

## Infections nosocomiales à coronavirus humains chez le nouveau-né

A. Gagneur<sup>1</sup>, M.C. Legrand<sup>2</sup>, B. Picard<sup>2</sup>, R. Baron<sup>3</sup>, P.J. Talbot<sup>4</sup>, L. de Parscau<sup>1</sup>, J. Sizun<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Unité de réanimation pédiatrique, département de pédiatrie, CHU, 29609 Brest, France ; <sup>2</sup>unité de virologie, département de microbiologie, CHU, 29609 Brest, France ; <sup>3</sup>unité d'hygiène hospitalière, CHU, 29609 Brest, France ; <sup>4</sup>laboratoire de neuro-immunovirologie, INRS-institut Armand-Frappier, université du Québec, Laval, Québec, Canada

(Reçu le 29 janvier 2001 ; accepté le 10 septembre 2001)

### Résumé

Les coronavirus humains sont des virus enveloppés à ARN de la famille des *Coronaviridae* avec deux sérogroupes identifiés : 229-E et OC-43. Ces virus possèdent le plus grand ARN viral connu. Ce génome est un ARN simple brin positif associé à une protéine phosphorylée de la nucléocapside, la protéine N. L'enveloppe des coronavirus humains contient deux ou trois glycoprotéines membranaires : S ou *spike protein*, M ou protéine de membrane et HE ou hémagglutine-estérase. Le rôle pathogène de ces virus est mal connu en raison des difficultés diagnostiques. Cependant la mise au point de l'immunofluorescence avec anticorps monoclonaux et des techniques d'amplification génique permet de nouvelles recherches épidémiologiques. Les coronavirus peuvent survivre jusqu'à six jours en suspension et trois heures après séchage, ce qui suggère un rôle nosocomial potentiel. Deux études prospectives réalisées dans une unité de réanimation néonatale et pédiatrique ont révélé une relation significative entre l'existence de prélèvement nasopharyngés positifs et la survenue de symptômes respiratoires. Des prélèvements positifs chez le personnel suggèrent une contamination patient-personnel ou personnel-patient. En raison de leur survie possible sur les surfaces et de l'efficacité démontrée des agents désinfectants, des mesures universelles de prévention associant lavage des mains et désinfection des surfaces peuvent être proposées. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**infection nosocomiale / coronavirus / nouveau-né**

### Summary – Nosocomial infection by human coronaviruses in neonates.

*Human coronaviruses, with two known serogroups named 229-E and OC-43, are enveloped positive-stranded RNA viruses. The large RNA is surrounded by a nucleoprotein (protein N). The envelop contains 2 or 3 glycoproteins: spike protein (or protein S), matrix protein (or protein M) and a hemagglutinin (or protein HE). Their pathogen role remains unclear because their isolation is difficult. Reliable and rapid methods as immunofluorescence with monoclonal antibodies and reverse transcription-polymerase chain reaction allow new researches on epidemiology. Human coronaviruses can survive for as long as 6 days in suspension and 3 hours after drying on surfaces, suggesting that they could be a source of hospital-acquired infections. Two prospective studies conducted in a neonatal and paediatric intensive care unit demonstrated a significant association of coronavirus-positive naso-*

Travail financé en partie par la Société française de pédiatrie (bourse de DEA), le ministère de la santé (PHRC 97) et le CCLIN-Ouest. A. Gagneur est boursier de la Société française de pédiatrie.

\*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : jacques.sizun@chu-brest.fr (J. Sizun).

*pharyngeal samples with respiratory illness in hospitalised preterm neonates. Positive samples from staff suggested either a patient-to-staff or a staff-to-patient transmission. No cross-infection were observed from community-acquired respiratory-syncytial virus or influenza-infected children to neonates. Universal precautions with hand washing and surface disinfection could be proposed to prevent coronavirus transmission. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS*

**cross infection / infant, newborn / coronavirus**

Les infections nosocomiales représentent un problème important de santé publique en raison de leurs conséquences médicales et économiques. La fréquence des infections d'origine virale est habituellement évaluée à 5 % de l'ensemble des infections nosocomiales, avec un tropisme essentiellement pulmonaire et digestif. Dans les hôpitaux pédiatriques, ces infections virales respiratoires se rencontrent avec prédilection en période épidémique, avec une incidence pouvant atteindre 23 à 35 % des infections nosocomiales [1-3].

Les facteurs de risque de survenue d'une infection respiratoire virale sévère sont le jeune âge (inférieur à 3 mois), les antécédents de prématurité, l'existence d'une pathologie chronique respiratoire (dysplasie bronchopulmonaire par exemple) ou cardiaque ou d'un déficit immunitaire. Les nouveau-nés hospitalisés dans les unités de médecine néonatale présentent un ou plusieurs de ces facteurs de risque. Cependant, la fréquence, le type, et les conséquences des infections virales respiratoires survenant dans les unités de néonatalogie sont mal connus. Seules des descriptions ponctuelles d'épidémies sont disponibles dans la littérature [4, 5].

