



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Poids médico-économique de la bronchiolite des enfants de moins de 2 ans  
dans les services de réanimation et soins intensifs du CHU de Lille  
de 2014 à 2015**

Présentée et soutenue publiquement le 31 janvier 2019 à 18h  
au Pôle Recherche

**Par Florence MALAQUIN**

---

**JURY**

**Président :** Monsieur le Professeur Laurent STORME  
**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE  
Madame le Docteur Ilka ENGELMANN  
**Directeur de thèse :** Monsieur le Professeur François DUBOS

---

## Avertissement

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

## SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
RESUME .....	6
I – INTRODUCTION .....	7
II – METHODES .....	10
1) Caractéristiques générales de l'étude.....	10
2) Critères d'inclusion et d'exclusion .....	10
3) Critères de jugement.....	10
4) Définitions .....	10
5) Déroulé de l'étude.....	12
6) Identification des patients .....	12
7) Données recueillies (Annexe 1) .....	13
8) Données financières .....	14
9) Analyses statistiques.....	14
10) Aspects réglementaires.....	15
III – RESULTATS .....	15
1) Caractéristiques générales de la population .....	16
2) Analyse comparative des patients « VRS » versus « non VRS ».....	21
3) Analyse en sous-groupe en fonction de l'âge des patients « VRS ».....	24
3.1. Analyse en deux tranches d'âge des patients « VRS » .....	24
3.2. Analyse en trois tranches d'âge des patients « VRS » .....	28
3) Analyse en sous-groupe des patients « VRS » en fonction de la présence ou non d'une co-infection virale .....	31
4) Analyse budgétaire .....	31
IV – DISCUSSION .....	33
1) Résultats principaux.....	33
2) Limites .....	36
3) Perspective .....	37
V – CONCLUSION .....	38
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	40
ANNEXE.....	43



## LISTE DES ABREVIATIONS

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ARN : Acide RiboNucléique

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

USIP : Unité de Soins Intensifs Pédiatriques

RESCEU : REspiratory Syncytial virus Consortium in EUrope

USCP : Unité de Soins Continus Pédiatriques

SINN : Soins Intensifs Néonataux

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

IF : ImmunoFluorescence

PCR : Polymerase Chain Reaction

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10<sup>ème</sup> révision

DIM : Département d'Information Médicale

PIM2 : Paediatric Index of Mortality 2

FR : Fréquence respiratoire

GHM : Groupes Homogènes de Malades

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DM : Donnée(s) Manquante(s)

OR : Odd-Ratio

PRISM : Pediatric RISK of Mortality Score

## RESUME

Introduction : La bronchiolite est majoritairement due au virus respiratoire syncytial (VRS). Des recherches médicales sont en cours afin de développer un vaccin et/ou un traitement antiviral spécifique. Nous avons étudié les bronchiolites sévères hospitalisées au CHU de Lille afin de fournir de nouvelles données médico-économiques concernant l'infection à VRS du jeune enfant.

Méthodes : Cette étude rétrospective et monocentrique incluait tous les nourrissons de moins de 2 ans hospitalisés de 2014 à 2015 inclus pour une bronchiolite dans une unité de réanimation, de soins intensifs ou de soins continus. Ces unités étaient regroupées sous le nom d'unités de soins intensifs pédiatriques (USIP). Ces patients étaient identifiés grâce au programme de médicalisation des systèmes d'information et à la base de données virologiques du laboratoire du CHU de Lille. Les nourrissons sans prélèvement virologique ou avec un prélèvement négatif étaient exclus, de même que ceux hospitalisés pour un autre motif que la bronchiolite.

Résultats : Cent quatre-vingt-six patients étaient inclus (âge moyen de 3,5 mois ; sex ratio M/F de 1,3). Le VRS était l'agent causal principal de ces bronchiolites (75% des cas). Par rapport aux patients « non VRS », les patients « VRS » étaient significativement plus jeunes (âge médian 47 vs. 88 jours ;  $p=0,002$ ) et avaient significativement moins de comorbidités (11 vs. 44% ;  $p<0,001$ ). Les nouveau-nés « VRS » de moins d'un mois avaient des durées de séjour ( $p=0,006$ ), d'oxygénothérapie et de ventilation plus longues ( $p=0,002$  et  $p=0,04$ ). Parmi les patients « VRS », les nourrissons de moins de 6 mois avaient moins de comorbidités ( $p<0,001$ ) et représentaient 85% des cas. Le coût total des séjours en USIP pour bronchiolite était de 1,3 millions d'euros sur deux ans, dont 845 566 euros pour les patients « VRS ». Le coût moyen par patient « VRS » était de 5252 euros.

Conclusion : Le VRS était responsable de la majorité des bronchiolites, y compris chez les nourrissons hospitalisés en USIP. Ces formes sévères de bronchiolite dues au VRS concernaient majoritairement les nourrissons de moins de 6 mois. L'impact économique du VRS était important (65% du coût total des bronchiolites hospitalisées en USIP). Ces données doivent être prises en compte pour l'élaboration d'un futur plan préventif.

## I - INTRODUCTION

La bronchiolite aiguë est une infection respiratoire basse épidémique, saisonnière, du nourrisson. C'est une bronchopathie obstructive qui se manifeste cliniquement par une dyspnée à prédominance expiratoire. Elle survient dans les suites d'une rhinopharyngite le plus souvent (1,2). L'obstruction des voies aériennes est à la fois endoluminale (bouchon muqueux) et murale (inflammation pariétale) (1). Elle est responsable d'une détresse respiratoire d'intensité variable (polypnée, signes de lutte et distension thoracique) qui peut perturber l'alimentation. La distension thoracique et les signes de lutte sont, en dehors de l'épuisement, proportionnels au degré de l'obstruction (1,2).

La bronchiolite est d'origine virale. Elle est majoritairement due au Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (1,2). D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le VRS est responsable, à travers le Monde, de 60% des infections respiratoires de l'enfant et de plus de 80% des infections respiratoires basses chez l'enfant de moins d'un an durant la période épidémique (2). D'après une méta-analyse récente, on estime qu'en 2015, à travers le Monde, il y aurait eu 33,1 millions d'infections aiguës respiratoires basses dues au VRS, chez les enfants de moins de 5 ans (3). Ces épisodes sont responsables de 3,2 millions d'hospitalisation dont 45% chez les nourrissons de moins de 6 mois (3).

Le VRS est un virus à acide ribonucléique (ARN), pléïomorphe, de la famille des *Paramyxoviridae*. Il existe deux groupes antigéniques : VRS A et VRS B. Il est composé d'un ARN d'une dizaine de gènes et d'une enveloppe lipidique sur laquelle sont notamment fixées deux glycoprotéines : La glycoprotéine G sert pour l'attachement du virus à la cellule hôte tandis que la glycoprotéine F est responsable de la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire afin de permettre la pénétration intracellulaire du virus (2,4). Ces glycoprotéines jouent un rôle dans la formation des anticorps neutralisants (4). La transmission du VRS est interhumaine ; elle se fait de façon directe par les sécrétions respiratoires, ou indirecte par les mains ou le matériel souillés (1,2,4).

En France, la bronchiolite à VRS affecte 460 000 nourrissons par an (1) soit 30 % de la population des enfants de moins de 2 ans et constitue un problème de santé publique (1,5). La majorité des cas ont lieu pendant la période épidémique, soit

de mi-octobre à mars dans les pays tempérés comme la France (2,5). Durant la saison épidémique de 2016-2017, plus d'un tiers des passages aux urgences pour bronchiolite ont entraîné une hospitalisation soit presque un quart des hospitalisations toutes causes confondues sur cette période (5). Le taux d'hospitalisation pour bronchiolite en France a été évalué à 35,8 pour 1000 nourrissons de moins de 1 an dans une analyse des données de 2009 du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) (6). Dans cette même étude, il est estimé qu'environ 10% de ces cas sont hospitalisés dans des services de « soins aigus », essentiellement représentés par des unités de soins intensifs, de soins continus ou réanimations néonatales ou pédiatriques (6). La bronchiolite grave est d'ailleurs connue comme la principale cause d'admission en Unités de Soins Intensifs Pédiatriques (USIP) (7). Les décès imputables à la bronchiolite en France sont inférieurs à 1% des cas (5,6).

Les autres agents pathogènes les plus fréquemment à l'origine de décès secondaires à une infection respiratoire chez le nourrisson sont le *Streptococcus pneumoniae* et l'*Haemophilus influenzae b*. Contrairement aux infections respiratoires à VRS, ces infections peuvent être prévenues grâce à la vaccination (8). Pour limiter les bronchiolites à VRS, le seul traitement actuellement indiqué est le palivizumab (Synagis®). Cet anticorps monoclonal neutralisant est dirigé contre la glycoprotéine F du VRS et confère une immunoprophylaxie passive. En plus d'être onéreux, ce traitement préventif nécessite des injections répétées mensuellement durant la période épidémique. Il est donc actuellement réservé aux nourrissons les plus à risque d'infection respiratoire basse à VRS (2). En France, les trois indications du palivizumab sont : enfants nés prématurément (à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS) ou enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ou enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique (9).

Du fait de son impact médico-économique important à travers le Monde, des recherches sur le VRS sont en cours afin de développer un traitement antiviral spécifique et un vaccin (2,3,5,10–12). Un âge de moins d'un an étant un facteur de sévérité connu pour dans les infections à VRS, cette population représente une cible vaccinale privilégiée. De même, les femmes enceintes pourraient être une cible

potentielle pour protéger les nouveau-nés et jeunes nourrissons par l'intermédiaire des anticorps maternels transmis par voie transplacentaire en fin de grossesse (2,5,10–12).

Un réseau européen structuré, le consortium européen RESCEU (REspiratory Syncytial virus Consortium in EUrope) a été créé en 2016 dans le cadre de ces recherches, afin de fournir des données récentes sur le poids médico-économique du VRS.

L'équipe d'accueil EA2694, Université de Lille, étant partenaire de ce projet, nous avons réalisé une étude afin d'évaluer l'impact médico-économique de la bronchiolite chez les nourrissons de moins de 2 ans hospitalisés pour ce motif dans les services de réanimation (néonatale et pédiatrique), les unités de soins continus pédiatriques (USCP) et de soins intensifs néonataux (SINN) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille de 2014 à 2015 inclus. Afin de simplifier la lecture, l'ensemble de ces quatre unités était nommé USIP.

L'objectif principal était de comparer les caractéristiques des bronchiolites à VRS versus « non-VRS » hospitalisées en USIP au CHU de Lille de janvier 2014 à décembre 2015 inclus. Le sous-groupe des bronchiolites à VRS était également secondairement étudié par tranches d'âge.

