

Facteurs de risque d'hospitalisation pour bronchiolite chez le nourrisson: étude de cohorte rétrospective nationale française sur quatre saisons consécutives (2009-2013)

Brigitte Fauroux, Jean-Michel Hascoët, Pierre-Henri Jarreau, Jean-François Magny, Jean-Christophe Rozé, Elie Saliba, Michaël Schwarzwinger

Publié: 6 mars 2020 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229766>

Abstrait

Objectifs

De grandes études sont nécessaires pour mettre à jour les facteurs de risque d'hospitalisation pour bronchiolite. Nous avons effectué une analyse nationale des taux d'hospitalisation pour bronchiolite sur quatre saisons consécutives de bronchiolite pour identifier les troubles médicaux sous-jacents à risque d'hospitalisation pour bronchiolite et évaluer leur fréquence.

Méthodes

Les données ont été extraites de la base de données nationale française sur les sorties des hôpitaux. Parmi tous les nourrissons sortis vivants des maternités de janvier 2008 à décembre 2013 en France (N = 3 884 791), nous avons identifié quatre cohortes consécutives à risque de bronchiolite au cours des saisons 2009-2010 à 2012-2013. Le principal résultat était l'hospitalisation pour bronchiolite pendant une saison. Les facteurs de risque individuels ont été collectés.

Résultats

Parmi les nourrissons, 6,0% étaient prématurés et 2,0% avaient ≥ 1 affection chronique, dont 0,2% de dysplasie bronchopulmonaire (DBP) et 0,2% de cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative (HS-CHD). Les taux d'hospitalisation pour bronchiolite variaient selon les saisons (min: 1,26% en 2010-2011; max: 1,48% en 2012-2013; $p < 0,001$). À l'exception de l'omphalocèle, les affections suivantes étaient associées à un risque accru d'hospitalisation pour bronchiolite: greffes d'organes solides (9,052; IC à 95%, 4,664–17,567) et de cellules souches (6,012; IC à 95%, 3,441–10,503), dystrophie musculaire (4,002; IC à 95%, 3,1095–5,152), cardiomyopathie (3,407; IC à 95%, 2,613–4,442), HS-CHD (3,404; IC à 95%, 3,153–3,675), maladie pulmonaire congénitale et / ou anomalies bronchiques, syndrome de Down, congénitale fistule trachéo-œsophagienne, hernie diaphragmatique, hypertension pulmonaire.

Conclusion

Outre la prématurité, le trouble borderline et l'HS-CHD, dix-huit conditions sous-jacentes étaient associées à un risque accru d'hospitalisation pour bronchiolite dans une population nationale.

Référence: Fauroux B, Hascoët JM, Jarreau PH, Magny JF, Rozé JC, Saliba E, et al. (2020) Facteurs de risque d'hospitalisation pour bronchiolite chez le nourrisson: étude de cohorte rétrospective nationale française sur quatre saisons consécutives (2009-2013). PLoS ONE 15 (3): e0229766. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229766>

Rédacteur: Mark Katz, Université Ben-Gurion du Néguev, ÉTATS-UNIS

Reçu: 2 octobre 2019; **Accepté:** 14 février 2020; **Publié:** 6 mars 2020

Copyright: © 2020 Fauroux et al. Il s'agit d'un article en libre accès distribué sous les termes de la [licence d'attribution Creative Commons](#), qui permet une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur n'importe quel support, à condition que l'auteur original et la source soient crédités.

Disponibilité des données: Toutes les données pertinentes se trouvent dans le manuscrit et ses fichiers d'informations complémentaires.

Financement: La présente étude a été soutenue par AbbVie France. Translational Health Economics (THEN) était responsable de la collecte, de la préparation et de la validation des données avec des sources d'information externes. ALORS a reçu le paiement d'AbbVie pour ces activités. Les frais d'écriture ont été financés par AbbVie France, et AbbVie a approuvé la décision de soumettre l'article pour publication, mais l'auteur correspondant était en dernier ressort responsable de la soumission du manuscrit pour publication. Le promoteur n'a joué aucun rôle supplémentaire dans la conception de l'étude, la collecte, l'analyse et l'interprétation des données.

Intérêts concurrents: J'ai lu la politique de la revue et les auteurs de ce manuscrit ont les intérêts concurrents suivants: Pr Brigitte Fauroux, Pr Jean-Michel Hascoët, Dr Jean-François Magny, Pr Jean-Christophe Rozé et Pr Elie Saliba ont reçu une compensation en tant que membres du conseil de néonatalogie d'AbbVie France. Le professeur Pierre-Henri Jarreau a reçu des honoraires personnels pour un cours au personnel de Chiesi et la participation à une étude d'observation et des invitations à des congrès de Chiesi France. Il a également reçu une rémunération en tant que membre du conseil de néonatalogie d'AbbVie France. Le Dr Michaël Schwarzwinger est employé du Translational Health Economics Network (THEN), Paris, France, qui a reçu des subventions de recherche d'AbbVie France ainsi que de Gilead, Merck and Co et Novartis, en dehors et sans rapport avec le travail soumis. Cela ne modifie pas notre adhésion aux politiques de PLOS ONE sur le partage de données et de matériel. Il n'y a aucun brevet, produit en développement ou produit commercialisé à déclarer.