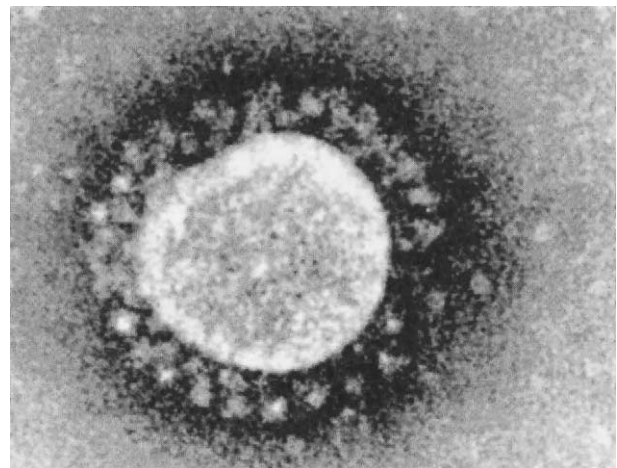
Les agents pathogènes les plus fréquemment incriminés sont le virus respiratoire syncytial (VRS), les virus *Influenza* et *Parainfluenza*, l'adénovirus et les rhinovirus [1]. Des recherches récentes évoquent également la responsabilité potentielle des coronavirus humains (HCoV) dans la survenue d'infections virales respiratoires chez le nouveau-né prématuré [6]. Le pouvoir pathogène réel des HCoV reste cependant mal connu.

## VIROLOGIE

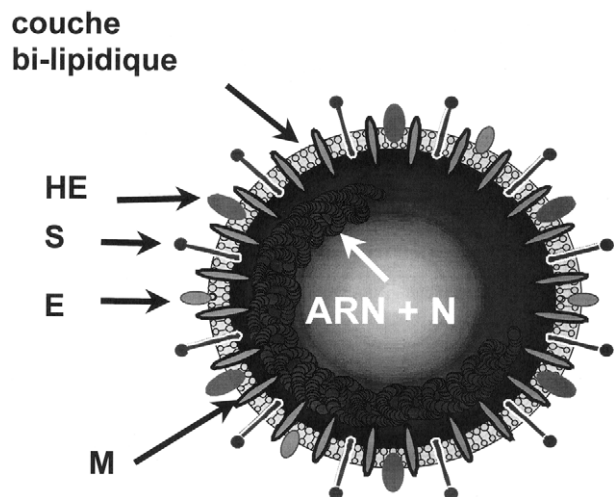
Isolés pour la première fois en 1965–1967 [7-9] chez des patients atteints de rhinite, les coronavirus humains sont des virus enveloppés à ARN de la famille des *Coronaviridae*, leur appartenance aux

*Coronaviridae* étant basée sur leur morphologie, l'organisation de leur génome (homologie des séquences nucléotidiques et propriétés des protéines structurales), et leur stratégie de réplication et de maturation. Il existe de nombreux coronavirus animaux bien connus en médecine vétérinaire (*bovine coronavirus*, *feline enteric coronavirus*, *mouse hepatitis virus*...) [10]. Seuls deux sérogroupes humains ont été identifiés : 229-E [8] et OC-43 [9].

Les HCoV ont un aspect arrondi de 100 à 160 nm de diamètre, avec en surface des péplomères d'une longueur de 20 nm en forme de massue correspondant à des glycoprotéines de surface (telle que la glycoprotéine S). Ces péplomères sont à l'origine de l'aspect caractéristique en couronne noté en microscopie électronique (figure 1). Les HCoV possèdent le plus grand ARN viral connu, d'une taille de 27 à 32 kb ; ce génome est un ARN simple brin positif associé à une protéine phosphorylée de la nucléocapside, la protéine N [10, 11]. Leur enveloppe contient



**Figure 1.** Aspect du coronavirus humain OC43 en microscopie électronique (cliché P.J. Talbot, INRS-Institut Armand-Frappier, Canada).

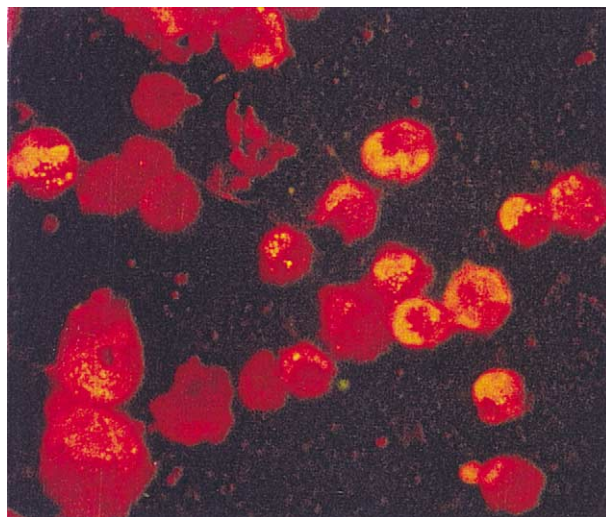


**Figure 2.** Structure des coronavirus. N : protéine de la nucléocapside. Glycoprotéines membranaires : S : *spike protein* ou protéine de surface ; M : protéine de membrane ; E : petite protéine d'enveloppe ; HE : hémagglutinine-estérase.

deux ou trois glycoprotéines membranaires (*figure 2*) : S, M et HE, cette dernière étant spécifique du séro groupe II (dont le HCoV OC-43). La protéine S ou *spike protein* est une protéine multifonctionnelle jouant un rôle complexe dans la pathogénie des infections à coronavirus : liaison à des récepteurs cellulaires spécifiques de la cellule hôte, fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cellulaire, induction de la production d'anticorps neutralisants. La protéine de membrane ou protéine M possède un domaine cytoplasmique qui interagirait avec la nucléocapside virale [12].