Les objectifs secondaires étaient (1) d'évaluer les caractéristiques des nourrissons de moins de 2 ans ayant présenté une bronchiolite et hospitalisés pour ce motif dans les services d'USIP du CHU de Lille de 2014 à 2015 inclus et (2) de comparer les patients ayant présenté une bronchiolite à VRS seul (« mono VRS ») avec les patients ayant présenté une bronchiolite à VRS associé à un ou plusieurs autres VRS (« poly VRS »). Pour terminer, (3) une analyse médico-économique était réalisée afin d'évaluer le coût de la bronchiolite sévère et notamment le poids du VRS au CHU de Lille.

## **II – METHODES**

### **1) Caractéristiques générales de l'étude**

Cette étude monocentrique était rétrospective, descriptive et analytique. Elle évaluait l'ensemble des séjours des enfants de moins de 2 ans hospitalisés pour une bronchiolite au CHU de Lille dans les quatre services d'USIP du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 31 décembre 2015.

### **2) Critères d'inclusion et d'exclusion**

Tous les patients âgés de moins de 2 ans, hospitalisés au CHU de Lille dans une des quatre unités d'USIP (réanimations néonatale et pédiatrique, SINN et USCP) pour un syndrome grippal avec manifestation respiratoire ou une bronchiolite étaient inclus.

L'absence de prélèvement virologique ou un résultat virologique négatif ou un âge strictement supérieur à 2 ans étaient des critères d'exclusion. Les patients qui étaient hospitalisés initialement pour un autre motif qu'une bronchiolite et qui présentaient au cours de leur séjour un épisode de bronchiolite étaient également exclus.

### **3) Critères de jugement**

Le critère de jugement pour l'objectif principal était la détection ou non du VRS sur un prélèvement analysé en virologie. Le critère de jugement pour le premier objectif secondaire était la présence ou non d'une co-infection virale parmi les patients ayant un prélèvement positif pour le VRS.

### **4) Définitions**

La bronchiolite était définie par le tableau clinique suivant : toux, dyspnée avec crépitations ou sibilants diffus à l'auscultation, associées ou non à une rhinite (1,2).

La prématurité était définie par un terme de naissance strictement inférieur à 37 semaines d'aménorrhée.

Les comorbidités relevés dans le cadre de cette étude étaient les suivantes : cardio-respiratoires (broncho dysplasie pulmonaire, hernie de coupole diaphragmatique, cardiopathie cyanogène, hypertension artérielle pulmonaire), génétique et/ou malformative (trisomie 21, trisomie 18, atrésie œsophagienne,

syndrome de Pierre Robin, syndrome de Vacterl, hypoplasie ou atrésie trachéale,...), neurologique (avec atteinte respiratoire, le plus souvent dans le cadre d'une atteinte du tronc cérébral) et les autres comorbidités (maladies métaboliques, laryngomalacie sévère).

Les complications infectieuses étaient définies comme une surinfection de la bronchiolite, fébrile ou non, présumée bactérienne : otites, pneumonies, septicémie. Elles étaient consignées dans les courriers de sortie.

Les durées de séjour en USIP (réanimation, SINN ou USCP) étaient calculées en heures, en considérant une durée inférieure ou égale à 60 minutes comme égale à une heure.

Les autres durées étaient calculées en jours, en considérant une durée inférieure ou égale à 24 heures comme égale à un jour. Les durées étaient soit notées dans le courrier de sortie, soit calculées à partir des durées de début et de fin consignées dans les logiciels utilisés pour le recueil.

Le terme de support ventilatoire désignait l'utilisation d'un des dispositifs suivants : oxygénothérapie à haut débit, ventilation en pression positive continue ou ventilation mécanique. Les deux premiers supports étaient considérés comme non invasif et la ventilation mécanique était définie comme un support ventilatoire invasif.

L'infection à VRS était définie par une identification du VRS par immunofluorescence (IF) ou par Polymerase Chain Reaction (PCR) dans les sécrétions rhino-pharyngées du patient. Plus rarement, il pouvait s'agir d'un prélèvement broncho-alvéolaire. Les autres virus responsables de bronchiolite étaient identifiés de la même façon à l'exception des bocavirus, coronavirus, rhinovirus, métapneumovirus et entérovirus qui sont recherchés uniquement par PCR.

## **5) Déroulé de l'étude**

Une fiche « standardisée » de recueil de données a été établie à partir de la bibliographie actuelle sur le VRS. Cette fiche a d'abord été testée sur dix patients choisis au hasard parmi les patients inclus, puis ajustée et validée en réunion d'équipe (Annexe 1). Le recueil de données a été réalisé par plusieurs médecins en récoltant les informations contenues dans le courrier de sortie d'hospitalisation informatisé de l'hôpital Jeanne de Flandre (Sillage<sup>®</sup>). Par le biais de réunions et communications fréquentes, il y avait une harmonisation inter-observateurs des données recueillies. Le recueil s'effectuait dans un fichier Excel<sup>®</sup> commun à chaque observateur, dont les données étaient anonymisées.

Ces données étaient complétées par le relevé de paramètres plus spécifiques aux bronchiolites considérées comme plus sévères, car hospitalisées en USIP. Elles étaient recueillies par un unique médecin, soit à partir du logiciel IntelliSpace Critical Care and Anesthesia<sup>®</sup> commun aux services de réanimation pédiatrique et d'USCP, soit à partir du logiciel Sillage<sup>®</sup>. Les éléments concernant la population de l'étude qui étaient préalablement recueillis par les autres praticiens, étaient vérifiés par ce même unique médecin. Les différents fichiers étaient cryptés.

## **6) Identification des patients**

Les codes J10.1, J11.1, J21.0, J21.8 et J21.9 de la Classification Internationale des Maladies, 10ème révision (CIM-10) étaient utilisés en diagnostic principal ou associé afin d'identifier la population. Ces données étaient fournies par le Département d'Information Médicale (DIM) du CHU de Lille.

Une double vérification était effectuée grâce aux fichiers virologiques du laboratoire du CHU de Lille. Elle permettait, après lecture des dossiers médicaux, d'inclure les patients non repérés par les données DIM mais dont les caractéristiques permettaient une inclusion dans l'étude selon les critères d'inclusion suscités.

Les patients n'ayant pas eu de prélèvement pour analyse virologique de l'agent infectieux en cause pour leur bronchiolite étaient exclus. Il en était de même si le prélèvement ne permettait pas d'identifier de virus (prélèvement virologique négatif). Ce résultat était la plupart du temps noté dans le courrier de sortie de

l'enfant. Il était vérifié sur la base de données du laboratoire de virologie du CHU de Lille, répertoriant toutes les recherches de virus respiratoires effectuées en IF ou en PCR chez les patients de moins de 18 ans. En cas de discordance entre le résultat du courrier de sortie et les données du laboratoire, seul le résultat du fichier laboratoire était retenu.

## **7) Données recueillies (Annexe 1)**

Les données anamnestiques recueillies comprenaient des données « patient » (âge, genre, allaitement maternel en cours, antécédents médicaux dont nombre de bronchiolite antérieure, prématurité et prophylaxie par palivizumab), des données de « pré-admission » (consultation chez un médecin préalablement à l'hospitalisation, prescription d'antibiotiques ou de kinésithérapie respiratoire avant l'hospitalisation, hospitalisation antérieure pour ce même épisode de bronchiolite, patient adressé par un praticien, provenance du patient) et des données « séjour » (service d'admission, durée totale de séjour et durée dans les différents services d'USIP).

Sur le plan clinique, on relevait des données à l'admission en USIP (score de Wood modifié, score de Paediatric Index of Mortality 2 [PIM 2], Fréquence Respiratoire [FR]) ainsi que les notions d'apnée, de fièvre ou de surinfection bactérienne au cours du séjour. On relevait aussi les données de prise en charge thérapeutique et leur durée respective (oxygénothérapie, support ventilatoire, nutrition entérale, perfusion, utilisation d'inotropes, mise en place d'un cathéter central ou d'une oxygénation par membrane extra corporelle).

Les données paracliniques recueillies étaient le pH et la pCO<sub>2</sub> à l'admission en USIP, la réalisation de radiographie thoracique pendant le séjour et le cas échéant le nombre de clichés faits pendant la durée du séjour, la réalisation de bilan sanguin, le résultat de la recherche des virus respiratoires.

Concernant l'évolution après le séjour, les notions de transfert vers un autre centre hospitalier périphérique, de séquelles, de réhospitalisation dans la semaine suivant la sortie, de prescription de kinésithérapie respiratoire, de programmation d'une consultation au CHU au décours de l'hospitalisation ou d'un décès étaient recherchées dans les dossiers médicaux.

## **8) Données financières**

Le coût des séjours étaient évalués à partir des données fournies par le DIM. Il correspondait aux tarifs en vigueur des GHM (Groupes Homogènes de Malades) auxquels s'ajoutaient les suppléments journaliers de réanimation, de surveillance continue, de soins intensifs et de néonatalogie. En premier lieu, les coûts de ces bronchiolites étaient évalués pour l'ensemble du séjour au CHU de Lille puis dans un second temps, on évaluait spécifiquement les coûts dans les services d'USIP.

## **9) Analyses statistiques**

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement ainsi que par l'intermédiaire du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage.

Si les effectifs étaient suffisants, les variables qualitatives ont été comparées entre les groupes grâce à des tests de Khi-Deux. En cas de non validité de ces tests (effectifs théoriques < 5), des tests exacts de Fisher ont été utilisés. Dans le cas de la comparaison de plus de deux groupes, des tests globaux du Khi-Deux ou de Fisher ont été utilisés puis des tests post-oc de comparaison 2 à 2 des groupes ont été lancés avec ajustements de Bonferroni pour multiplicité des tests.

Si les effectifs étaient suffisants, les variables quantitatives ont été comparées entre les groupes par l'intermédiaire de tests de Student. En cas de non normalité des données, des tests non paramétriques de Wilcoxon ont été utilisés. Dans le cas de la comparaison de plus de deux groupes, des analyses de la variance (ANOVA) ont été utilisées en cas de normalité des paramètres et des tests de Kruskal-Wallis en cas de non normalité des paramètres. Des tests post-oc de comparaison 2 à 2 des groupes ont ensuite été lancés (tests de Student ou de Wilcoxon en fonction de la normalité des données) avec ajustements de Bonferroni pour multiplicité des tests.

Un modèle de régression logistique pas à pas descendant a été utilisé pour l'analyse multivariée. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

## **10) Aspects réglementaires**

Cette recherche non interventionnelle a été déclarée, comme l'impose la loi Jardé, auprès de la « Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés » (CNIL) numéro DEC16-274, via le site intranet du CHU de Lille.