Abréviations: BPD, dysplasie bronchopulmonaire; CHD, cardiopathie congénitale; IC, intervalle de confiance; AG, âge gestationnel; GEE, équations d'estimation généralisées; HS-CHD, cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative; CIM, Classification internationale des maladies; LRTI, infection des voies respiratoires basses; NCIU, unité de soins intensifs néonataux; OR, rapports de cotes; PMSI, Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information; RSV, virus respiratoire syncytial

introduction

La bronchiolite est la maladie respiratoire virale saisonnière la plus courante et la principale cause d'hospitalisation due à une infection virale au cours des 12 premiers mois de la vie [1 - 4]. Le virus respiratoire syncytial (RSV) représente la cause la plus fréquente de bronchiolite, suivi d'autres virus, tels que le rhinovirus, la grippe ou le métapneumovirus [1 , 3 , 4]. Il est bien établi que les nourrissons prématurés et ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire (DBP) ou de cardiopathie congénitale (CHD) sont à haut risque de bronchiolite sévère nécessitant une hospitalisation pendant la saison épidémique [5 - 7]. Récemment, D. Verhoeven note que même si une partie de la morbidité associée au VRS chez les nouveau-nés est due à la maturation immunologique, le développement rapide du système immunitaire juste après la naissance suggère que chaque groupe d'âge des nourrissons peut répondre au virus de différentes manières [8]. Les nourrissons atteints de maladies chroniques, telles que le syndrome de Down, les malformations congénitales, en particulier les anomalies pulmonaires et des voies respiratoires, la fibrose kystique et les maladies neuromusculaires, peuvent également être associés à une vulnérabilité accrue à une bronchiolite sévère [9]. Cependant, une revue systématique récente a mis en évidence la nécessité de mener de grandes études pour mieux identifier, mettre à jour et estimer les facteurs de risque associés à l'hospitalisation pour bronchiolite, en particulier ceux qui incluent les nourrissons atteints de troubles médicaux sous-jacents rares dans un contexte réel [5 - 7 , 9]. Dans le domaine des thérapies innovantes de la bronchiolite infectée par le RSV, il est également crucial de disposer de données solides sur les facteurs de risque et les populations sensibles pour une utilisation optimale des nouvelles ressources.

Les objectifs de la présente étude étaient 1) d'effectuer une analyse nationale du taux d'hospitalisation pour bronchiolite chez les nourrissons pendant quatre saisons consécutives en utilisant les données de sortie de l'hôpital à l'échelle nationale, et 2) d'identifier les facteurs de risque indépendants d'hospitalisation pour bronchiolite dans cette grande cohorte.

Méthodes

La présente étude était une étude de cohorte rétrospective sur quatre saisons consécutives de bronchiolite.

La source de données

Les données ont été extraites de la base de données nationale française sur les sorties des hôpitaux («Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information»; PMSI). Cette base de données fournit des informations médico-administratives exhaustives sur tous les patients admis dans les hôpitaux publics et privés en France. Les naissances à l'hôpital représentent plus de 95% de l'ensemble des naissances en France [10]. Pour chaque naissance à l'hôpital, un résumé de sortie standard est enregistré et comprend les caractéristiques suivantes: poids à la naissance, âge gestationnel (AG) en semaines, diagnostics de sortie primaires et associés codés à l'aide de la 10^e édition révisée de la *Classification internationale des maladies*(CIM – 10), procédures médicales, admission à l'unité de soins intensifs néonataux (USIN), durée du séjour et décès à l'hôpital. Grâce à un identifiant unique anonyme, toute réhospitalisation après un congé de maternité peut être suivie dans le temps [2 , 11].

Population étudiée

Tous les nourrissons sortis vivants des maternités du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2013 en métropole ont été initialement inclus dans l'étude. Les nourrissons sortis avec un poids de naissance manquant ou sortis après le 31 mars 2013 ont été exclus.

La population de l'étude a été structurée en quatre cohortes consécutives à risque de bronchiolite au cours des saisons de 2009-2010 à 2012-2013 (*figure 1*). La saison de la bronchiolite dure généralement du début octobre à la fin mars de l'année suivante en France [3]. En conséquence, chaque cohorte était composée de tous les nourrissons de moins de 2 ans au 1er octobre, ainsi que de tous les nouveau-nés sortis jusqu'au 31 mars. En théorie, tous les nourrissons pourraient être exposés consécutivement à 2 ou 3 saisons selon leur date de naissance d'avril à septembre. ou d'octobre à mars, respectivement. Comme les données sur les sorties de l'hôpital étaient tronquées à gauche le 1er janvier 2008 et tronquées à droite le 31 mars 2013, les nourrissons pouvaient être suivis à des âges différents dans 1, 2 ou 3 cohortes consécutives. En particulier, les nourrissons âgés de plus de 12 mois au 1er octobre 2009 et les nourrissons nés après le 31 mars 2012 ont été suivis pendant une seule saison, tandis que les nourrissons nés pendant la saison 2009-2010 ou 2010-2011 ont été suivis à différents âges en trois cohortes consécutives.

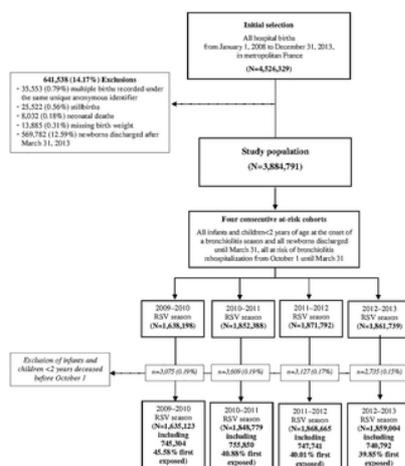


Fig 1. Organigramme de la sélection des échantillons.
Abréviations: RSV, virus respiratoire syncytial.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229766.g001>

Résultats

Le résultat principal était l'hospitalisation pour bronchiolite aiguë (CIM-10: J21) pendant une saison de bronchiolite. Les facteurs de risque individuels suivants ont été recueillis: naissances uniques ou multiples, poids à la naissance, AG, âge d'apparition de la saison, troubles médicaux sous-jacents et antécédents de bronchiolite et / ou d'infection des voies respiratoires basses (IVRI). Contrairement au poids de naissance, l'AG n'était pas obligatoire dans les résumés de sortie standard jusqu'au 1er mars 2009, et certaines maternités n'ont pas enregistré l'AG. Une régression multivariée a donc été utilisée pour imputer les données manquantes complètement au hasard sur l'AG (11,9%) en fonction du sexe, du poids à la naissance et des principales caractéristiques du séjour néonatal (c.-à-d. Durée d'hospitalisation, admission à l'USIN et décès à l'hôpital) [12 , 13]. L'AG a été classée en extrêmement prématuré (22 à 27 AG), très prématuré (28 à 32 AG), modérée prématurée (33 à 36 AG), à terme (37 à 41 AG) et post-terme (≥ 42 AG) [14]. Les cinquième et dixième percentiles du poids à la naissance ont été calculés par sexe et AG pour la population étudiée ([tableau S1](#)) et le poids à la naissance a été catégorisé en restriction de croissance intra-utérine et autre très petit pour l'AG (poids de naissance <5%) ou petit pour l'AG (naissance poids: 5–10%).