### MÉTHODES DIAGNOSTIQUES

Si certaines souches de HCoV sélectionnées en laboratoire peuvent être cultivées sur des lignées cellulaires spécifiques (*human embryonic lung fibroblast* L132, *human rectal tumor* HRT-18), en revanche la culture n'est pas possible sur les lignées cellulaires utilisées en routine pour le diagnostic des infections respiratoires virales [10]. Les techniques sérologiques, principalement basées sur l'Elisa, ont été utilisées dans des études pédiatriques déjà anciennes [13]. Cependant, ces méthodes manquent de sensibilité et sont peu utiles pour le diagnostic d'infections respiratoires car nécessitant deux prélèvements sanguins successifs.



**Figure 3.** HCoV 229-E en immunofluorescence après culture sur lignées L132 ( $\times 250$ ). Cliché M.C. Legrand, virologie, Brest.

L'immunofluorescence est la méthode de référence pour le diagnostic des infections virales respiratoires en raison de sa simplicité, de sa rapidité et de son coût. Mettant en évidence les particules virales dans la cellule du tractus respiratoire, elle permet de s'assurer de la réalité de l'infection. Le seul anticorps monoclonal commercialisé (Argène, France) ne reconnaît que le groupe sérologique 229-E et n'est plus actuellement disponible. Sa sensibilité n'est pas précisée par le fabricant. La sensibilité et la spécificité de deux anticorps monoclonaux (5-11H6 pour 229-E et 1-10C1 pour OC-43) produits par hybridome au Centre de recherche INRS-Armand-Frappier (Laval, Québec) ont été testées sur un modèle expérimental d'infection cellulaire. Ils reconnaissent la protéine S de chaque séro groupe considéré, et permettent la détection du virus en culture cellulaire pour une multiplicité d'infection (MOI) de  $10^{-2}$  soit un titre infectieux en culture cellulaire (TCID<sub>50</sub>/mL) de  $10^{-4,25}$  pour 229-E et  $10^{-2}$  pour OC-43 (*figure 3*). Chacun de ces deux anticorps monoclonaux est spécifique du séro groupe considéré et ne présente pas de faux positif pour les virus *influenza*, VRS et adénovirus [14].

La microscopie électronique a été utilisée essentiellement pour l'étude des particules coronaviriformes (*coronavirus-like particles*) dans les prélèvements digestifs. De réalisation délicate, elle ne peut

être utilisée en routine pour l'analyse de prélèvements d'origine respiratoire.

Les techniques de biologie moléculaire apparaissent prometteuses pour l'étude des agents pathogènes difficiles à mettre en évidence par les techniques usuelles tant en recherche fondamentale [15] que clinique [16]. L'amplification de l'ARN par les techniques de RT-PCR permet ainsi la détection du génome viral en culture cellulaire pour une multiplicité d'infection (MOI) de  $10^{-4}$  soit un titre infectieux en culture cellulaire (TCID<sub>50</sub>/mL) de 1,75 pour 229-E et 1,5 pour OC-43 (log PFU/mL = 2,3 pour HCoV 229-E et 1,34 pour OC-43) avec une bonne spécificité de groupe [14].

Il reste que la mise en évidence de matériel génomique viral dans un prélèvement de sécrétions respiratoires pose le difficile problème d'un lien de causalité avec des signes d'infection pulmonaire [16].

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La majorité des études épidémiologiques concernant les HCoV sont basées sur la sérologie, et montrent la présence d'anticorps spécifique chez près de 100 % des adultes de plus de 30 ans, la prévalence variant cependant selon les pays et les techniques sérologiques utilisées [17, 18]. Dans une étude de bassin de population réalisée en 1968–1969, Monto et al. rapportent une incidence d'infection récente de 29 % chez l'enfant âgé de moins de quatre ans, incidence diminuant progressivement avec l'âge (22 % chez l'adulte) [19]. Les infections à HCoV surviennent essentiellement pendant l'hiver et le printemps, avec des variations de sérotypes suivant les années ce qui justifie la réalisation d'études longitudinales pluriannuelles. Les techniques sérologiques manquant de sensibilité, il est probable que la prévalence des infections à HCoV est sous-estimée [20]. L'absence de réactifs commerciaux ne fait qu'amplifier cette situation.

### POUVOIR PATHOGÈNE CHEZ L'ENFANT

Le pouvoir pathogène réel des HCoV est mal connu en raison des difficultés diagnostiques. D'autre part, la majorité des études publiées présentent des biais de recrutement importants. L'évaluation du rôle pathogène d'un agent infectieux repose sur des étu-

des en cohorte ou des comparaisons avec des groupes témoins [21]. Dans une évaluation systématique de la littérature réalisée en 1999 selon la méthodologie préconisée par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), aucune étude pédiatrique publiée entre 1966 et 1999 ne présentait un niveau de preuve de grade III [22]. Aucune de ces études ne permet d'affirmer la responsabilité des HCoV dans les pathologies observées, soit du fait de limites méthodologiques (études rétrospectives, absence de groupe témoins), soit par manque de puissance. Enfin la fréquence potentielle des coinfections virales rend difficile l'établissement du lien entre un agent pathogène et la survenue d'une maladie [23].