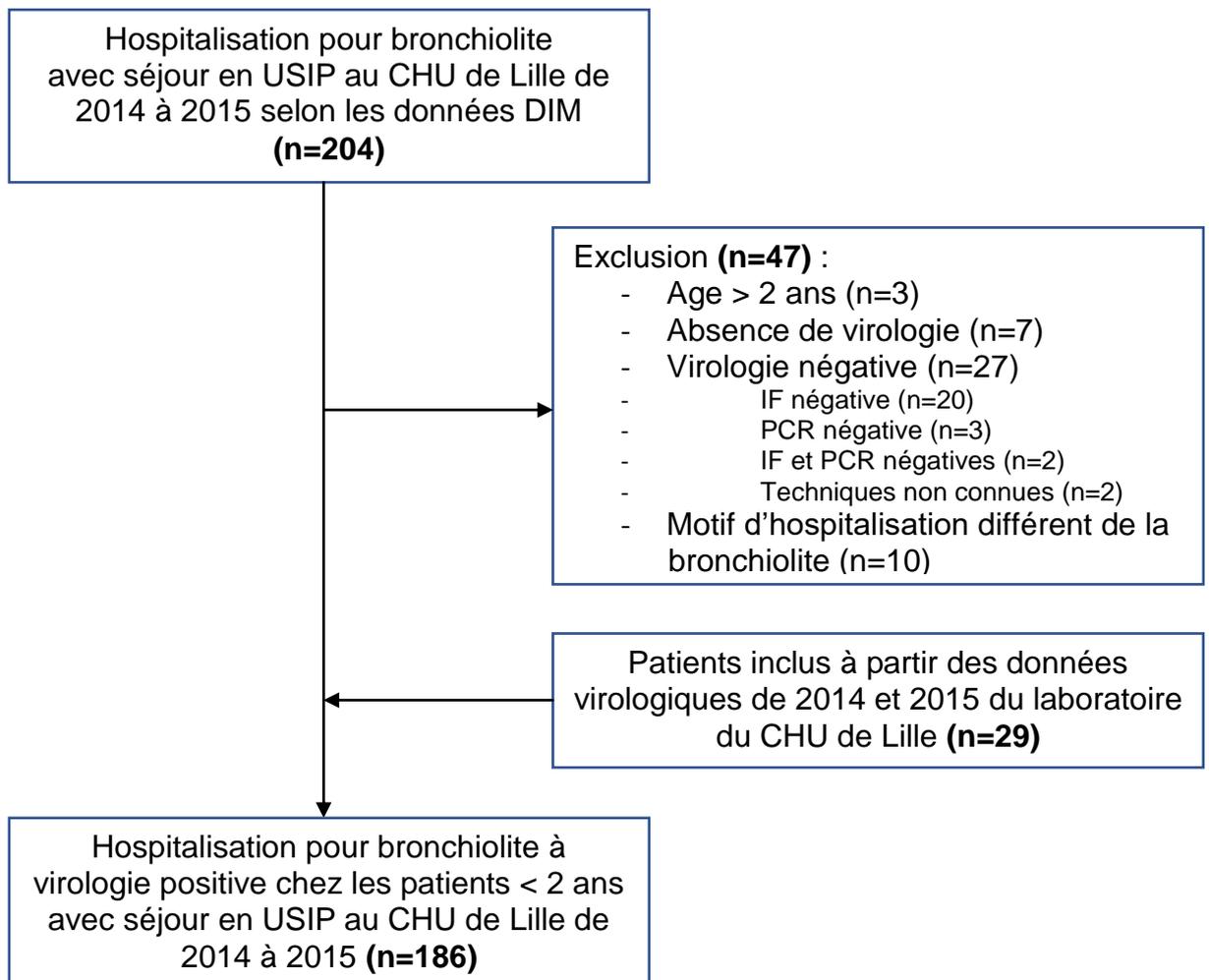
L'information des familles était faite via la charte d'établissement et le courrier de sortie stipulant que les données concernant le séjour pouvaient être utilisées à des fins de recherche et que les parents pouvaient s'y opposer.

### III – RESULTATS

#### 1) Caractéristiques générales de la population

A partir des codes de la CIM-10, le DIM permettait d'identifier 204 patients ayant séjourné en USIP pour une bronchiolite de 2014 à 2015 au CHU de Lille. Parmi eux, 47 cas avaient des critères d'exclusion.

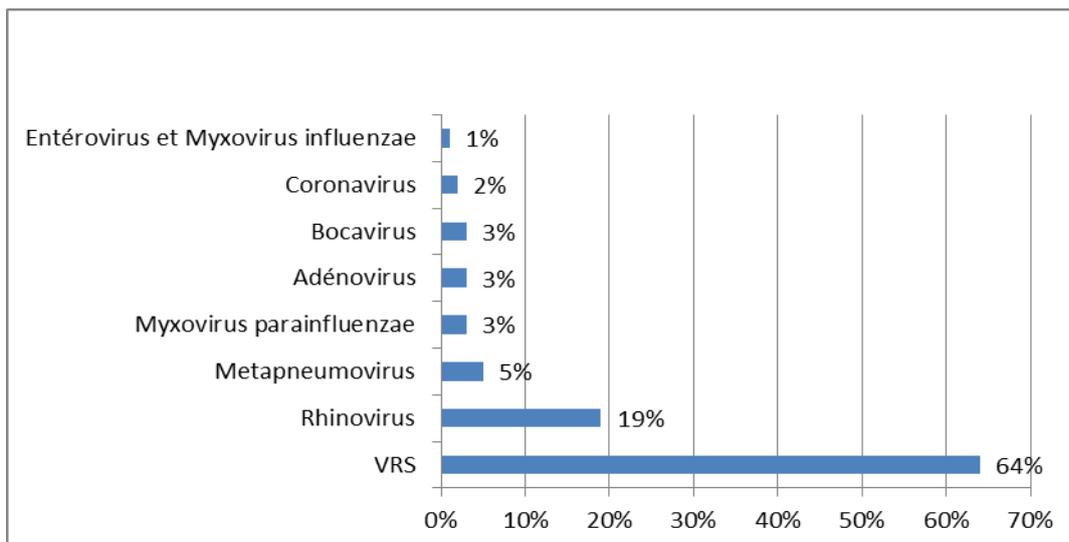
Les données du laboratoire de virologie permettaient d'identifier tous les patients ayant eu un prélèvement virologique positif en USIP. Les dossiers médicaux de ces patients étaient analysés permettant d'identifier 29 cas supplémentaires répondant aux critères d'inclusion de l'étude. Au total, 186 patients étaient inclus. La figure 1 représente le diagramme de flux de l'étude.



**Figure 1 :** Diagramme de flux des patients admis pour bronchiolite en réanimations ou soins intensifs pédiatriques du CHU de Lille en 2014 et 2015 inclus.

L'âge moyen était de 106 jours (médiane : 51 ; extrêmes 9-714 jours) et le sex ratio M/F était de 1,3. Un antécédent de naissance prématurée concernait 58 patients (31% ; une donnée manquante [DM]) et 35 patients (19%) avaient une comorbidité (38% d'origine cardiorespiratoire ; 44% de type génétique et/ou polymalformative ; 9% d'origine neurologique et 9% d'autres origines). Sur 58 enfants nés prématurément, trente avaient une indication à une immunoprophylaxie par palivizumab selon les recommandations françaises et 2 patients en avaient effectivement reçu (5 DM). Quatre nourrissons, non nés prématurément et ayant une comorbidité, recevaient du palivizumab (une agénésie des valves pulmonaires, un syndrome de Gorlin et deux enfants avec une hernie de coupole diaphragmatique).

L'épisode de bronchiolite était le premier du nourrisson pour 141 enfants inclus (83% ; 17 DM). Au total, il y avait 217 virus détectés chez les 186 patients de l'étude et une co-infection virale existait chez 26 enfants (14%). Jusque 4 virus différents étaient détectés chez un même patient lors d'un seul prélèvement. Le VRS était détecté chez 140 patients (75%) et parmi eux, il y avait 17 cas de co-infection avec au moins un autre virus (12%). Le rhinovirus et le métapneumovirus étaient les deux autres virus les plus fréquemment identifiés, chez respectivement 41 et 11 patients. La figure 2 représente la répartition des 217 virus détectés en IF et/ou PCR chez l'ensemble des patients de l'étude.



**Figure 2** : Répartition en pourcentages des virus détectés en IF et/ou PCR dans la population totale de l'étude.

Il y avait 49 prélèvements analysés uniquement par IF, 86 analysés uniquement par PCR et 20 étaient à la fois analysés en IF et PCR. On ne connaissait pas la technique d'identification du virus dans 31 cas (analyse réalisée dans un autre laboratoire que celui du CHU de Lille).

Avant l'admission hospitalière, au moins 84 enfants (46%) avaient consulté un médecin pour des manifestations respiratoires. Il en avait découlé une prescription d'antibiothérapie et de kinésithérapie respiratoire respectivement chez au moins 19 (10%) et 28 (15%) nourrissons. Vingt-huit patients étaient adressés par un professionnel de santé (15%).

Une admission dans un des quatre services d'USIP se faisait directement depuis un autre centre hospitalier de la région pour 86 enfants (47%) sans passer par une consultation aux urgences pédiatriques du CHU de Lille (1 DM). Concernant le service d'admission, 143 patients (77%) débutaient leur séjour au CHU en USIP dont 36% en réanimation pédiatrique, 48% en USCP, 14% en réanimation néonatale et moins de 2% en SINN.

La durée totale de séjour au CHU de Lille était en moyenne de 9,8 jours (médiane : 7,5 ; extrêmes 1-65 jours). La durée de séjour en USIP était en moyenne de 133 heures (soit 5,5 jours ; médiane : 85 heures ; extrêmes 7-1464 heures) dont 138 heures en moyenne en réanimation (soit 5,8 jours ; médiane : 83 heures ; extrêmes 2-863 heures) et 99 heures en moyenne en SINN et/ou USCP (soit 4,1 jours ; médiane : 75 heures ; extrêmes 7-601 heures).

A l'admission en USIP, le score de gravité PIM2 moyen était de 2,8% (médiane : 1,2 ; extrêmes 0,1-26,7% ; 42 DM) et celui du Wood modifié de 3,6 (médiane : 3,5 ; extrêmes : 0,5-8,0). La FR à l'admission était en moyenne à 47/minute (médiane : 46 ; extrêmes 7-90). La bronchiolite se compliquait d'apnées chez 66 patients (37%). Une fièvre était présente chez 105 nourrissons (57%) et 72 bronchiolites (39%) étaient traitées par une antibiothérapie dans le cadre d'une surinfection bactérienne présumée (pneumopathie bactérienne dans 91% des cas).

Le pH moyen et médian à l'admission était à 7,29 (extrêmes : 6,80 -7,47 ; 33 DM) et la pCO<sub>2</sub> moyenne et médiane à 60 mmHg (extrêmes : 31-118 mmHg ; 26 DM).

Une radiographie de thorax était réalisée chez 93% des enfants avec en moyenne 3,6 clichés par nourrisson durant le séjour au CHU (médiane : 2 ; extrêmes 1-43). Un bilan sanguin était réalisé dans 99% des cas.