L'âge au début de la saison a été calculé entre le moment de la sortie néonatale et le 1er octobre et les nourrissons et les enfants ont été regroupés en sept catégories d'âge: > 18 mois; 13 à 18 mois; 7 à 12 mois; 4 à 6 mois (avril-juin); 1 à 3 mois (juillet-septembre); né au début de la saison des bronchiolites (octobre-décembre); et né à la fin de la saison des bronchiolites (janvier-mars). Les nourrissons sortis de l'USIN au début de la saison des bronchiolites ont également été identifiés.

Dix-neuf maladies chroniques associées à un risque accru de bronchiolite ont été extraites à l'aide d'une recherche dans la littérature médicale ([annexe S1](#)) [9 , 15 , 16]. Tous les codes CIM-10 correspondants ont été collectés à partir des dossiers hospitaliers, y compris la DBP et les CHD, selon les critères de la classification anatomique et clinique des cardiopathies congénitales et les codes CIM-10 correspondants [17]. Une CHD hémodynamiquement significative (HS – CHD) a été identifiée par toute chirurgie cardiaque. Les nourrissons prématurés atteints de persistance du canal artériel nécessitant un traitement ont été déclarés HS-CHD. Un antécédent de bronchiolite (et autrement LRTI) a été identifié par tout enregistrement de bronchiolite (et autrement LRTI) avant la saison de bronchiolite (c'est-à-dire pendant le séjour néonatal à l'hôpital ou avant le 1er octobre). De plus, les caractéristiques maternelles suivantes ont été identifiées lors du séjour néonatal à l'hôpital: «fumer pendant la grossesse», «maladies cardiovasculaires et respiratoires» et «diabète».

Tous les codes CIM-10 sont détaillés dans l' [annexe S2](#) .

Facteurs de confusion

Les codes postaux des maternités ont été regroupés dans cinq grandes régions françaises pour tenir compte de la zone géographique. En outre, les facteurs de risque environnementaux comprennent les habitudes tabagiques et le statut socio-économique des parents, qui ne sont pas décrits dans les résumés de sortie standard des nourrissons. Nous avons calculé 7 statistiques démographiques liées à ces facteurs de risque environnementaux par code postal de résidence (n = 5 645): âge moyen à la première grossesse; taux d'hospitalisation pour fécondation in vitro; les taux d'hospitalisation pour dépendance au tabac, maladie pulmonaire obstructive chronique ou asthme; pourcentage de femmes ayant au moins un diplôme d'études secondaires; et vivant dans les zones rurales. Les statistiques démographiques ont été liées au code postal de résidence maternelle et utilisées comme indicateurs pour contrôler les facteurs de risque environnementaux du nourrisson.

analyses statistiques

Les taux d'hospitalisation pour bronchiolite ont été calculés par saison de bronchiolite en utilisant le nombre de nourrissons admis à l'hôpital pour bronchiolite au cours de la saison (numérateur) parmi tous les nourrissons à risque au 1er octobre de chaque saison (dénominateur). Une régression logistique multivariée a été appliquée pour identifier les facteurs de risque d'hospitalisation pour bronchiolite. Des équations d'estimation généralisées (GEE) avec une structure de corrélation échangeable ont été utilisées pour prendre en compte des mesures répétées à différents âges du nourrisson. Les associations entre le risque d'hospitalisation pour bronchiolite, les saisons et les facteurs de risque individuels ont été exprimées par des odds ratios ajustés (OR) et des intervalles de confiance (IC) à 95%.

Des analyses de sensibilité ont été effectuées sur la définition de cas de bronchiolite en utilisant une hospitalisation pour bronchiolite sévère (c.-à-d. Bronchiolite nécessitant une admission à l'USIN, une assistance respiratoire ou associée à une insuffisance respiratoire), une infection par le RSV (c.-à-d. Un LRTI lié au RSV) et un LRTI pendant une saison de bronchiolite [18 - 20]. Des analyses de sensibilité ont également été effectuées sur l'effet de mesures répétées en sélectionnant les nourrissons lors de la première exposition de la saison des bronchiolites.

Toutes les analyses impliquaient l'utilisation du logiciel statistique SAS, version 9 · 4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Ethique et consentement

L'étude a été approuvée par la Commission nationale de la protection des données (CNIL DE – 2015–025) qui a accordé l'accès à la base de données nationale sur les sorties des hôpitaux pour les années 2008 à 2013. L'exigence de consentement éclairé a été levée car l'étude a utilisé de– données identifiées.

Résultats

Caractéristiques de la population étudiée

La population de l'étude comprenait 3 884 791 nourrissons ([figure 1](#)) après avoir exclu 13 885 (0,31%) nourrissons avec un poids de naissance manquant. Les garçons et les filles étaient presque uniformément répartis entre les saisons de bronchiolite ([tableau 1](#)).