Le tropisme des HCoV est essentiellement respiratoire. Leur rôle dans la survenue d'une rhinite a été évoqué par leur mise en évidence dans les sécrétions nasales de sujets malades [5] et confirmé expérimentalement par inoculation intranasale chez des volontaires sains [20]. En revanche, leur responsabilité dans la survenue d'une infection respiratoire basse est moins bien documentée, les résultats des différentes études publiées étant contradictoires. Dans une étude réalisée par immunofluorescence dans la région lyonnaise pendant l'hiver 1994–1995, Lina et al. ont mis en évidence une prévalence des infections communautaires à HCoV de 18,4 % chez les sujets consultant pour syndrome grippal ; la prévalence chez des sujets témoins asymptomatique n'a cependant pas été précisée [24]. Le rôle déclenchant des infections respiratoires à HCoV dans la survenue d'une crise d'asthme ou d'une bronchite avec *wheezing* est diversement évalué selon les conditions d'inclusion (âge, type de recrutement, antécédents des patients) et les techniques virologiques utilisées [25–27]. Le taux élevé de co-infections (20 % dans l'étude de Freymuth et al.) [26] ne permet pas de conclure de façon certaine à la responsabilité des HCoV. Le mécanisme d'atteinte respiratoire pourrait être, non pas une infection directe de l'arbre bronchique, mais une réaction en cascade impliquant les médiateurs de l'inflammation (cytokines...) comme cela a été évoqué pour le rhinovirus [28]. Une étude a mis en évidence des HCoV par PCR sur produit de paracentèse chez des enfants atteints d'otite moyenne aiguë [29] ; aucune population témoin n'était cependant décrite.

Le tropisme digestif des HCoV a été essentiellement exploré par microscopie électronique, permet

tant la mise en évidence des particules virales *Corona-like*. Une étude a démontré l'isolement d'un coronavirus entérique [30]. Le lien entre gastroentérite de l'enfant et HCoV est contesté, en raison de la fréquence importante des prélèvements positifs dans la population saine [31]. Des observations isolées de pancréatite et de péricardites ont également été rapportées [32]. La relation entre entérocolite du nouveau-né et HCoV est analysée plus loin.

Les coronavirus présenteraient également un tropisme neurologique évoqué par des résultats de recherche clinique (mise en évidence de matériel génomique viral dans le cerveau de patient atteint de sclérose en plaque) et expérimentale (infectabilité de lignées cellulaires cérébrales humaines par les HCoV) [33-35]. Aucune donnée n'est cependant disponible chez l'enfant à l'exception d'observations isolées de méningite et de radiculite [32].

### MODE DE TRANSMISSION ET PORTE D'ENTRÉE

Les virus à tropisme respiratoire sont classiquement transmis selon trois mécanismes parfois associés : aérosols de particules aériennes de diamètre inférieur à 5  $\mu$  pouvant diffuser à distance (virus influenza), aérosols de particules aériennes de plus grande taille dont la transmission nécessite un contact étroit (VRS), transmission directe par les mains ou par l'intermédiaire de surfaces [36]. Ijaz et al ont démontré la possibilité d'une survie des HCoV 229-E en aérosol pendant 86 heures sous certaines conditions d'hygrométrie et de température [37]. Expérimentalement, les HCoV 229-E et OC-43 en suspension peuvent survivre à température ambiante jusqu'à 6 jours, avec une demi-vie de 5 jours dans le tampon PBS et deux à trois jours dans un milieu de culture. La survie après séchage sur une surface (compresse, gant chirurgical ou aluminium) est plus courte mais la contagiosité du 229-E est détectable pendant une période de 3 heures [38]. La survie possible des HCoV en aérosol et en suspension plaide en faveur de la possibilité de transmission par particules aériennes et/ou par voie manuportée.

La porte d'entrée des HCoV dans l'organisme est nasale [20]. Leur contamination par voie conjonctivale, démontrée pour le VRS, n'a pas été documentée.

## LES CORONAVIRUS, AGENTS D'INFECTIONS NOSOCOMIALES ?

### Travaux personnels

#### *Observations d'apnées sévères du prématuré associées à une colonisation nasale par HCoV*

En 1991, nous avons rapporté quatre cas d'infections respiratoires à HCoV chez des nouveau-nés prématurés hospitalisés en unité de réanimation pédiatrique polyvalente [39]. Ces enfants présentaient des épisodes d'apnées sévères, de survenue brutale, résistant aux méthylxanthines, associés à des bradycardies, sans cause neurologique, digestive, ou cardiaque. Une ventilation assistée a été nécessaire dans deux cas. L'évolution a été spontanément favorable sous dix jours. Les prélèvements bactériologiques étaient négatifs. L'analyse des sécrétions nasopharyngées par immunofluorescence était négative pour l'adénovirus, le VRS et les virus *Influenza* et *Parainfluenza*, mais positive pour le HCoV 229-E (anticorps monoclonal Biosoft, Clonatec).