Sur le plan thérapeutique, 97% des nourrissons nécessitaient une oxygénothérapie et 83% avaient un support ventilatoire pendant une durée moyenne de 5,1 jours. Sur 151 patients pour lesquels les différents types de support ventilatoire utilisés étaient connus, 127 avaient uniquement été ventilés de façon non invasive (84%). Une nutrition entérale était mise en place chez 68% des nourrissons pendant une durée moyenne de 5,7 jours. Dans 10% des cas, le nourrisson avait des troubles hémodynamiques qui nécessitaient au moins un remplissage et 4% recevaient des drogues inotropes. Un seul patient nécessitait une oxygénation extra corporelle par membrane pendant un jour. Les autres caractéristiques concernant la prise en charge thérapeutique des patients sont résumées dans le tableau 1.

Quatre nourrissons avaient des complications notables (un pneumothorax, un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti diurétique, une thrombose d'un cathéter central, un état de mal épileptique avec sidérations myocardique et médullaire). Deux décès, dans un contexte de défaillance multi viscérale, survenaient durant la période de l'étude. Les deux nourrissons étaient nés à terme et n'avaient pas d'antécédent. L'un était hospitalisé pour une bronchiolite à VRS et l'autre avait une bronchiolite à rhinovirus et métapneumovirus qui se compliquait d'une septicémie à *Pseudomonas aeruginosa*.

A la suite de l'hospitalisation en USIP, 74 nourrissons (40%) étaient transférés dans un centre hospitalier périphérique pour terminer leur prise en charge thérapeutique. Au moins 20% des enfants avaient une prescription de kinésithérapie respiratoire pour le retour à domicile. Six enfants étaient à nouveau hospitalisés dans les 7 jours suivant leur fin de séjour au CHU dont un pour surinfection bactérienne, un pour gastroentérite aiguë et un pour le même épisode de bronchiolite. Une consultation pédiatrique au CHU de Lille était programmée au décours de l'épisode de bronchiolite chez 42 enfants (23%).

**Tableau 1** : Caractéristiques des prises en charge thérapeutiques des nourrissons hospitalisés pour bronchiolite dans les services d'USIP du CHU de Lille de 2014 à 2015 inclus.

Variables	Population totale (n=186)			
	n (%)	Moyenne (ET)	Médiane (EIQ)	DM (n)
<b>O2</b>	181 (97)			0
<b>durée d'O2 (j)</b>	173 (96)	6,9 (6,3)	5,0 (3,0-9,0)	8
<b>Support ventilatoire</b>	153 (83)			1
<b>durée totale (j)</b>	151 (99)	5,1 (4,9)	3,0 (2,0-7,3)	2
<b>durée de VM (j)</b>	24	6,7 (4,8)	7,0 (3,0-8,0)	0
<b>durée de VNI (j)</b>	147 (96)	4,2 (3,4)	3,0 (2,0-6,0)	2
<b>Nutrition entérale</b>	123 (68)			4
<b>durée (j)</b>	102 (83)	5,7 (6,1)	4,0 (2,0-8,0)	21
<b>Perfusion</b>	157 (86)			4
<b>durée (j)</b>	137 (87)	3,4 (2,9)	3,0 (2,0-4,0)	20
<b>Cathéter central</b>	12 (6)			1
<b>durée (j)</b>	12	9,5 (6,2)	7,0 (5,8-15,0)	0
<b>Inotropes</b>	7 (4)			0
<b>durée (j)</b>	7	2,2 (1,3)	2,0 (1,5-2,0)	0

*ET : écart-type ; EIQ : écart inter quartile ; DM : données manquantes ; O2 : oxygénothérapie ; j : jours ; VM : ventilation mécanique ; VNI : Ventilation non invasive.*

## 2) Analyse comparative des patients « VRS » versus « non VRS »

Cent quarante nourrissons de l'étude avaient une bronchiolite avec un prélèvement positif pour le VRS (75%). Ces patients avaient un âge médian de 47 jours avec une différence statistiquement significative concernant l'âge par rapport aux patients « non VRS ». Les patients « non VRS » étaient majoritairement des garçons et avaient plus fréquemment un antécédent de prématurité ou des comorbidités par rapport aux patients « VRS », avec des différences statistiquement significatives (tableau 2).

Les patients « VRS » consultaient significativement plus fréquemment un médecin avant l'admission hospitalière. Les caractéristiques des autres variables dichotomiques chez les patients « VRS » versus « non VRS » de l'étude sont détaillées dans le tableau 2.

**Tableau 2** : Comparaison des variables dichotomiques des bronchiolites à « VRS » versus « non VRS » hospitalisées en USIP au CHU de Lille de 2014 à 2015 inclus.

Variables	VRS		p
	Oui (n=140)	Non (n=46)	
Garçons, n (%)	71 (51)	35 (76)	0,003
Prématurité, n (%)	42 (30)	16 (35)	0,54
Comorbidités, n (%)	15 (11)	20 (44)	<10 <sup>-3</sup>
Cs médecin traitant, n (%)	72 (52)	12 (26)	0,002
Adressé par praticien, n (%)	21 (15)	7 (15)	0,97
Forme apnéique, n (%)	48 (35)	18 (41)	0,48
Fièvre, n (%)	78 (56)	27 (61)	0,51
Support ventilatoire, n (%)	117 (84)	36 (78)	0,41
Nutrition entérale, n (%)	95 (69)	28 (64)	0,52
Surinfection, n (%)	52 (37)	20 (44)	0,38
Co-infection virale, n (%)	17 (12)	9 (20)	0,21

VRS : virus respiratoire syncytial ; IC : intervalle de confiance ; Cs : consultation.

La pCO<sub>2</sub> à l'admission était statistiquement plus élevée chez les patients « VRS ». Les patients « non VRS » avaient des durées de nutrition entérale significativement plus longues. Les durées de séjour en USIP étaient significativement plus longues chez les patients « non VRS » (durée moyenne de 7,9 jours vs. 4,8 jours), de même que les durées de séjour en USCP/SINN (Tableau 3).

**Tableau 3 :** Comparaison des variables continues des bronchiolites à « VRS » versus « non VRS » hospitalisées en USIP au CHU de Lille de 2014 à 2015 inclus.

Variables	VRS				p
	Oui (n=140)		Non (n=46)		
	n	Médiane (EIQ)	n	Médiane (EIQ)	
<b>Age (j)</b>	140	47 (29-80)	46	88 (40-215)	0,002
<b>Score de Wood modifié*</b>	128	3,5 (3,0-4,0)	40	3,5 (2,3-5,0)	0,90
<b>Fréquence respiratoire*</b>	123	46,0 (35,0-60,0)	38	45,5 (33,0-57,0)	0,88
<b>Score PIM 2*</b>	110	1,2 (0,8-2,0)	34	1,2 (0,9-4,0)	0,37
<b>pH*</b>	113	7,29 (7,23-7,32)	40	7,33 (7,27-7,37)	0,05
<b>pCO<sub>2</sub></b>	120	61,5 (51,0-71,5)	40	50,5 (41,5-63,5)	0,002
<b>Durée totale de séjour (j)</b>	140	6,5 (4,0-11,0)	46	10,0 (4,0-18,0)	0,05
<b>Durée en USIP (h)</b>	140	86 (59-141)	46	82 (50-238)	0,003
<b>en USCP/SINN (h)</b>	88	73 (43-103)	20	105 (61-198)	0,04
<b>en réanimations (h)</b>	69	86 (43-187)	33	72 (41-232)	0,99
<b>O<sub>2</sub></b>	137		40		
<b>dont durée (j)</b>	133	4,0 (3,0-8,0)	40	5,0 (2,0-10,6)	0,33
<b>Ventilation</b>	117		36		
<b>dont durée (j)</b>	115	3,0 (2,0-5,5)	36	4,5 (1,5-9,5)	0,31
<b>VM</b>	16		8		
<b>dont durée (j)</b>	16	5,8 (2,8-8,0)	8	8,8 (3,5-13,5)	0,24
<b>VNI</b>	113		34		
<b>dont durée (j)</b>	111	3,0 (2,0-4,5)	34	2,8 (1,5-8,0)	0,58
<b>Nutrition entérale</b>	95		28		
<b>dont durée (j)</b>	77	4,0 (2,0-7,0)	25	6,0 (3,0-12,0)	0,01

\* à l'admission ; VRS : virus respiratoire syncytial ; EIQ : écart interquartile ; j : jours ; PIM2 : Paediatric Index of Mortality 2 ; USIP : unité de soins intensifs pédiatriques ; h : heures ; USCP : unité de soins continus pédiatriques ; SINN : soins intensifs néonataux ; O<sub>2</sub> : oxygénothérapie ; VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive.

Il y avait une association forte entre la variable « comorbidités » et les covariables « durée de nutrition entérale » ( $p=0,0003$ ) et « consultation chez un médecin avant l'admission hospitalière » ( $p=0,046$ ) nous incitant entre les trois variables à ne retenir dans le modèle multivarié que la variable « comorbidités ».

L'analyse multivariée a permis de montrer que chez les patients hospitalisés pour une bronchiolite en USIP, le sexe masculin était lié à l'absence de bronchiolite à VRS et la pCO<sub>2</sub> élevée à l'admission était un facteur de risque de bronchiolite à VRS (Tableau 4). Le caractère discriminant de ce modèle (aire sous la courbe ROC : 0,72) est moyen.

**Tableau 4** : Analyse multivariée des variables associées à la bronchiolite à VRS en USIP, au CHU de Lille de 2014 à 2015 inclus.

<b>Variables</b>	<b>OR ajusté</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<b>Sexe masculin</b>	0,29	0,12-0,69	0,005
<b>Comorbidités</b>	*		
<b>Age</b>	*		
<b>pCO<sub>2</sub> à l'admission</b>	1,05	1,02-1,08	0,001

\* : variables exclues du modèle lors de la régression logistique ; OR : odd-ratio.

### **3) Analyse en sous-groupe en fonction de l'âge des patients « VRS »**

#### **3.1. Analyse en deux tranches d'âge des patients « VRS »**

En premier lieu, on analysait les bronchiolites à VRS en fonction de 2 classes d'âge ( $\leq 6$  semaines et  $> 6$  semaines). Les tableaux 5 et 6 détaillent ces résultats.

Les patients avec une bronchiolite sévère à « VRS » de plus de 6 semaines étaient significativement plus souvent nés prématurément et/ou avaient une comorbidité. Ils étaient traités significativement plus souvent pour une surinfection.

Les nourrissons de moins de 6 semaines avaient significativement plus souvent eu une nutrition entérale. Ces patients étaient plus souvent allaités et avaient plus souvent une bronchiolite compliquée d'apnées (Tableau 5). Les patients de moins de 6 semaines avaient, à l'admission, un score de Wood modifié significativement plus bas et une pCO<sub>2</sub> significativement plus élevée (Tableau 6).

Une analyse multivariée était faite pour identifier les variables indépendamment associées à l'infection à VRS chez le nourrisson de moins de 6 semaines. Les variables significatives issues du modèle de régression logistique étaient le score de Wood modifié, la pCO<sub>2</sub> et l'absence de comorbidité (Tableau 7).