Variables	OR (95%CI)	P-value
Bronchiolitis seasons (ref: 2011-2012):		
2009-2010	0.86 (0.94-0.98)	<.0001
2010-2011	0.90 (0.88-0.92)	<.0001
2012-2013	1.08 (1.06-1.10)	<.0001
Characteristics of the infant and delivery:		
Male sex		
	1.27 (1.25-1.29)	<.0001
Multiple birth		
	1.24 (1.18-1.29)	<.0001
Gestational age (ref: ≥37 GA):		
Extremely preterm (22-27 GA)		
	2.60 (2.32-2.92)	<.0001
Very preterm (28-32 GA)		
	3.11 (2.96-3.27)	<.0001
Moderate preterm (33-36 GA)		
	1.96 (1.91-2.01)	<.0001
Growth restriction		
Intrauterine growth restriction		
	1.32 (1.22-1.43)	<.0001
Very small for GA (birth weight <5%)		
	1.14 (1.11-1.18)	<.0001
Small for GA (birth weight 5-10%)		
	1.06 (1.03-1.09)	<.001
Time elapsed from neonatal discharge to October 1 (ref: 7-12 months):		
19-24 months (19-21 in 2009-2010)		
	0.19 (0.18-0.20)	<.0001
13-18 months		
	0.42 (0.40-0.43)	<.0001
3-6 months (April-June)		
	2.27 (2.21-2.34)	<.0001
1-3 months (July-September)		
	4.33 (4.24-4.46)	<.0001
RSV season onset (October-December)		
	6.59 (6.44-6.75)	<.0001
RSV season end (January-March)		
	1.43 (1.38-1.47)	<.0001
Discharge from NICU (October-December)		
	1.16 (1.11-1.22)	<.0001
History of severe respiratory infection:		
Bronchiolitis		
	4.05 (3.88-4.23)	<.0001
Other LRTI		
	2.57 (2.35-2.82)	<.0001
Underlying medical disorders:		
Bronchopulmonary dysplasia^a		
	1.35 (1.23-1.48)	<.0001
Congenital heart disease^b		
Hemodynamically significant CHD (surgery)		
	3.37 (3.08-3.69)	<.0001
Hemodynamically non-significant CHD		
	2.10 (1.98-2.22)	<.0001
Other underlying medical disorders^c		
Pulmonary hypertension		
	2.55 (2.01-3.24)	<.0001
Congenital lung disease and/or bronchial abnormalities		
	3.30 (2.68-4.06)	<.0001
Congenital tracheoesophageal fistula		
	3.00 (2.40-3.71)	<.0001
Cystic fibrosis		
	1.99 (1.55-2.56)	<.0001
Cardiovascular disease occurring during the perinatal period without CHD identified in the follow-up		
	1.36 (1.27-1.45)	<.0001
Cardiomyopathy		
	3.38 (2.47-4.62)	<.0001
Diaphragmatic hernia		
	3.06 (2.26-4.13)	<.0001
Omphalocele		
	1.05 (0.68-1.62)	.83
Muscular dystrophy		
	4.33 (3.15-6.03)	<.0001
Congenital abnormalities of the nervous system		
	1.59 (1.29-1.97)	<.0001
Cleft palate		
	1.60 (1.25-1.71)	<.0001
Down syndrome		
	3.29 (2.88-3.50)	<.0001
Other chromosomal abnormalities		
	2.29 (1.92-2.73)	<.0001
HIV infection		
	1.89 (1.09-3.29)	.023
Solid organ transplant		
	9.76 (4.11-23.15)	<.0001
Stem cell transplant		
	5.83 (3.00-11.33)	<.0001
Maternal disorders during pregnancy:		
Maternal smoking		
	1.42 (1.36-1.47)	<.0001
Cardiovascular and respiratory diseases		
	1.27 (1.03-1.57)	.023
Diabetes mellitus		
	1.10 (1.05-1.14)	<.0001

Abbreviations: CI, confidence interval; CHD, congenital heart disease; ICD-10, 10th revised edition of the International Classification of Diseases; LRTI, lower respiratory tract infection; NICU, neonatal intensive care unit; OR, odds ratio; RSV, respiratory syncytial virus.
^aICD-10 codes were identified by hospital records.
^bCHD was identified according to the criteria from the Anatomic and Clinical Classification of Congenital Heart Disease and corresponding to validated ICD-10 codes [17]. Cardiac surgery was identified as hemodynamically significant CHD.
^cMultivariate logistic regression models were developed using Generalized Estimating Equations (GEE) with exchangeable correlation structure. Odds ratios were adjusted for were adjusted for all covariates as well as region of maternity wards and environmental risk factors.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229766.t003>

Tableau 3. Facteurs de risque d'hospitalisation pour bronchiolite - analyses multivariées de 99 494 hospitalisations pour bronchiolite (N = 7 211 571).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229766.t003>

Tous les facteurs de risque, à l'exception de l'omphalocèle, étaient des facteurs de risque indépendants d'hospitalisation pour bronchiolite. Les garçons avaient un risque accru d'admission de 27% pour bronchiolite par rapport aux filles. Les naissances multiples, l'AG plus faible, un poids de naissance inférieur pour l'AG et les naissances pendant ou près du début de la saison de la bronchiolite étaient associés à un risque accru d'admission pour bronchiolite. L'exposition au tabac pendant la grossesse, mais aussi les maladies cardio-vasculaires et respiratoires maternelles et le diabète sucré maternel ont été associés à un risque accru d'hospitalisation pour bronchiolite. Des antécédents de bronchiolite et / ou d'IRLT étaient associés à un risque accru d'hospitalisation pour bronchiolite.

Concernant les affections chroniques à l'étude, un risque accru d'hospitalisation pour bronchiolite a été observé pour (par ordre décroissant de RO ajusté): greffes d'organes solides et de cellules souches, dystrophie musculaire, cardiomyopathie, HS-CHD, pneumopathie congénitale et / ou anomalies bronchiques, Syndrome de Down, hernie diaphragmatique, fistule trachéo-œsophagienne congénitale, hypertension pulmonaire, anomalies chromosomiques autres que le syndrome de Down, CHD hémodynamiquement non significative, fibrose kystique, infection par le VIH, anomalies congénitales du système nerveux, fente palatine, maladie cardiovasculaire survenant pendant la période périnatale, et BPD (tableau 3). Fig 2 affiche le nombre de cas avec des troubles médicaux sous-jacents à risque par saison (panneau A) et OU ajusté en fonction de la définition de cas (panneau B).