#### *Étude prospective chez les nouveau-nés en unité de réanimation*

Ceci nous a conduit à réaliser une étude prospective dans la même unité de réanimation sur une période de 18 mois comprenant deux hivers [40], chez les nouveau-nés d'âge gestationnel inférieur ou égal à 32 semaines et admis dans l'unité avant l'âge de trois jours. Un prélèvement nasal était fait par aspiration à l'admission puis de façon hebdomadaire. Les prélèvements étaient analysés par immunofluorescence indirecte avec une série d'anticorps monoclonaux (Clonatec, France) spécifiques des virus influenza A et B, *Parainfluenza* 1, 2 et 3, adénovirus, VRS et HCoV 229-E. Quarante enfants ont été inclus. Treize prélèvements se sont révélés positifs chez dix nouveau-nés : dix pour le HCoV 229-E, 2 pour le virus *Influenza* type A et un pour l'adénovirus. Aucun prélèvement n'était positif à l'admission. Tous les enfants infectés par le HCoV 229-E étaient symptomatiques à la date d'infection, avec une symptomatologie dominée par les apnées, les bradycardies et une distension abdominale. Le nombre de jours d'hospitalisation avec apnées, avec bradycardie, et avec oxygène, était plus important chez les enfants infectés par HCoV comparés aux enfants non infectés, sans que toutefois la différence soit statistique

ment significative, peut être en raison de la petite taille des groupes ou de la dispersion des valeurs.

### **Étude de l'incidence des infections nosocomiales et communautaires à HCoV en unité de réanimation**

L'infection nosocomiale symptomatique par HCoV semblait donc possible et non exceptionnelle. Cependant plusieurs points restaient à explorer :

- ces résultats pouvaient-ils être confirmés par l'utilisation d'autres techniques diagnostiques notamment de PCR ?

- Ces virus étaient-ils introduits dans l'unité de réanimation polyvalente par les personnels soignants ou par les nourrissons ou les enfants hospitalisés ?

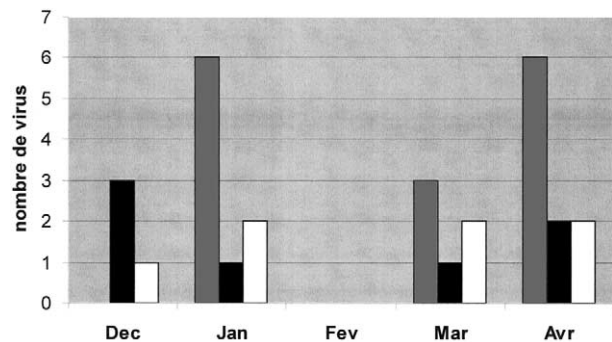
- L'épidémiologie était-elle variable en fonction des années ? Pour répondre à ces questions, nous avons entrepris à partir de novembre 1997 une nouvelle étude prospective. L'objectif était de déterminer l'incidence des infections nosocomiales et communautaires à HCoV chez les nouveau-nés (définis par un âge inférieur ou égal à 28 jours) et les enfants (âge > 28 jours) hospitalisés dans l'unité de réanimation, ainsi que la prévalence des infections respiratoires chez le personnel soignant. Tous les patients hospitalisés dans l'unité pendant l'hiver 1997–1998 (décembre 1997 à avril 1998) ont été inclus. Les prélèvements nasals faits à l'admission et de façon hebdomadaire ont été analysés par culture virale et immunofluorescence indirecte. Les cultures virales ont été réalisées sur lignées cellulaires MDCK, HEp-2 et MRC5, avec lecture de j2 à j10 suivant les lignées par immunofluorescence ou par recherche d'effet cytopathique. L'immunofluorescence a été réalisée avec les anticorps monoclonaux spécifiques pour les virus VRS, virus *Influenza* type A et B, *Parainfluenza* type 1, 2 et 3, et adénovirus (Argène, France), et avec des anticorps commerciaux (Argène, France) et les anticorps 5-11H6 pour 229-E et 1-10C1 pour OC-43 du Centre de recherche INRS-Armand-Frappier (Laval, Québec, Canada pour les HCoV) [14]. Une infection communautaire était définie par un prélèvement positif à l'admission, et une infection nosocomiale par un prélèvement négatif à l'admission et positif ultérieurement. Des prélèvements nasals ont été réalisés chez le personnel médical et infirmier un jour par mois (point de prévalence) et analysés de façon anonyme.

Durant le premier hiver, 120 patients ont été inclus : 64 nouveau-nés et 56 enfants (âge moyen : 3,8 ans ; *sex-ratio* M/F : 1,6). Chez les 56 enfants, aucun cas d'infection virale nosocomiale n'a été mis en évidence. Par contre 15 prélèvements chez 13 enfants (deux coinfections) étaient positifs à l'admission, témoin d'une infection communautaire (incidence : 23 %) : sept VRS, cinq *Influenza*, et trois adénovirus (figure 4). Chez les nouveau-nés, sept prélèvements ont été positifs durant l'hospitalisation, tous pour le HCoV (incidence des infections nosocomiales à HCoV chez les nouveau-nés : 11 %). Les nouveau-nés étaient tous symptomatiques au moment de l'infection (bradycardies, apnées ou augmentation des besoins en oxygène). Les facteurs de risque d'infection virale nosocomiale, en analyse univariée, étaient les durées d'hospitalisation, de traitement antibiotique, et de nutrition parentérale (tableau I).

Chez le personnel, cinq points de prévalence ont été réalisés, incluant 19 à 24 soignants selon les mois. Un ou deux prélèvements ont été positifs à HCoV chaque mois, sauf le dernier mois de l'étude avec un prélèvement positif à *Influenza* également [41].