**Tableau 5 :** Comparaison en fonction de l'âge des variables dichotomiques des bronchiolites à « VRS » hospitalisées en USIP au CHU de Lille de 2014 à 2015 inclus.

Variables	VRS		p	
	n '(%)	< 43 jours (n=65)		≥ 43 jours (n=75)
<b>Sex ratio M/F</b>		0,97	1,08	0,70
<b>Prématurité, n (%)</b>	42 (30)	12 (18)	30 (40)	<0,01
<b>Comorbidités, n (%)</b>	15 (11)	1 (2)	14 (19)	<10 <sup>-3</sup>
Cardiorespiratoire, n	3	0	3	
Génétique/Polymalformatif, n	8	1	7	
Neurologique, n	2	0	2	
Autres, n	2	0	2	
<b>Allaitement</b>	36 (26)	22 (34)	14 (19)	0,05
<b>Cs médecin traitant, n (%)</b>	72 (52)	34 (52)	38 (52)	0,98
<b>Apnée, n (%)</b>	48 (35)	28 (44)	20 (27)	0,05
<b>Fièvre, n (%)</b>	78 (56)	34 (52)	44 (59)	0,45
<b>O2, n (%)</b>	137 (98)	64 (99)	73 (97)	NA
<b>Ventilation, n (%)</b>	117 (84)	57 (88)	60 (80)	0,20
<b>Nutrition entérale, n (%)</b>	95 (69)	50 (78)	45 (61)	0,03
<b>Surinfection, n (%)</b>	52 (37)	19 (29)	33 (44)	0,07
<b>Co-infection, n (%)</b>	17 (12)	6 (9)	11 (15)	0,33
<b>Perfusion, n (%)</b>	121 (88)	55 (87)	66 (89)	0,73
<b>KTC, n (%)</b>	8 (6)	4 (6)	4 (5)	1,00
<b>Décès, n (%)</b>	1 (<1)	1 (2)	0	NA

VRS : virus respiratoire syncytial ; M/F : masculin/féminin ; Cs : consultation ; O2 : oxygénothérapie ; NA : non analysable ; KTC : cathéter central.

**Tableau 6** : Comparaison en fonction de l'âge des variables continues des bronchiolites à « VRS » hospitalisées en USIP au CHU de Lille de 2014 à 2015 inclus.

Variables	VRS				p
	âge < 43 j (n=65)		âge ≥ 43 j (n=75)		
	n	Médiane (EIQ)	n	Médiane (EIQ)	
<b>Score de Wood modifié*</b>	60	3,0 (2,5-4,0)	68	4,0 (3,0-4,5)	0,01
<b>Fréquence respiratoire*</b>	58	45,5 (35,0-60,0)	65	47,0 (35,0-60,0)	0,92
<b>Score PIM 2*</b>	51	1,44 (0,84-1,94)	59	1,06 (0,67-3,07)	0,34
<b>pH*</b>	51	7,28 (7,20-7,31)	62	7,30 (7,25-7,35)	0,06
<b>pCO2</b>	55	63 (56-75)	65	60 (47-67)	0,02
<b>Durée totale de séjour (j)</b>	65	8 (4-11)	75	6 (4-11)	0,17
<b>Durée en USIP (j)</b>	65	92 (67-170)	75	75 (56-123)	0,56
<b>en réanimation (h)</b>	65	0 (0-86)	75	0 (0-80)	0,84
<b>en USCP/SINN (h)</b>	65	25 (0-93)	75	41 (0-76)	0,65
<b>O2</b>	64		73		
<b>dont durée (j)</b>	62	5,0 (3,0-9,0)	71	3,5 (2,5-8,0)	0,10
<b>Ventilation</b>	57		60		
<b>dont durée (j)</b>	56	3,0 (2,0-6,8)	59	2,5 (1,5-4,0)	0,06
<b>VM</b>	8		8		
<b>dont durée (j)</b>	8	4,5 (2,3-7,5)	8	6,3 (4,3-8,8)	0,60
<b>VNI</b>	56		57		
<b>dont durée (j)</b>	54	3,0 (2,0-6,0)	57	2,5 (2,0-3,5)	0,10
<b>Nutrition entérale</b>	50		45		
<b>dont durée (j)</b>	41	4,0 (2,0-7,0)	36	3,0 (1,9-5,5)	0,87

VRS : virus respiratoire syncytial ; j : jours ; EIQ : écart interquartile ; \* à l'admission ; PIM2 : Paediatric Index of Mortality 2 ; USIP : unité de soins intensifs pédiatriques ; h : heures ; USCP : unité de soins continus pédiatriques ; SINN : soins intensifs néonataux ; O2 : oxygénothérapie ; VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive.

**Tableau 7** : Analyse multivariée des variables associées au jeune âge (< 43 jours) chez les patients admis pour bronchiolite à VRS en USIP au CHU de Lille de 2014 à 2015 inclus.

<b>Variables</b>	<b>OR ajusté</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
Présence de comorbidités	0,10	0,01-0,83	0,03
Formes apnéisantes	*		0,93
Nutrition entérale	*		0,23
Score de Wood modifié à l'admission	0,69	0,50-0,95	0,02
pCO2 à l'admission	1,04	1,01-1,07	0,02
Durée de séjour	*		0,75

\* : variables exclues du modèle lors de la régression logistique ; OR : odd-ratio.

### **3.2. Analyse en trois tranches d'âge des patients « VRS »**

En second lieu, nous avons étudié les patients VRS en trois tranches d'âge : moins d'un mois, 1 à 6 mois et plus de 6 mois.

Les patients de moins de 6 mois représentaient 85% des patients « VRS ».

Les patients de 6 mois et plus avaient significativement plus souvent une fièvre associée à leur bronchiolite.

Les patients de moins de 6 mois avaient significativement moins de comorbidité.

Les patients de moins d'un mois étaient moins souvent nés prématurément. Les patients de moins d'un mois avaient une pCO<sub>2</sub> plus élevée et un score de Wood modifié plus bas à l'admission avec une différence significative. Ils recevaient significativement plus souvent une nutrition entérale et avaient des durées d'oxygénothérapie et de support ventilatoire significativement plus élevées. Leur durée totale de séjour était aussi significativement plus élevée. Cette analyse en trois tranches d'âge est détaillée dans les tableaux 8 et 9.

**Tableau 8** : Comparaison en fonction de l'âge des variables dichotomiques des bronchiolites à « VRS » hospitalisées en USIP au CHU de Lille de 2014 à 2015 inclus.

Variables	VRS			p
	âge < 31j (n=39)	31j ≤ âge ≤ 180j (n=80)	âge > 180j (n=21)	
<b>Sex ratio M/F</b>	0,86	1,05	1,30	0,71
<b>Prématurité, n (%)</b>	6 (15)	29 (36)	7 (33)	0,06
<b>Comorbidités, n (%)</b>	1,0 (2,6)	4,0 (5,0)	10 (47,6)	<10 <sup>-3</sup>
Cardiorespiratoire, n	0	1	2	
Génétique/Polymalformatif, n	1	0	7	
Neurologique, n	0	1	1	
Autres, n	0	2	0	
<b>Allaitement, n (%)</b>	15 (39)	20 (25)	1 (5)	0,02
<b>Cs médecin traitant, n (%)</b>	18 (46)	42 (54)	12 (57)	0,65
<b>Apnée, n (%)</b>	16 (42)	29 (37)	3 (14)	0,08
<b>Fièvre, n (%)</b>	22 (56)	38 (48)	18 (85)	<0,01
<b>O2, n (%)</b>	38 (97)	78 (98)	21 (100)	NA
<b>Ventilation, n (%)</b>	34 (87)	68 (85)	15 (71)	0,25
<b>Nutrition entérale, n (%)</b>	33 (87)	52 (66)	10 (48)	<0,01
<b>Surinfection, n (%)</b>	12 (31)	28 (35)	12 (57)	0,11
<b>Co-infection, n (%)</b>	4 (10)	10 (13)	3 (14)	0,88
<b>Perfusion, n (%)</b>	31 (84)	72 (91)	18 (86)	0,43
<b>KTC, n (%)</b>	2 (5)	5 (6)	1 (5)	1
<b>Décès, n (%)</b>	0	1 (1)	0	NA

*VRS : virus respiratoire syncytial ; j : jours ; M/F : masculin/féminin ; Cs : consultation ; O2 : oxygénothérapie ; KTC : cathéter central ; NA : non évaluable.*

**Tableau 9** : Comparaison en fonction de l'âge des variables continues des bronchiolites à « VRS » hospitalisées en USIP au CHU de Lille de 2014 à 2015 inclus.

Variables	VRS						p
	âge < 31j (n=39)		31j ≤ âge ≤ 180j (n=80)		âge > 180j (n=21)		
	n	Médiane (EIQ)	n	Médiane (EIQ)	n	Médiane (EIQ)	
<b>Score de Wood modifié*</b>	35	3,0 (2,0-4,0)	72	4,0 (3,0-4,3)	21	4,0 (3,5-5,0)	0,02
<b>Fréquence respiratoire*</b>	34	47 (32-60)	70	45 (35-60)	19	52 (40-64)	0,28
<b>Score PIM 2*</b>	28	1,5 (0,8-1,9)	64	1,1 (0,8-2,0)	18	1,1 (0,5-4,2)	0,89
<b>pH*</b>	29	7,29 (7,21-7,31)	69	7,28 (7,22-7,31)	15	7,34 (7,29-7,35)	0,06
<b>pCO2</b>	32	63 (58-73)	72	62 (52-72)	16	48 (40-53)	<0,01
<b>Durée totale de séjour (j)</b>	39	10 (5-12)	80	5 (4-9)	21	7 (4-15)	<0,01
<b>dont durée en USIP (j)</b>	39	107 (74-207)	80	75 (47-103)	21	91 (63-136)	0,17
<b>Durée en réa (h)</b>	39	42 (0-92)	80	0 (0-68)	21	21 (0-136)	0,18
<b>Durée en USCP/SINN (h)</b>	39	18 (0-147)	80	46 (0-81)	21	0 (0-63)	0,18
<b>O2</b>	38		78		21		
<b>dont durée (j)</b>	37	7 (4-10)	75	3 (2-6)	21	4 (3-13)	<0,01
<b>Ventilation</b>	34		68		15		
<b>dont durée (j)</b>	33	4,0 (3,0-8,0)	67	2,5 (2,0-4,0)	15	2,5 (1,5-12)	0,04
<b>VM</b>	3		9		4		
<b>dont durée (j)</b>	3	3,0 (2,0-8,0)	9	5,5 (3,0-7,0)	4	8,8 (4,3-9,8)	NA
<b>VNI</b>	33		65		14		
<b>dont durée (j)</b>	32	4,0 (2,8-8,0)	65	2,5 (1,5-3,5)	14	2,5 (2,0-3,5)	<0,01
<b>Nutrition entérale</b>	33		52		10		
<b>dont durée (j)</b>	28	4,0 (2,0-7,0)	43	3 (1,6-5,0)	7	7 (3,5-10,0)	0,1

. VRS : virus respiratoire syncytial ; j : jours ; Med : médiane ; EIQ : écart interquartile ; \* à l'admission ; PIM2 : Paediatric Index of Mortality 2 ; USIP : unité de soins intensifs pédiatriques ; h : heures ; USCP : unité de soins continus pédiatriques ; SINN : soins intensifs néonataux ; O2 : oxygénothérapie ; VM : ventilation mécanique ; NA : non évaluable ; VNI : ventilation non invasive.