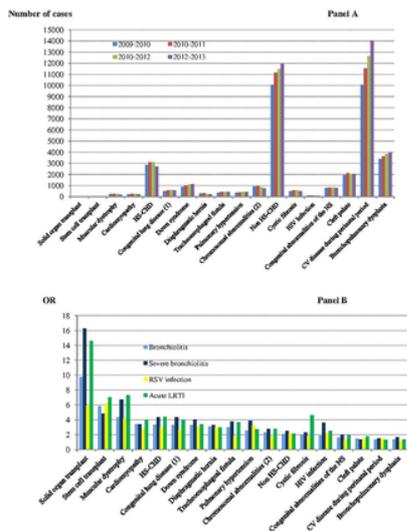


Fig 2. **Panel A:** Nombre de cas avec des troubles médicaux sous-jacents par saison - **Panel B:** Troubles médicaux sous-jacents en tant que facteurs de risque d'hospitalisation pour bronchiolite, bronchiolite sévère, infection par le VRS et LRTI aigu (OR respectif). Abréviations: CHD: cardiopathie congénitale; HS: hémodynamiquement significatif; LRTI: infection des voies respiratoires inférieures; NS: système nerveux (1) Maladie pulmonaire congénitale et / ou anomalies bronchiques (2) Autres que le syndrome de Down. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229766.g002>

Toutes les associations avec la bronchiolite ont également été trouvées lorsque des analyses de sensibilité ont été effectuées sur la définition de cas en utilisant le risque d'hospitalisation pour bronchiolite sévère, infection par le RSV et LRTI aigu (Fig 2 , panneau B et [tableau S3](#)). La force de l'association avec l'âge au début de la saison a diminué de manière significative avec une définition élargie allant de l'infection par le VRS à l'IVR aiguë. À l'inverse, la force de l'association extrêmement prématurée, BPD et HS-CHD a augmenté de manière significative avec une définition élargie de la bronchiolite. Enfin, toutes les associations avec la bronchiolite ont également été trouvées lorsque les nourrissons et les enfants ont été sélectionnés lors de la première exposition de la saison de bronchiolite ([tableau S4](#)).

Discussion

Cette étude est la première à évaluer les taux d'hospitalisation pour bronchiolite dans une récente, vaste cohorte nationale de tous les nouveau-nés et nourrissons de moins de 2 ans à risque sur quatre saisons de bronchiolite. Nos résultats montrent que les taux d'hospitalisation varient entre 1 et 1,5% (de 1,26% à 1,48%), mais sont significativement plus élevés chez les nourrissons présentant des facteurs de risque bien connus tels que la prématurité, le trouble borderline et HS-CHD, et ceux avec une large gamme des troubles médicaux sous-jacents. L'évaluation des risques de ces différents troubles médicaux dans une étude nationale représente l'un des intérêts majeurs de notre étude, notamment en ce qui concerne les stratégies de traitement.

La présente étude identifie un large éventail de troubles médicaux qui sont des facteurs de risque indépendants d'hospitalisation pour bronchiolite ([tableau 3](#)). Outre la DBP et la HS-CHD, ces troubles comprennent d'autres maladies cardiothoraciques, des malformations congénitales, des maladies neuromusculaires, des anomalies chromosomiques, une infection par le VIH et des greffes d'organes solides ou de cellules souches. Bien que la fréquence de chaque trouble soit faible, le nombre total de nourrissons atteints est environ six fois supérieur à celui du trouble borderline et du HS-CHD à chaque début de saison ([tableau 1](#)). De plus, dans la plupart des cas, les OR pour l'hospitalisation pour bronchiolite dans ces maladies dépassent ceux pour le trouble borderline ([tableau 3](#)).

L'hypertension pulmonaire, la maladie pulmonaire congénitale et / ou les anomalies bronchiques et la fistule trachéo-œsophagienne congénitale sont des affections associées à une morbidité respiratoire élevée à tout âge. Il est donc facilement compréhensible que ces conditions soient associées à un risque accru d'hospitalisation pour bronchiolite. Ces nourrissons ont une réserve respiratoire réduite, ce qui explique le risque accru d'hypoxémie en cas de lésion respiratoire ou d'agression. La mortalité due au VRS est plus élevée chez les nourrissons atteints de lésions cardiaques cyanotiques et d'hypertension pulmonaire que chez les pairs en bonne santé [21]. Dans l'hypertension pulmonaire, le sang relativement non oxygéné contourne le poumon et entre dans la circulation systémique [21]. Ainsi, l'hypoxie est déjà présente chez les nourrissons atteints de cardiopathies cyanosées et / ou d'hypertension pulmonaire avant infection par le RSV [21]. En conséquence, ces nourrissons sont susceptibles de présenter une hypoxie au cours de l'IVR aiguë. La fibrose kystique s'est avérée être un facteur de risque important d'hospitalisation pour infection par le VRS dans de nombreuses études [9 , 16]. Nous avons récemment montré que les nourrissons atteints d'une hernie diaphragmatique congénitale présentaient une faiblesse et un dysfonctionnement diaphragmatiques au cours des 2 premières années de vie, qui se normalisent à l'âge de 5 à 6 ans [22]. Ce dysfonctionnement des muscles respiratoires sous-tend la vulnérabilité respiratoire de ces nourrissons au cours des 2 premières années de vie. À l'inverse, l'omphalocèle n'a pas été identifiée comme un facteur de risque d'hospitalisation pour bronchiolite. Les différences dans le défaut de taille abdominale et la morbidité respiratoire néonatale qui en résulte peuvent expliquer pourquoi ce diagnostic n'est pas apparu comme un facteur de risque dans la présente étude.