Les conclusions de l'analyse des premiers mois de cette étude sont les suivantes :

- les infections respiratoires d'origine communautaire sont fréquentes chez les enfants hospitalisés en unité de réanimation, quel que soit le motif d'hospi



**Figure 4.** Répartition mensuelle du nombre de virus détectés chez les nouveau-nés (infections nosocomiales à HCoV : colonnes noires), chez les enfants (infections communautaires à VRS, influenza et adénovirus : colonnes grises), et chez le personnel (infections à HCoV sauf le mois d'avril avec une infection grippale et une infection à HCoV : colonnes blanches). Il n'est pas trouvé de transmission croisée entre les infections communautaires chez les enfants et les infections nosocomiales chez les nouveau-nés. Par contre, à l'exception du mois de février (fév), des infections à HCoV sont détectées chez le personnel et les nouveau-nés en décembre (déc), janvier (jan), mars (mar), et avril (avr).

**Tableau I.** Facteurs de risque d'IRVN à HCoV chez les nouveau-nés.

	HCoV+ (n = 7)	HCoV- (n = 57)	p
Age gestationnel (SA)	32,8 ± 6,1	33,9 ± 4,2	ns
Poids de naissance (g)	1895 ± 1320	2164 ± 920	ns
Durée de ventilation (j)	9,1 ± 7,9	4,9 ± 10,2	0,052
Durée d'oxygénation (j)	14 ± 13,4	7 ± 15,9	ns
Durée de cathéter central (j)	23,8 ± 23,8	9,1 ± 15,7	< 0,01
Durée de nutrition parentérale (j)	26 ± 24,6	11,5 ± 17,5	< 0,01
Durée d'antibiothérapie (j)	17,9 ± 15,7	5,1 ± 6,5	< 0,001
Durée d'hospitalisation (j)	27,1 ± 24,4	12,8 ± 17,8	< 0,01

ns : non significatif ; SA : semaines d'aménorrhée.

talisation [42]. Cependant, les virus incriminés, en particulier le VRS, ne paraissent pas transmis aux nouveau-nés hospitalisés dans la même unité ;  
 – les infections des voies aériennes respiratoires par HCoV semblent fréquentes et sont généralement asymptomatiques chez le personnel soignant.

### La réalité des infections nosocomiales par ces HCoV semble confirmée

Les prélèvements réalisés pendant les hivers 1998 et 1999 sont en cours d'analyse, notamment par de nouvelles techniques de RT-PCR. Ceci permettra également de mieux appréhender les variations épidémiologiques inter annuelles.

### Données de la littérature

La responsabilité des HCoV dans la survenue d'infections nosocomiales digestives ou respiratoires chez l'enfant ou l'adulte a été rapportée par d'autres auteurs. Chez le nouveau-né, des particules virales coronaviriformes ont été mises en évidence par microscopie électronique chez des enfants présentant des diarrhées aiguës ainsi que chez des nouveau-nés à terme atteint d'entérocolite ulcéronécrosante [43]. Vabret et al. ont trouvé 17 prélèvements positifs à HCoV 229-E dans l'analyse par immunofluorescence de 107 échantillons de lavages bronchoalvéolaires réalisés chez des sujets immunodéprimés ; l'utilisation de techniques d'amplification génique leur a ensuite permis de détecter la positivité de 7 prélèvements supplémentaires [44]. Dans une étude prospective concernant des personnes âgées fréquentant un hôpital de jour, le HCoV 229-E apparaît comme un agent nosocomial non négligeable, responsable de 8 % des infections respiratoires [45].

### PRÉVENTION

La connaissance de l'épidémiologie et des voies de transmission permettent de définir des mesures de préventions des infections nosocomiales. La prévention de la transmission des HCoV est identique à celle des VRS dans les services de néonatalogie [46, 47]. En raison de leur survie prolongée possible sur différentes surfaces et de l'efficacité des agents antiseptiques habituels (alcool, eau de javel domestique, polyvidone iodée) [38], les mesures habituelles de prévention peuvent être proposées : lavage des mains et désinfection des surfaces. L'éviction du personnel soignant atteint d'affection aiguë du tractus respiratoire paraît difficile à mettre en œuvre et d'efficacité limitée en raison de la fréquence des porteurs sains. Le regroupement géographique des enfants atteints en « cohorte » n'a pas été validé.

### CONCLUSION

Les données fondamentales disponibles et les données épidémiologiques suggèrent que les HCoV sont à l'origine d'infections nosocomiales respiratoires dans les services de néonatalogie. L'utilisation en diagnostic de routine de l'immunofluorescence avec anticorps monoclonaux spécifiques en cas de symptomatologie évocatrice (apnée, bradycardie) pourrait permettre de conforter cette hypothèse.

Cependant de nombreux aspects restent mal connus et justifient la réalisation de nouvelles études prospectives. Ces travaux à venir, de préférence multicentriques et pluriannuels, pourront préciser la prévalence et les conséquences à long terme en particulier sur la fonction pulmonaire. Le tropisme digestif, en particulier le lien avec l'entérocolite, méritera également d'être étudié.