### **3) Analyse en sous-groupe des patients « VRS » en fonction de la présence ou non d'une co-infection virale**

Sur 140 patients « VRS », dix-sept (12%) avaient une co-infection avec au moins un autre virus. Les patients avec une co-infection étaient majoritairement des garçons et avaient un âge moyen de 105 jours. Ils n'y avaient pas de différence statistiquement significative mise en évidence entre les patients co-infectés et les autres (données non présentées).

### **4) Analyse budgétaire**

Le coût total des séjours pour bronchiolite sévère au CHU de Lille de 2014 à 2015 était de 1 645 331 euros avec un coût moyen de 8846 euros par patient hospitalisé. Les bronchiolites à VRS représentaient 67% de ce montant.

Les séjours en USIP pour bronchiolite représentaient un coût total de 1 290 679 euros soit 78% des coûts totaux. Les patients « VRS » représentaient 66% des coûts des séjours en USIP.

Les patients de moins de 6 semaines (tout virus confondu) avaient un coût moyen par patient plus élevé et représentaient 42% des coûts totaux. Les patients « non VRS » avaient les coûts moyens par patient les plus importants et représentaient 34% des coûts en USIP. Les nourrissons de moins de 6 mois (tous virus confondus) représentaient 76% des coûts totaux en USIP.

Ces coûts d'hospitalisation sont détaillés dans le tableau 10. Les coûts totaux comprenaient l'ensemble des coûts au CHU de Lille (y compris les coûts des séjours en unité d'hospitalisation de courte durée et en néonatalogie).

**Tableau 10** : Coûts des séjours par type de population des enfants admis pour bronchiolite sévère en USIP au CHU de Lille de 2014 à 2015 inclus.

Patients	Coût total (%) et moyen des séjours au CHU	Coût total (%) et moyen des séjours en USIP
<b>Population totale</b>	1 645 331€ ( <b>100</b> ) 8 846€	1 290 679€ ( <b>100</b> ) 5 762€
<b>Patients « VRS »</b>	1 102 343€ ( <b>67</b> ) 7 874€	845 566€ ( <b>66</b> ) 5 252€
<b>Patients &lt; 43 j</b>	689 548€ ( <b>42</b> ) 8 840€	517 781€ ( <b>40</b> ) 5 283€
<b>Patients « VRS » et &lt; 43 j</b>	512 306€ ( <b>31</b> ) 7 882€	391 763€ ( <b>30</b> ) 5 224€
<b>Patients ≥ 43 j</b>	955 783€ ( <b>58</b> ) 8 850€	772 898€ ( <b>60</b> ) 6 134€
<b>Patients « VRS » et ≥ 43 j</b>	590 037€ ( <b>36</b> ) 7 867€	453 802€ ( <b>35</b> ) 5 277€
<b>Patients &lt; 6 m</b>	1 288 319€ ( <b>78</b> ) 8 476€	982 263€ ( <b>76</b> ) 5 225€
<b>Patients « VRS » et &lt; 6 m</b>	891 692€ ( <b>54</b> ) 7493€	667 168€ ( <b>52</b> ) 4800€

*VRS : virus respiratoire syncytial ; j : jours ; m : mois ; € : euros.*

## IV – DISCUSSION

### 1) Résultats principaux

Les enfants hospitalisés en USIP à Lille de 2014 à 2015 pour bronchiolite étaient majoritairement des garçons nés à terme sans comorbidité, d'un âge moyen de 3 mois (âge médian de 8 semaines). Le VRS était en cause dans 75% des cas. Il touchait surtout de très jeunes nourrissons le plus souvent sans comorbidité, qui avaient un score de Wood moins sévère mais plus d'apnées, des durées d'oxygénothérapie et de ventilation plus longues et une durée de séjour également plus longue que les enfants plus âgés.

La population générale de cette étude était similaire à celle de l'étude de Campion et coll., réalisée sur des enfants hospitalisés pour bronchiolite en réanimation pédiatrique au CHU de Lille durant 4 périodes hivernales successives (57% de garçons, âge médian de 49 jours, 24% d'enfants présentant des comorbidités) (13). Dans cette étude réalisée durant les périodes épidémiques du VRS, la proportion d'infection à VRS était logiquement plus élevée (83%). La proportion d'enfants non ventilés était identique à nos données (17%) mais la proportion d'enfants ayant reçu uniquement de la ventilation non invasive était différente (68% versus 87% dans notre étude). Cette différence était expliquée par la prise en compte de plus de patients de surveillance continue dans notre étude et la modification des prises en charges thérapeutiques des bronchiolites sévères en France avec une place de plus en plus importante donnée à la ventilation non invasive (7,14,15).

Notre population était similaire à celles d'autres centres hospitaliers français en termes d'âge, de sex ratio, de proportion d'antécédent de prématurité et de proportion de bronchiolite à VRS (6,7,14).

Une étude anglaise retrouvait la même répartition virale concernant les virus responsables de bronchiolite sévère en USIP avec une prédominance de VRS suivie d'une proportion importante de rhinovirus et de métapneumovirus (16). Dans cet article, les auteurs décrivaient une population avec une majorité de garçons (63%) et un âge moyen de 2 mois. Néanmoins, la proportion de prématurés et d'enfants ayant des comorbidités était plus importante qu'en France (46% vs. 38%). Dans cette

étude, le reflux gastro œsophagien était considéré comme une comorbidité, ce qui n'était pas le cas dans la nôtre et pouvait expliquer en partie cette différence.

Aux Etats-Unis, une étude multicentrique sur des nourrissons hospitalisés en période épidémique en USIP pour bronchiolite entre 2007 et 2010 décrivait une population similaire à la nôtre avec un âge médian de 2,8 mois, 58% de garçons, 27% d'enfants nés prématurément, 20% d'enfants ayant des comorbidités et 71% d'infections à VRS (17).

Dans les études françaises d'Essouri et coll., on retrouvait d'autres paramètres identiques à notre population. Dans l'analyse rétrospective, la durée médiane de support ventilatoire, le recours à un cathéter central et la pCO<sub>2</sub> à l'admission étaient identiques. Le taux de décès était similaire (0,9 versus 1,1% dans notre étude) (14). Dans l'étude prospective, la pCO<sub>2</sub> à l'admission était équivalente. La durée médiane en USIP était de 4 jours comme dans notre population. Néanmoins, le recours à un cathéter central était plus important dans notre étude (7).

L'utilisation du score de gravité PIM2 de notre étude ne permettait pas une comparaison avec les autres études où le score de gravité utilisé équivalent était le « Pediatric Risk of Mortality score » (PRISM) .

Le VRS était responsable de la majorité de ces bronchiolites (75%) et concernait autant les filles que les garçons. Les patients « VRS » étaient significativement plus jeunes (âge médian de 47 jours) et sans comorbidité. Cette donnée était déjà retrouvée dans la littérature (18). La moindre proportion d'enfants avec des comorbidités dans le groupe « VRS » pourrait en partie s'expliquer par l'immunoprophylaxie par palivizumab chez ces patients. Néanmoins, une étude israélienne comparant les nourrissons hospitalisés en USIP pour une bronchiolite à VRS avant et après la mise en place du palivizumab ne montrait pas de différence en termes d'épidémiologie après la mise en place de l'immunoprophylaxie (18).

Le sexe masculin était un facteur de risque d'infection sévère à VRS connu (2) qui n'était pas retrouvé dans notre étude. Le sexe masculin était plus fréquent chez les patients avec des comorbidités, ayant plus souvent une bronchiolite « non VRS ». La pCO<sub>2</sub> à l'admission était statistiquement plus élevée chez les patients « VRS » sans que la différence statistique soit hautement significative. Ce paramètre de gravité était le plus objectif des paramètres parmi ceux relevés mais il n'existait pas

de seuil validé pour cette variable et il ne permettait pas à lui seul d'apprécier la sévérité de la bronchiolite.

La très grande majorité des hospitalisations en USIP pour bronchiolite à VRS concernaient les nourrissons de moins de 6 mois (85% dans notre étude). Différentes études s'intéressant au sujet confirmaient que les nourrissons de moins de 6 mois étaient la population la plus concernée par les infections respiratoires à VRS (3,19–22). Notre étude montrait, que les nourrissons de moins de 6 mois étaient aussi la population la plus concernée par les formes plus sévères de bronchiolite à VRS. Cette sous population de notre étude avait peu de comorbidités associées, suggérant une absence d'autres facteurs de risque médicaux d'hospitalisation en USIP pour leur bronchiolite que leur jeune âge, contrairement aux nourrissons plus âgés.

Parmi les patients « VRS », les nouveau-nés de moins de 30 jours avaient des durées de séjour, d'oxygénothérapie et de ventilation significativement plus longues que les nourrissons plus âgés. Ces données n'étaient pas retrouvées dans l'analyse en deux sous-groupes d'âge (+/- 6 semaines) des patients « VRS » suggérant peut-être des particularités spécifiques de la bronchiolite chez les nouveau-nés. Chez ces patients, le score de Wood était significativement moins élevé, témoin du fait qu'ils ont moins de capacité à mettre en jeu leurs muscles accessoires afin de compenser l'insuffisance respiratoire qui s'installe. Les recommandations françaises actuelles privilégient des paramètres cliniques pour l'évaluation de la gravité des bronchiolites et la nécessité d'une hospitalisation (1,23,24). L'absence de prise en compte des apnées dans le score de Wood, rend ce score moins utile pour les patients les plus jeunes. En effet, dans notre étude, comme dans la littérature (2), les très jeunes nourrissons présentent plus fréquemment des apnées dans les infections respiratoires basses à VRS.

Chez les patients ayant une bronchiolite à VRS, on ne retrouvait pas de différence significative en fonction de la présence ou non d'une co-infection virale. Notre sous population d'enfants « VRS » avec une co-infection était faible et ne permettait donc pas de tirer de conclusion. Les données actuelles de la littérature concernant le rôle des co-infections virales sur la sévérité des infections à VRS sont contradictoires (25).