Les muscles respiratoires sont rarement épargnés dans les maladies neuromusculaires. Une faiblesse et / ou un dysfonctionnement des muscles respiratoires peuvent expliquer le risque accru d'insuffisance respiratoire au cours d'un LRTI aigu chez les nourrissons atteints de troubles neuromusculaires. La dystrophie musculaire était en effet associée à un risque quatre fois plus élevé d'hospitalisation pour bronchiolite ([tableau 3](#)).

Les malformations congénitales du système nerveux étaient également associées à un risque accru d'hospitalisation pour bronchiolite. Des résultats similaires ont été observés dans d'autres études [9 , 16]. Dans une étude nationale au Danemark, l'encéphalocèle, le spina bifida et les malformations de la moelle épinière, ainsi que la paralysie cérébrale, ont été identifiés comme des facteurs de risque d'hospitalisation pour infection par le VRS [16]. Malgré le fait que ces maladies n'affectent pas directement le système cardiorespiratoire, une toux et une respiration inefficaces, des troubles respiratoires du sommeil et de faux passages peuvent prédisposer ces nourrissons à un risque accru d'hospitalisation pour bronchiolite.

De nombreuses études mondiales ont démontré que les nourrissons atteints du syndrome de Down courent un risque accru de bronchiolite sévère et de morbidité qui en résulte, indépendamment de la maladie coronarienne concomitante [9]. Les nourrissons atteints du syndrome de Down sont prédisposés à l'obstruction des voies respiratoires supérieures et à l'apnée obstructive du sommeil en raison d'une altération de l'anatomie craniofaciale avec hypoplasie médio-faciale et mandibulaire, glossoptose avec macroglossie relative, hypertrophie adénoïdienne fréquente, hypotonie musculaire avec une prévalence accrue de pharyngolaryngomalacie et / ou sous-glotticomale sténose trachéale [23]. Ces facteurs anatomiques prédisposant à l'apnée obstructive du sommeil sont aggravés par l'obésité, l'hypothyroïdie et le reflux gastro-œsophagien [23]. Les infections sont associées à une morbidité accrue due à un dysfonctionnement immunitaire. Tous ces facteurs expliquent pourquoi le syndrome de Down était associé à un risque multiplié par trois d'hospitalisation pour bronchiolite ([tableau 3](#)).

Tout type d'immunodépression congénitale ou acquise est associé à un risque accru d'hospitalisation pour bronchiolite. Dans notre étude, les nourrissons ayant subi une greffe d'organe solide ou une greffe de cellules souches avaient le OR le plus élevé pour une hospitalisation pour bronchiolite ([tableau 3](#)). Des améliorations dans le traitement de l'infection par le VIH peuvent expliquer pourquoi cette affection est un facteur de risque moins grave d'hospitalisation pour bronchiolite.

En ce qui concerne les conditions évoquées précédemment, les visites à l'hôpital récurrentes ou prolongées exposent ces nourrissons à un risque nosocomial d'infection microbiologique, en particulier de bronchiolite, pendant la saison hivernale. Cela peut expliquer en partie le risque accru d'hospitalisation pour bronchiolite chez les nourrissons présentant des troubles n'affectant pas le système cardiorespiratoire ou immunitaire, tels que des malformations du système urinaire ou du tractus gastro-intestinal [16]. Le risque d'infection par le VRS est un argument majeur pour limiter les visites à l'hôpital pendant la saison des bronchiolites chez ces nourrissons vulnérables.

Dans l'ensemble, les taux d'hospitalisation pour bronchiolite retrouvés dans cette étude nationale en France étaient comparables à ceux observés dans d'autres pays d'Europe de l'Ouest [24] ainsi qu'à certains facteurs de risque bien connus d'hospitalisation pour bronchiolite, tels que le sexe masculin, les naissances multiples, la prématurité, la restriction de croissance, tabagisme maternel et âge au début de la saison du VRS [5 , 25 , 26]. Le trouble borderline et HS-CHD, représentant respectivement environ 0,20 et 0,17% de la population totale exposée chaque saison, ont également été confirmés comme des facteurs de risque significatifs d'hospitalisation pour bronchiolite, confirmant la validité des stratégies préventives [6 , 7 , 27 - 29].

Notre étude présente à la fois des forces et des limites. L'étude est basée sur un échantillon national de naissances à l'hôpital extrait de la base de données nationale française sur les sorties hospitalières, représentant plus de 95% de toutes les naissances en France entre 2008 et 2013 [10]. Cependant, en raison de la troncature à gauche des données de sortie de l'hôpital, nous n'avons pas pu identifier les naissances à l'hôpital avant le 1er janvier 2008, et donc les enfants âgés de 22 à 24 mois à risque au cours de la saison 2009-2010. Ces enfants devraient représenter moins de 10% de tous les nourrissons ([tableau 1](#)) et présentaient le risque ajusté d'hospitalisation le plus faible pour bronchiolite ([tableau 3](#)), ce qui suggère que le taux brut d'hospitalisation pour bronchiolite pourrait être surestimé pendant la saison 2009-2010 ([tableau 2](#)). De plus, les facteurs de risque et les résultats ont été identifiés à partir des dossiers administratifs et peuvent avoir introduit un biais de classification erronée. Plusieurs études de validation menées dans les hôpitaux universitaires suggèrent que les facteurs de risque et les hospitalisations pour bronchiolite sont correctement enregistrés dans la base de données française sur les sorties des hôpitaux [12 , 19 , 20]. Au niveau national, nous avons identifié plusieurs problèmes d'enregistrement administratif des soins périnataux qui concernaient une minorité d'hôpitaux et se sont grandement améliorés sur la période d'étude: naissances multiples avec le même identifiant anonyme (0,79%), données manquantes sur le poids à la naissance (0,31%), ou GA (11,9%). Dans l'analyse principale, les naissances multiples avec le même identifiant anonyme et les nourrissons avec un poids de naissance manquant ont été exclus ([Fig.1](#)), et GA a été imputé pour les données manquantes. Des résultats similaires ont été trouvés dans une analyse de cas complets après avoir exclu les nourrissons avec des données manquantes sur l'AG. Concernant les résultats, le dépistage du VRS n'est pas recommandé en pratique courante en France comme dans d'autres pays à revenu élevé [19 , 30 , 31]. De manière rassurante, nous avons constaté que toutes les associations avec l'hospitalisation pour bronchiolite étaient identifiées de manière similaire dans les analyses de sensibilité avec des définitions de cas qui étaient soit plus spécifiques (bronchiolite sévère ou infection par le VRS) soit plus sensibles (LRTI aiguë). De plus, nos résultats sont globalement comparables à ceux de l'étude nationale sur l'hospitalisation du VRS au Danemark. Fait intéressant, nous avons constaté que la pandémie de grippe (H1N1) était associée à un risque accru d'hospitalisation en 2009-2010 pour une infection aiguë à long terme qui n'affectait pas les autres facteurs de risque. De plus, des antécédents de bronchiolite étaient fortement associés au risque d'hospitalisation pour bronchiolite suggérant une susceptibilité individuelle à la bronchiolite. Enfin, il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective et le lien de causalité ne peut être invoqué.

