les taux de co-détection virale et de prescription antibiotique ont été déterminés. Les caractéristiques cliniques des patients ont été analysées entre les enfants avec infection au SARS-CoV-2 ou à un autre virus respiratoire, et entre les enfants avec ou sans co-détection virale.

Résultats : 1906 patients ont été inclus (âge médian : 4,6 mois [2-8 mois] ; 56% de garçons). Au total, 908 patients ont été hospitalisés (47%). Parmi les 1710 enfants dépistés à l'aide de deux techniques RT-PCR, 1474 (86%) ont eu au moins un test positif : 167 (10%) pour le SARS-CoV-2, 1364 (76%) pour au moins un autre virus avec 57 avec les 2 tests positifs. Les virus les plus fréquemment identifiés étaient le rhinovirus (37%) et le VRS (34%). Les co-détections virales (SARS-CoV-2 exclus) ont été identifiées chez 456 enfants (27%). Le taux de prescription antibiotique était de 14% dans l'ensemble de la population, sans différence significative entre les enfants avec ou sans virus respiratoire détecté par RT-PCR (14% vs 18%, p=0,09).

Conclusion : Après la pandémie de SARS-CoV-2, la détection virale était fréquente chez les enfants < 12 mois, pouvant aider à réduire les prescriptions antibiotiques chez ces enfants. La détection du SARS-CoV-2 restait limitée comparée aux autres infections respiratoires dans cette population.

Composition du Jury :

Président : Pr Eric WIEL

Assesseurs : Dr Camille GUILLOT, Dr Marion LAGREE

Directeur de thèse : Pr François DUBOS