La bronchiolite sévère des nourrissons de moins de 2 ans hospitalisés en USIP représentait un coût de 1 645 331 euros sur 2 ans. Une étude d'Essouri et coll. retrouvait un coût moyen de 11 205 euros par patient pour un séjour en USIP pour bronchiolite chez les nourrissons de moins de 2 ans entre 2006 et 2010. Malgré des caractéristiques similaires de cette population avec la nôtre, nos coûts étaient moins élevés (6939 euros par séjour en USIP et par patient). Cette différence de coûts pourrait s'expliquer par les changements successifs dans les prises en charge thérapeutiques des bronchiolites sévères en France et la prise en compte des patients relevant de surveillance continue et pas uniquement de réanimation dans notre étude. De moins en moins d'enfants nécessitaient une ventilation invasive. L'oxygénothérapie à haut débit était, depuis quelques années, de plus en plus utilisée comme support ventilatoire non invasif, réduisant les coûts des séjours en USIP (7,14,15,26). Néanmoins, ces coûts restaient importants et la bronchiolite sévère à VRS, qui touche majoritairement des jeunes nourrissons sans comorbidité, représentait 66% de la totalité de ces coûts.

## **2) Limites**

Notre étude étant rétrospective, les DM étaient parfois importantes. Cependant, les DM supérieures à 5 % concernaient des variables pour la plupart non fondamentales pour notre analyse : le nombre d'épisode de bronchiolites antérieures à l'hospitalisation, une immunoprophylaxie par palivizumab, les données de pré admission (consultation chez un médecin, antibiothérapie ou kinésithérapie préalable, patient adressé par un praticien), le type de prélèvement utilisé (PCR et/ou IF), la prescription de kinésithérapie respiratoire pour le retour à domicile, les paramètres cliniques et biologiques de gravité à l'admission (scores de PIM2 et de Wood non modifié, fréquence respiratoire, pH et pCO<sub>2</sub>), la durée totale d'oxygénothérapie, de perfusion et de nutrition entérale.

Pour certaines variables, les analyses n'étaient possiblement pas statistiquement significatives du fait d'un manque de puissance lié soit aux DM soit à des effectifs insuffisants. De plus, les DM concernant le parcours de pré-admission des patients (recours à la kinésithérapie et nombre de séances en pré et post

admission hospitalière, nombre de consultation médicale) ne nous permettaient pas de pouvoir chiffrer les coûts extra-hospitaliers de ces bronchiolites sévères.

De même, le caractère rétrospectif et le risque de DM ne permettaient pas d'analyser certains biais de confusion notamment les facteurs de risque environnementaux, connus ou controversés, d'infection sévère à VRS (tabagisme passif, fratrie, promiscuité) (2).

Le nombre de patients était limité mais la double vérification à partir des données du PMSI et du fichier laboratoire de virologie du CHU de Lille permettait d'améliorer son exhaustivité. En effet, une étude publiée en 2011, rapportait que le PMSI n'était pas une source suffisante pour des études épidémiologiques sur les formes sévères de bronchiolite hospitalisées en USIP en France (27). Néanmoins, un biais de sélection restait possible. En effet, on excluait 20 patients ayant eu un prélèvement virologique analysé en IF et dont le résultat était négatif. Ces patients auraient pu avoir un prélèvement virologique positif si celui-ci avait été analysé également en PCR comme suggéré par ailleurs (28).

### **3) Perspective**

Le VRS, principal agent viral des bronchiolites chez le nourrisson, représente un problème de santé publique majeur avec un poids économique important dans les pays à ressources élevées. La morbi-mortalité des bronchiolites à VRS dans les pays à ressources limitées est élevée (3). Du fait de son impact médico-économique important à travers le Monde, des recherches médicales sur le VRS sont en cours afin de développer un traitement antiviral spécifique et un vaccin (2,3,5,10,12). En effet, le palivizumab garde des indications limitées à une population ayant des comorbidités importantes et un risque très élevé d'infections sévères à VRS (29). Néanmoins, notre étude montre que 85% des patients concernés par des bronchiolites à VRS nécessitant une hospitalisation en USIP sont des nourrissons de moins de 6 mois sans comorbidité. Or, cette population ne bénéficie d'aucune stratégie préventive actuellement vis-à-vis du VRS.

D'après l'OMS, les vaccins contre le VRS pourraient être disponibles dans un délai de 5 à 10 ans. Une stratégie de vaccination en post natal pourrait être proposée mais celle-ci ne permettrait pas de protéger certains nourrissons les plus jeunes,

chez qui la vaccination n'aurait pas d'efficacité du fait d'une immaturité immunitaire. Or, ces patients représentaient dans notre étude une importante proportion des cas (46% des cas pour les nourrissons de moins de 6 semaines).

La vaccination des femmes enceintes en fin de grossesse pourrait être proposée pour pallier à cette problématique. Cette stratégie est déjà proposée dans les pays anglo-saxons pour la vaccination contre la coqueluche, avec efficacité sur la morbi-mortalité des jeunes nourrissons. Cette stratégie risquerait de se confronter, en France, à un problème de faible couverture vaccinal comme pour la grippe (7% de couverture vaccinale chez les femmes enceintes en France en 2014) (30). Elle nécessiterait une meilleure implication des praticiens puisque plusieurs études ont montré, en France comme dans d'autres pays, que le faible taux de vaccination durant la grossesse était en majeure partie dû à un manque de recommandations de la part des professionnels de santé (30–34).

En parallèle de ces moyens de prévention, des stratégies thérapeutiques se développent avec l'élaboration de traitements antiviraux contre le VRS. Une très récente revue de littérature a fait le point sur ces traitements à venir (35). Au moins huit antiviraux font actuellement l'objet d'essais cliniques. Ils utilisent tous des approches différentes pour se concentrer sur la prévention de la fusion virale avec les cellules hôtes ou sur l'inhibition de la réplication du virus. Certains ciblent des épitopes de surface du VRS comme la protéine F (cible principale de ces nouveaux traitements) pour arrêter la fusion, d'autres visent la terminaison de la chaîne ARN, tandis que certaines molécules ont pour but d'interférer avec de petits brins d'ARN qui régulent à la baisse la production de protéines virales. Certaines de ces molécules sont en essais cliniques de phase I et d'autres en essais cliniques de phase II. Mais mener des études de phase I et II dans le groupe cible que constituent les très jeunes nourrissons gravement malades est difficile en termes de recrutement. L'information et la sensibilisation des parents et des pédiatres concernant les essais de ces nouveaux médicaments anti-VRS est importante afin de pouvoir inclure des patients et faire avancer cette recherche.

## **V - CONCLUSION**

Cette étude a permis d'apporter des données médico-économiques récentes sur la bronchiolite, notamment à VRS, en service de réanimation, soins intensifs et surveillance continue. Nous avons montré que le VRS représentait une cause majeure de bronchiolite chez les nourrissons hospitalisés pour ce motif en USIP au CHU de Lille entre 2014 et 2015 (75% des cas). Les nourrissons atteints de bronchiolite sévère à VRS étaient principalement des nourrissons de moins de 6 mois sans comorbidité.

Le coût total des bronchiolites hospitalisées en USIP au CHU de Lille sur 2 ans était de presque 1,65 millions d'euros. La bronchiolite à VRS représentait 66% de ces coûts. Ces données devront être prises en compte dans le cadre du développement de traitements antiviraux et de vaccins contre cet agent infectieux et notamment pour l'élaboration de la stratégie vaccinale la plus adéquate contre le VRS.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Conférence de consensus. Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. 21 septembre 2000 [Internet]. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bronchio.pdf>
2. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory Syncytial Virus Infection and Bronchiolitis. *Pediatr Rev.* 2014;35(12):519-30.
3. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017;390(10098):946-58.
4. Freymuth F. Virus syncytial respiratoire et virus para-influenza humains : épidémiologie. *EMC - Pédiatrie.* 2004;1(1):2-11.
5. Belchior E. Équipes de surveillance de la bronchiolite. Surveillance de la bronchiolite en France, saison 2016-2017. *Bull Epidemiol Hebd.* 2017;30:650-7.
6. 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 Pédiatr.* 2012;19(7):700-6.
7. Essouri S, Baudin F, Chevret L, Vincent M, Emeriaud G, Jouvét P. Variability of Care in Infants with Severe Bronchiolitis: Less-Invasive Respiratory Management Leads to Similar Outcomes. *J Pediatr.* 2017;188:156-162.e1.
8. Hall CB. Respiratory syncytial virus in young children. *Lancet.* 2010;375(9725):1500-2.
9. Guillois B. Indications and prescription modalities of palivizumab in neonates. *Arch Pediatr.* 2007;1(14):16-23.
10. Modjarrad K, Giersing B, Kaslow DC, Smith PG, Moorthy VS. WHO consultation on Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development Report from a World Health Organization Meeting held on 23–24 March 2015. *Vaccine.* 2016;34(2):190-7.
11. Karron RA, Black RE. Determining the burden of respiratory syncytial virus disease: the known and the unknown. *Lancet.* 2017;390(10098):917-8.
12. Vekemans J, Moorthy V, Giersing B, Friede M, Hombach J, Arora N, et al. Respiratory syncytial virus vaccine research and development: World Health Organization technological roadmap and preferred product characteristics. *Vaccine.* 2018. pii: S0264-410X(17)31364-6.
13. Champion A, Huvenne H, Leteurtre S, Noizet O, Binoche A, Diependaele J-F, et al. Ventilation non invasive des nourrissons ayant une infection respiratoire sévère présumée à virus respiratoire syncytial : faisabilité et critères d'échec. *Arch Pediatr.* 2006;13(11):1404-9.

14. Essouri S, Laurent M, Chevret L, Durand P, Ecochard E, Gajdos V, et al. Improved clinical and economic outcomes in severe bronchiolitis with pre-emptive nCPAP ventilatory strategy. *Intens Care Med.* 2014;40(1):84-91.
15. Javouhey E, Pouyau R, Massenavette B, Berthier J-C, Floret D. La ventilation non invasive dans les bronchiolites graves de l'enfant. *Réanimation.* 2009;18(8):726-33.
16. Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr.* 2018;177(6):913-20.
17. Pierce HC, Mansbach JM, Fisher ES, Macias CG, Pate BM, Piedra PA, et al. Variability of Intensive Care Management for Children With Bronchiolitis. *Hosp Pediatr.* 2015;5(4):175-84.
18. Prais D, Danino D, Schonfeld T, Amir J. Impact of Palivizumab on Admission to the ICU for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Chest.* 2005;128(4):2765-71.
19. Reeves RM, Hardelid P, Gilbert R, Warburton F, Ellis J, Pebody RG. Estimating the burden of respiratory syncytial virus (RSV) on respiratory hospital admissions in children less than five years of age in England, 2007-2012. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017;11(2):122-9.
20. Mitchell I, Defoy I, Grubb E. Burden of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Canada. *Can Respir J.* 2017;2017:4521302.
21. Zhang T, Zhu Q, Zhang X, Ding Y, Steinhoff M, Black S, et al. Clinical characteristics and direct medical cost of respiratory syncytial virus infection in children hospitalized in Suzhou, China. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(4):337-41.
22. Cromer D, van Hoek AJ, Newall AT, Pollard AJ, Jit M. Burden of paediatric respiratory syncytial virus disease and potential effect of different immunisation strategies: a modelling and cost-effectiveness analysis for England. *Lancet Public Health.* 2017;2(8):e367-74.
23. Chabernaud J. Les signes cliniques de gravité de la bronchiolite du nourrisson. *Arch Pediatr.* 2003;10(5):468-9.
24. Labbé A, Amat F. Bronchiolite aiguë du nourrisson : facteurs de risque et évaluation de la gravité : un enjeu majeur dans la prise en charge. *Arch Pediatr.* 2014;21(5):226-7.
25. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther.* 2016;5(3):271-98.
26. Guillot C, Le Reun C, Behal H, Labreuche J, Recher M, Duhamel A, et al. First-line treatment using high-flow nasal cannula for children with severe bronchiolitis: Applicability and risk factors for failure. *Arch Pédiatr.* 2018;25(3):213-8.
27. Soilly AL, Ferdynus C, Desplanches O, Grimaldi M, Giuyon JB. Paediatric intensive care admissions for respiratory syncytial virus bronchiolitis in France: results of a retrospective survey and evaluation of the validity of a medical information system programme. *Epidemiol. Infect.* 2012;140:608–616.