Conclusions

Cette vaste étude nationale confirme une liste de dix-huit maladies chroniques qui sont des facteurs de risque indépendants d'hospitalisation pour bronchiolite et représentent environ 2,0% des nés vivants. La reconnaissance de ces troubles en plus de la prématurité, du trouble borderline et de la HS-CHD comme cibles prioritaires des stratégies de traitement préventif et curatif est justifiée. En effet, des options thérapeutiques préventives et curatives deviennent disponibles pour l'infection par le RSV et la bronchiolite. Dans une perspective de santé mondiale, des informations sur les facteurs de risque à jour et les populations sensibles sont nécessaires pour une utilisation optimale des nouvelles ressources.

Renseignements à l'appui

Annexe S1. Stratégie de recherche documentaire.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229766.s001>
(DOCX)

Annexe S2. Codes CIM-10 pour les variables.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229766.s002>
(DOCX)

Annexe S3. Déclaration RECORD - Liste de contrôle des éléments, étendue de la déclaration STROBE, pour les études observationnelles utilisant des données de santé collectées en routine.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229766.s003>
(DOCX)

Tableau S1. Répartition du poids à la naissance (grammes) par sexe et âge gestationnel (source: nourrissons nés vivants sortis avec information complète en France métropolitaine en 2008-2013).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229766.s004>
(DOCX)

Tableau S2. Caractéristiques des nourrissons et des enfants de moins de 2 ans à risque d'hospitalisation pour bronchiolite pendant quatre saisons consécutives.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229766.s005>
(DOCX)

Tableau S3. Facteurs de risque d'hospitalisation pour bronchiolite sévère, bronchiolite à VRS et LRTI aiguë - Analyses de sensibilité (N = 7 211 751).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229766.s006>
(DOCX)

Tableau S4. Facteurs de risque d'hospitalisation pour bronchiolite, chez les nourrissons et les enfants sélectionnés lors de la première saison de bronchiolite - Analyses de sensibilité (N = 3 879 506).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229766.s007>
(DOCX)

Remerciements

Les auteurs reconnaissent la contribution de Sylvain Baillet, MSc, de Translational Health Economics (THEN). Ils tiennent à remercier l'équipe française d'information scientifique et médicale AbbVie pour la recherche documentaire et Brigitte Bourdillat, PhD, pour son soutien dans la rédaction du manuscrit.

Les références

1. Meissner HC. Bronchiolite virale chez les enfants. *N Engl J Med.* 2016; 374: 62–72. pmid: 26735994
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
2. Iacobelli S, Combier E, Roussot A, Cottenet J, Gouyon JB, Quantin C. Âge gestationnel et hospitalisation d'un an ou mortalité: une étude nationale basée sur la population. *BMC Pediatr.* 2017; 17: 28. pmid: 28100222
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
3. Florin TA, Plint AC, le juge Zorc. Bronchiolite virale. *Lancette.* 2017; 389: 211–24. pmid: 27549684
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
4. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Estimations mondiales, régionales et nationales de la charge de morbidité des infections aiguës des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial chez les jeunes enfants en 2015: revue systématique et étude de modélisation. *Lancette.* 2017; 390: 946–58. pmid: 28689664
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
5. Figueras – Aloy J, Manzoni P, Paes B, Simoes EAF, Bont L, Checchia PA et al. Définition du risque et de la morbidité et de la mortalité associées d'infection respiratoire syncytiale sévère chez les nourrissons prématurés sans maladie pulmonaire chronique ni cardiopathie congénitale. *Infect Dis Ther.* 2016; 5: 417-52. pmid: 27628014
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
6. Paes B, Fauroux B, Figueras-Aloy, Bont L, Checchia PA, Simoes EAF, et al. Définition du risque et de la morbidité et de la mortalité associées à l'infection respiratoire syncytiale sévère chez les nourrissons atteints d'une maladie pulmonaire chronique. *Infect Dis Ther.* 2016; 5: 453–71. pmid: 27864751
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
7. Checchia PA, Paes B, Bont L, Manzoni P, Simoes EAF, Fauroux B, et al. Définition du risque et de la morbidité et de la mortalité associées à une infection grave par le virus respiratoire syncytial chez les nourrissons atteints de cardiopathie congénitale. *Infect Dis Ther.* 2017; 37: 37-56.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
8. Verhoeven D. Influence de la maturité immunologique sur la morbidité induite par le virus respiratoire syncytial chez les jeunes enfants. *Immunol viral.* 2019; 32: 76–83. pmid: 30499759
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
9. Manzoni P, Figueras – Aloy J, Simões EAF, Checchia PA, Fauroux B, Bont L, et al. Définition de l'incidence et de la morbidité et de la mortalité associées de l'infection par le virus respiratoire syncytial sévère chez les enfants atteints de maladies chroniques. *Infect Dis Ther.* 2017; 6: 383–411. pmid: 28653300
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- dix. INSEE. Institut national de la statistique et des études économiques. [Institut national des statistiques et des études économiques]. Disponible sur: <http://www.insee.fr> [Consulté le 12 octobre 2017].
11. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. Aide à l'utilisation des informations de chaînage [Comment utiliser les informations anonymisées des patients] Lyon, France: Agence technique de l'information sur l'hospitalisation; 2014 [mis à jour le 6 octobre 2015]. Disponible sur: <http://www.atih.sante.fr/aide-lutilisation-des-informations-de-chainage> [Consulté le 12 octobre 2017].