## RÉFÉRENCES

- 1 Turner RB. Nosocomial viral respiratory infections in pediatric patients. In : Mayhall CG, Ed. Hospital epidemiology and infection control. Baltimore : Williams and Wilkins ; 1996. p. 485-93.
- 2 Lee Ford-Jones E, Mindorff CM, Langley JM, Allen U, Navas L, Patrick ML, et al. Epidemiologic study of 4 684 hospital-acquired infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1989 ; 8 : 668-75.
- 3 Lee Ford-Jones E. The special problems of nosocomial infection in the pediatric patient. In : Wenzel RP, Ed. Prevention and control of nosocomial infections. Baltimore : Williams and Wilkins ; 1993. p. 812-96.
- 4 Moisiuk SE, Robson D, Klass L, Kliever G, Wasyluk W, Davi M, et al. Outbreak of *Parainfluenza* virus type 3 in an intermediate care neonatal nursery. *Pediatr Infect Dis J* 1998 ; 17 : 49-53.
- 5 Valenti WM, Clarke TA, Hall CB, Menegus MA, Shapiro DL. Concurrent outbreaks of rhinovirus and respiratory syncytial virus in an intensive care nursery : epidemiology and associated risk factors. *J Pediatr* 1982 ; 100 : 722-6.
- 6 Gagneur A, Legrand MC, Talbot PJ, Sizun J. Nosocomial viral respiratory tract infections in a NPICU. *Pediatr Crit Care Med* 2000 ; 17 : 16.
- 7 Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J* 1965 ; 1 : 1467-70.
- 8 Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966 ; 121 : 190-3.
- 9 McIntosh K, Becker WB, Chanock RM. Growth in suckling mouse brain of "IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967 ; 58 : 2268-73.
- 10 Holmes KV, Lai MMC. Coronaviruses. In : Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Eds. *Fields Virology*. Philadelphia : Lippincott-Raven ; 1996. p. 1075-93.
- 11 Enjuanes L, Brian DA, Cavanagh D, Holmes KV, Lai MC, Talbot PJ, et al. Coronaviridae. In : Murphy FA, Fauquet CM, Bishop DHL, Ghabrial SA, Jarvis AW, Martelli G, et al., Eds. *Virus taxonomy, Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. New York : Academic Press ; 1999. p. 835-49.
- 12 Lai MMC, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Vir Res* 1997 ; 48 : 1-100.
- 13 McNaughton MR, Flowers D, Isaacs D. Diagnosis of human coronavirus infections in children using enzyme-linked immunosorbent assay. *J Med Virol* 1983 ; 11 : 319-25.
- 14 Sizun J, Arbour N, Talbot PJ. Detection of human coronaviruses by fluorescent monoclonal antibody staining and reverse transcription-PCR in cell cultures. *J Virol Methods* 1998 ; 72 : 145-52.
- 15 Stewart JN, Mounir S, Talbot JP. Detection of coronaviruses by the polymerase chain reaction. In : Becker Y, Daraï G, Eds. *Diagnosis of human viruses by polymerase chain reaction technology*. New York : Springer Verlag ; 1995. p. 316-27.
- 16 Ieven M, Goossens H. Relevance of nucleic acid amplification techniques for diagnosis of respiratory tract infections in the clinical laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1997 ; 2 : 242-56.
- 17 Dick EC, Inhorn SL. Coronaviruses. In : Feigin RP, Cherry JD, Eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia : WB Saunders Company ; 1992. p. 1498-506.
- 18 Myint SH. Human coronaviruses. A brief review. *Rev Med Virol* 1994 ; 4 : 35-46.
- 19 Monto AS, Lim SK. The tecumseh study of respiratory illness. VI. Frequency of and relationship between outbreaks of coronavirus infections. *J Infect Dis* 1974 ; 129 : 271.
- 20 Myint SH. Human coronavirus infections. In : Siddell SG, Ed. *The Coronaviridae*. New York : Plenum Press ; 1995. p. 389-401.
- 21 Mortimer EA Jr, Fox JP. Epidemiology of infectious disease. In : Feigin RP, Cherry JD, Eds. *Textbook of pediatric infectious disease*. Philadelphia : WB Saunders Company ; 1992. p. 67-90.
- 22 Vernotte E, Gagneur A, Salmon J, Legrand MC, Sizun J, Parscau L de. Rôle pathogène des coronavirus humains chez l'enfant. Analyse systématique de la littérature. *Arch Pédiatr* 1999 ; 6 (Suppl 2) : 533.
- 23 Brouard J, Freymuth F, Vabret A, Jokic M, Guillois B, Duhamel JF. Co-infections virales lors des bronchiolites du nourrisson immunocompétent : étude prospective épidémiologique. *Arch Pédiatr* 2000 ; 7 (Suppl 3) : 531-5.
- 24 Lina B, Valette M, Foray S, Luciani J, Stagnara J, See DM, et al. Surveillance of community-acquired viral infections due to respiratory viruses in Rhone-Alpes (France) during winter 1994 to 1995. *J Clin Microbiol* 1996 ; 34 : 3007-11.
- 25 Mertsola J, Ziegler T, Ruuskanen O, Vanto T, Koivikko A, Halonen P. Recurrent wheezy bronchitis and viral respiratory infections. *Arch Dis Child* 1991 ; 66 : 124-9.
- 26 Freymuth F, Vabret A, Brouard J, Toutain F, Verdon R, Petitjean J, et al. Detection of viral, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of asthma in children. *J Clin Virol* 1999 ; 13 : 131-9.
- 27 Vernotte E, Legrand MC, Gagneur A, Salmon J, Sizun J, Parscau L de. Exacerbation de l'asthme : le rôle déclenchant des coronavirus humains n'est pas confirmé. *Arch Pédiatr* 1999 ; 6 (Suppl 2) : 583.
- 28 Johnston SL. Natural and experimental rhinovirus infections of the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 (Suppl) : 46-52.
- 29 Pitkaranta A, Virolainen A, Jero J, Arruda E, Hayden FG. Detection of rhinovirus, RSV and coronavirus infections in acute otitis media by RT-PCR. *Pediatrics* 1998 ; 102 : 291-5.
- 30 Resta S, Luby JP, Rosenfeld CR, Siegel JD. Isolation and propagation of a human enteric coronavirus. *Science* 1985 ; 229 : 978-81.
- 31 Kidd AH, Esrey SA, Ujfalusi MJ. Shedding of coronavirus-like particles by children in Lesotho. *J Med Virol* 1989 ; 27 : 164-9.
- 32 Riski H, Hovi T. Coronavirus infections in man associated with diseases other than the common cold. *J Med Virol* 1980 ; 6 : 259-65.
- 33 Arbour N, Cote G, Lachance C, Tardieu M, Cashman NR, Talbot PJ. Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. *J Virol* 1999a ; 73 : 3338-50.
- 34 Arbour N, Ekande S, Cote G, Lachance C, Chagnon F, Talbot PJ, et al. Persistent infection of human oligodendrocytic and neuroglial cell lines by human coronavirus 229E. *J Virol* 1999b ; 73 : 3326-37.
- 35 Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 2000 ; 74 : 8913-21.
- 36 Graman PS, Hall CB. Nosocomial viral respiratory infections. *Semin Respir Infect* 1989 ; 4 : 253-60.
- 37 Ijaz MK, Brunner AH, Sattar SA, Nai RC, Johnson-Lussenburg CM. Survival characteristics of airborne human coronavirus 229-E. *J Gen Virol* 1985 ; 66 : 2743-8.
- 38 Sizun J, Yu MWN, Talbot PJ. Survival of 229-E and OC-43 human coronaviruses in suspension and on surfaces after drying. Effect of chemical disinfection. *J Hosp Infect* 2000 ; 46 : 55-60.
- 39 Sizun J, Soupre D, Giroux JD, Alix D, de Parscau L, Legrand MC, et al. Nasal colonisation with coronavirus and apnea of the premature newborn. *Acta Paediatr* 1993 ; 82 : 238.
- 40 Sizun J, Soupre D, Legrand MC, Giroux JD, Rubio S, de Parscau L, et al. Neonatal nosocomial respiratory infection with coronavirus : a prospective study in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr* 1995 ; 84 : 617-20.
- 41 Sizun J, Gagneur A, Legrand MC, Salmon J, Baron R, Talbot PJ,