28. Freymuth F, Vabret A, Dina J, Daubin C, Gouarin S, Petitjean J, et al. Techniques actuelles de diagnostic des infections virales respiratoires en réanimation. *Reanim.* 2007;16(3):200-9.
29. Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(9):2138-49.
30. Gaudelus J, Martinot A, Denis F, Stahl J-P, Chevaillier O, Lery T, et al. Vaccination of pregnant women in France. *Med Mal Infect.* 2016;46(8):424-8.
31. Wong CY, Thomas NJ, Clarke M, Boros C, Tuckerman J, Marshall HS. Maternal uptake of pertussis cocooning strategy and other pregnancy related recommended immunizations. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(5):1165-72.
32. Wong VWY, Lok KYW, Tarrant M. Interventions to increase the uptake of seasonal influenza vaccination among pregnant women: A systematic review. *Vaccine.* 2016;34(1):20-32.
33. Maisa A, Milligan S, Quinn A, Boulter D, Johnston J, Treanor C, et al. Vaccination against pertussis and influenza in pregnancy: a qualitative study of barriers and facilitators. *Public Health.* 2018;162:111-7.
34. Winslade CG, Heffernan CM, Atchison CJ. Experiences and perspectives of mothers of the pertussis vaccination programme in London. *Public Health.* 2017;146:10-4.
35. Xing Y, Proesman M. New therapies for acute RSV infections : where are we ? *Eur J Pediatr.* 2019;178(2) :131-8.

## ANNEXE

### Caractéristiques du patient

- Initiales (N / Pre) : |\_| / |\_|\_|\_| Date de naissance : \_\_ / \_\_ / 20\_\_
- IEP : \_\_\_\_\_
- Sexe :  M /  F
- Prématurité :  oui /  non ; si oui, terme : |\_|\_| SA
- Autres comorbidités :  
 Cardio  Respi  Neuro  Autres (précisez) : \_\_\_\_\_
- PALIVIZUMAB :  oui /  non
- Episode de bronchiolite :  1  2  ≥ 3 : exacerbation d'asthme du nourrisson

### Histoire de la maladie

- Consultation du MT pour ce motif :  oui /  non
- Traitement antibiotique avant l'admission :  oui /  non
- Kiné respiratoire avant l'admission :  oui /  non
- Consultation aux urgences (CHU ou autre) :  oui /  non  
HCD :  oui /  non
- Hospitalisation dans un autre CH pour cet épisode :  oui /  non
- Adressé par médecin de ville :  oui /  non

### Caractéristiques du séjour

- Date d'admission : \_\_ / \_\_ / 20\_\_ Date de sortie : \_\_ / \_\_ / 20\_\_ (durée de séjour = \_\_ j)
- Provenance :  Domicile  Structure d'accueil collective  Service d'hospitalisation
- Lieu d'admission :  1 Service conventionnel /  2 Réanimation /  3 Néonatalogie conventionnelle /  4 UHCD, autre
  - Si service conventionnel :  1 Secteur épidémique /  2 Pneumo /  3 Autre service de pédiatrie conventionnelle : \_\_\_\_\_
  - Si réanimation :  1 Réanimation pédiatrique /  2 USC pédiatrique /  3 Réanimation néonatale /  4 SI néonatal

### Caractéristiques cliniques

- Fièvre :  oui /  non
- O<sub>2</sub> :  oui /  non Si oui : nombre de jours = : |\_|\_|
- Soutien ventilatoire :  oui /  non  
Si oui :  1 Invasif (IOT) :  VAC  HFO  
 0 Non invasif :  Optiflow  CPAP  
Durée (j) : |\_|\_| jours
- ECMO :  oui /  non Durée : |\_|\_| jours
- Perfusion :  oui /  non Durée : |\_|\_| jours
- KTCentral :  oui /  non Durée : |\_|\_| jours
- Inotropes :  oui /  non Durée : |\_|\_| jours
- Alimentation par sonde nasogastrique :  oui /  non Durée : |\_|\_| jours
- Surinfection :  oui /  non  
Si oui :  1 OMA,  2 Pneumopathie,  3 Autre (Préciser) :
- Réalisation d'une radiographie de thorax :  oui /  non Si oui, nombre : |\_|

- Réalisation d'un bilan biologique : <sub>1</sub> oui / <sub>0</sub> non
- Séances de kinésithérapie respiratoire durant le séjour : <sub>1</sub> oui / <sub>0</sub> non
- Virus recherché : <sub>1</sub> oui / <sub>0</sub> non      Si oui, technique : <sub>1</sub> IF       PCR<sub>2</sub>
- Si oui : quel(s) virus ?
- <sub>0</sub> Aucun
- <sub>1</sub> VRS
- <sub>2</sub> Myxovirus influenzae (A, B)
- <sub>3</sub> Myxovirus parainfluenzae (I, II, III)
- <sub>4</sub> Adenovirus
- <sub>5</sub> Rhinovirus
- <sub>6</sub> Bocavirus
- <sub>7</sub> Metapneumovirus
- <sub>8</sub> Autre : \_\_\_\_\_
- Co-infection virale : <sub>1</sub> oui / <sub>0</sub> non
- Infection nosocomiale ? : <sub>1</sub> oui / <sub>0</sub> non

<b>Evolution</b>
------------------

- Transfert secondaire : <sub>1</sub> oui / <sub>0</sub> non
- Si oui : lieu \_\_\_\_\_ et durée de séjour : |\_\_|\_\_| jours
- Décès : <sub>1</sub> oui / <sub>0</sub> non
- Si oui, cause du décès : \_\_\_\_\_
- Séquelles : <sub>1</sub> oui / <sub>0</sub> non
- Si oui, type de séquelles ? \_\_\_\_\_
- Kinésithérapie respiratoire prescrite à la sortie ? <sub>1</sub> oui / <sub>0</sub> non
- Si oui, combien de séances ? |\_\_|
- Consultation programmée au CHU au décours (consultation spé) : <sub>1</sub> oui / <sub>0</sub> non
- Nouvelle hospitalisation au CHU dans les 7 jours : <sub>1</sub> oui / <sub>0</sub> non
- Si oui, motif :      <sub>1</sub> Rechute de la bronchiolite
- <sub>2</sub> Gastroentérite
- <sub>3</sub> Surinfection bactérienne
- <sub>4</sub> Autre (préciser) : \_\_\_\_\_
- S'agit-il d'une infection nosocomiale : <sub>1</sub> oui / <sub>0</sub> non

**AUTEUR : Nom : MALAQUIN**

**Prénom : Florence**

**Date de Soutenance : jeudi 31 janvier 2019**

**Titre de la Thèse :** Poids médico-économique de la bronchiolite des enfants de moins de 2 ans dans les services de réanimation et soins intensifs du CHU de Lille de 2014 à 2015

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement :** *Pédiatrie*

**DES + spécialité :** *DES de pédiatrie*

**Mots-clés :** *bronchiolite, virus respiratoire syncytial, épidémiologie, réanimation, économique*

**Résumé : Introduction :** La bronchiolite est majoritairement due au virus respiratoire syncytial (VRS). Des recherches médicales sont en cours afin de développer un vaccin et/ou un traitement antiviral spécifique. Nous avons étudié les bronchiolites sévères hospitalisées au CHU de Lille afin de fournir de nouvelles données médico-économiques concernant l'infection à VRS du jeune enfant. **Méthodes :** Cette étude rétrospective et monocentrique incluait tous les nourrissons de moins de 2 ans hospitalisés de 2014 à 2015 inclus pour une bronchiolite dans une unité de réanimation, de soins intensifs ou de soins continus. Ces unités étaient regroupées sous le nom d'unités de soins intensifs pédiatriques (USIP). Ces patients étaient identifiés grâce au programme de médicalisation des systèmes d'information et à la base de données virologiques du laboratoire du CHU de Lille. Les nourrissons sans prélèvement virologique ou avec un prélèvement négatif étaient exclus, de même que ceux hospitalisés pour un autre motif que la bronchiolite. **Résultats :** Cent quatre-vingt-six patients étaient inclus (âge moyen de 3,5 mois ; sex ratio M/F de 1,3). Le VRS était l'agent causal principal de ces bronchiolites (75% des cas). Par rapport aux patients « non VRS », les patients « VRS » étaient significativement plus jeunes (âge médian 47 vs. 88 jours ;  $p=0,002$ ) et avaient significativement moins de comorbidités (11 vs. 44% ;  $p<0,001$ ). Les nouveau-nés « VRS » de moins d'un mois avaient des durées de séjour ( $p=0,006$ ), d'oxygénothérapie et de ventilation plus longues ( $p=0,002$  et  $p=0,04$ ). Parmi les patients « VRS », les nourrissons de moins de 6 mois avaient moins de comorbidités ( $p<0,001$ ) et représentaient 85% des cas. Le coût total des séjours en USIP pour bronchiolite était de 1,3 millions d'euros sur deux ans, dont 845 566 euros pour les patients « VRS ». Le coût moyen par patient « VRS » était de 5252 euros. **Conclusion :** Le VRS était responsable de la majorité des bronchiolites, y compris chez les nourrissons hospitalisés en USIP avec un impact économique important (65% du coût total des bronchiolites en USIP). Ces formes sévères de bronchiolite dues au VRS concernaient majoritairement les nourrissons de moins de 6 mois. Ces données doivent être prises en compte pour l'élaboration d'un futur plan préventif.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Laurent STORME**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE**

**Madame le Docteur Ilka ENGELMANN**

**Directeur de thèse : Monsieur le Professeur François DUBOS**