12. Pierron A, Revert M, Goueslard K, Vuagnat A, Cottenet J, Benzenine E, et al. Evaluation de la qualité métrologique des données médico-administratives pour les indicateurs périnataux: Une étude pilote dans 3 hôpitaux universitaires. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2015; 63: 237–46. pmid: 26143088
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
13. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandez X, et al. Survie et morbidité des prématurés nés entre 22 et 34 semaines de gestation en France en 2011: résultats de l'étude de cohorte EPIPAGE-2. *JAMA Pediatr*. 2015; 169: 230–8. pmid: 25621457
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
14. Charkaluk ML, Marchand-Martin L, Ego A, Zeitlin J, Arnaud C, Burguet A, et al. Groupe d'étude Epipage. L'influence des normes de référence de croissance fœtale sur l'évaluation des résultats cognitifs et scolaires des enfants très prématurés. *J Pediatr*. 2012; 161: 1053–8. pmid: 22765954
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
15. Manzoni P, Paes B, Resch B, Mejias A, Ramilo O, Carbonell-Estramy X, et al. Risque élevé de bronchiolite à RSV chez les prématurés tardifs et chez certains nourrissons atteints de maladies rares: un dilemme de la prévention spécifique. *Début Hum Dev*. 2012; S34–41. pmid: 22633511
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
16. Kristensen K, Hjulter T, Ravn H, Smoes EA, Stensballe LG. Maladies chroniques, anomalies chromosomiques et malformations congénitales en tant que facteurs de risque d'hospitalisation due au virus respiratoire syncytial: une étude basée sur la population. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 810–7. pmid: 22247121
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
17. Houyel L, Khoshnood B, Anderson RH, Lelong N, Thieulin AC, Goffinet F, et al. Évaluation basée sur la population d'une classification anatomique et clinique suggérée des malformations cardiaques congénitales sur la base du code international de cardiologie pédiatrique et congénitale. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 64. pmid: 21968022
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
18. Che D, Nicolau J, Bergounioux J, Perez T, Bitar D. Bronchiolite aiguë du nourrisson en France: bilan des cas hospitalisés en 2009 et facteurs de létalité. *Arch Pediatr*. 2012; 19: 700–6. pmid: 22652519
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
19. ANAES. Conférence de consensus: Prix en charge de la bronchiolite du nourrisson. Septembre 2000.
20. Soilly AL, Ferdynus C, Desplanches O, Grimaldi M, Gouyon JB. Admissions en réanimation pédiatrique pour bronchiolite à virus respiratoire syncytial en France: résultats d'une enquête rétrospective et évaluation de la validité d'un programme de système d'information médicale. *Epidemiol Infect*. 2012; 140: 608–16. pmid: 21733254
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
21. Welliver R. Certaines populations présentent un risque accru d'infection par le VRS. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: S40–5. pmid: 12671451
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
22. Khirani S, Amaddeo A, Khen-Dunlop N, Olmo Arroyo J, Lapillonne A, Becquet O, et al. Fonction diaphragmatique chez les nourrissons et les enfants atteints de hernie diaphragmatique congénitale: une étude transversale. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018; 53: 740–7. pmid: 29165681
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
23. Lal C, White DR, Joseph JE, van Bakergem K, LaRosa A. Troubles respiratoires du sommeil dans le syndrome de Down. *Poitrine*. 2015; 147: 570–9. pmid: 25644910
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
24. Green CA, Yeates D, Goldacre A, Sande C, Parslow RC, McShane P, et al. Admission à l'hôpital pour bronchiolite en Angleterre: tendances sur cinq décennies, variation géographique et association avec les caractéristiques périnatales et l'asthme subséquent. *Arch Dis Child*. 2016; 101: 140–6. pmid: 26342094
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
25. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Définition de l'épidémiologie et du fardeau de l'infection respiratoire syncytiale sévère chez les nourrissons et les enfants dans les pays occidentaux. *Infect Dis Ther*. 2016; 5: 271–98. pmid: 27480325
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
26. Stranak Z, Saliba E, Kosma P, Posfay-Barbe K, Yunis K, Farstad T, et al. Prédicteurs de l'hospitalisation RSV LRTI chez les nourrissons nés entre 33 et 35 semaines d'âge gestationnel: une grande étude multinationale (PONI). *PLoS One*. 2016; 11: e0157446. pmid: 27310438
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
27. Académie américaine de pédiatrie. Directives mises à jour pour la prophylaxie du palivizumab chez les nourrissons et les jeunes enfants présentant un risque accru d'hospitalisation pour infection par le virus respiratoire syncytial. *Pédiatrie*. 2014; 134: e620–38. pmid: 25070304
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
28. Pignotti MS, Leo MC, Pugi A, De Masi S, Biermann KP, Galli L, et al. Conférence de consensus sur la pertinence de la prophylaxie par le palivizumab dans la maladie à VRS. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51: 1088–96. pmid: 27618642
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
29. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. 19 décembre 2007. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5014_synagis.pdf [Consulté le 12 octobre 2017].

30. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Directive clinique: diagnostic, prise en charge et prévention de la bronchiolite. *Pédiatrie*. 2014; 134: e1474–502. pmid: 25349312
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
31. Directive NICE. Bronchiolite chez les enfants: diagnostic et prise en charge. Juin 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9/resources/bronchiolitis-in-children-diagnosis-and-management-pdf-51048523717>