- et al. Prospective evaluation of community-acquired and nosocomial viral respiratory tract infections in a NPICU. *Pediatr Res* 1999 ; 45 : 174A.
- 42 Goldwater PN, Martin AJ, Ryan B, Morris S, Thompson J, Burrell CJ. A survey of nosocomial respiratory viral infections in a children's hospital : occult respiratory infections in patients admitted during an epidemic season. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991 ; 12 : 231-8.
- 43 Chany C, Moscovici O, Lebon P, Rousset S. Association of coronavirus with neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1982 ; 69 : 209-14.
- 44 Vabret A, Brouard J, Petitjean J, Eugene-Ruellan G, Freymuth F. Infections à coronavirus humains. Importance et diagnostic. *Presse Med* 1998 ; 27 : 1813-7.
- 45 Falsey AR, McCann RM, Hall WJ, Criddle MM, Formica MA, Wycoff D, et al. The « common cold » in frail older persons : impact of rhinovirus and coronavirus in a senior daycare center. *J Am Geriatr Soc* 1997 ; 45 : 706-11.
- 46 Sizun J, Baron R, Soupre D, Giroux JD, de Parscau L. Infections nosocomiales liées au virus respiratoire syncytial : quelles mesures d'hygiène ? *Arch Pédiatr* 1996 ; 3 : 723-7.
- 47 Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 1997 ; 46 : 1-79.

## Nouvelle brève

### ■ Éviter les AINS en cours de grossesse, même au cours du premier trimestre

La fœtotoxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) prescrits au cours du 2<sup>ème</sup> et du 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse est maintenant bien connue. Les risques d'atteinte rénale fœtale et néonatale avec anurie parfois irréversible et de fermeture prématurée du canal artériel ont fait l'objet de nombreuses publications et expliquent leur contre indication en fin de grossesse (en dehors de

prescriptions médicales particulières). En revanche les risques précoces des AINS sont moins bien connus. À partir des registres nationaux danois, Nielsen et al. ont entrepris une étude sur les risques d'une exposition aux AINS en cours de grossesse. Ils ont en particulier réalisé une étude cas contrôle évaluant le risque de fausses couches chez les femmes ayant reçu un AINS au cours de la période allant de 30 jours avant la conception à trois mois après la conception. L'étude a porté sur 4 268 femmes ayant fait une fausse couche dont 63 avaient été exposées aux AINS contre 29 750 femmes ayant eu un enfant vivant dont 318 exposées aux AINS.

Les résultats de cette étude montrent que les AINS en début de grossesse augmentent le risque de fausse couche au premier trimestre de grossesse. Le risque de survenue de fausse couche est surtout important dans les semaines suivant la prise.

Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs : population based observational study and case-control study. *Br Med J* 2001 ; 322 : 266-70.

E. Jacqz-Aigrain  
Hôpital Robert Debré, Paris  
S0929693X01007448/NWS