

Facteurs de risque de décès liés à la bronchiolite

Risk factors for bronchiolitis-related deaths

Rakotonoel RR¹, Mioramalala SA², Ranivoson A³, Rakotoarimanana S⁴, Rabearivony N¹, Robinson AL³

1. Service de Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo
2. Centre National d'Application des Recherches Pharmaceutiques, Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, Antananarivo
3. Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfant de Tsaralalana, Antananarivo
4. Service d'Unité de Soins Intensif en Cardiologie, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana

Auteur correspondant : RAKOTONOEL Radotseho Rolland

rakotonoelrolland@gmail.com

RESUME

Introduction : A Madagascar, la bronchiolite constitue un problème majeur de santé publique et son incidence reste élevée. Elle tient la troisième place parmi les infections respiratoires basses. Les objectifs de cette étude étaient de déterminer les facteurs de risque de décès liés à la bronchiolite et d'analyser la survie des nourrissons atteints de cette pathologie au sein du Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfant Tsaralalana.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective analytique de type cas-témoins sur 4 ans de Janvier 2012 à Décembre 2015. Les cas (n=30) étaient des enfants de 3 à 24 mois, atteints de bronchiolite. Pour chaque cas, 2 témoins ont été choisis.

Résultats : L'âge moyen était de 5,95 +/- 5,3 mois avec une prédominance masculine. La présence de cardiopathie était le principal facteur de risque de décès de la bronchiolite (OR=23,79). Soixante pour cent des nourrissons avec cardiopathie étaient décédés dans les 10 premiers jours d'hospitalisation.

Conclusion : Une meilleure connaissance des facteurs de risque de décès de bronchiolite permettra de mieux axer sur la prévention, la surveillance de ces enfants ainsi que l'amélioration de leur prise en charge.

Mots Clés : bronchiolite, cardiopathies congénitales, cause de décès, Madagascar

ABSTRACT

Introduction: In Madagascar, bronchiolitis is a major public health problem and its incidence remains high. It takes third place among lower respiratory infections. The objectives of this study were to determine the risk factors for death related to bronchiolitis and to analyze the survival of infants with this pathology in Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfant Tsaralalana.

Methods: It was a 4-year retrospective analytical case-control study from January 2012 to December 2015. The cases (n = 30) were children aged 3 to 24 months with bronchiolitis. For each case, 2 controls (children of the same age hospitalized without bronchiolitis) were chosen.

Results: The mean age was 5.95 +/- 5.3 months with a predominance of boys. The presence of heart disease was the main risk factor for death from bronchiolitis (OR = 23.79). Sixty percent of infants with heart disease died within the first 10 days of hospitalization.

Conclusion: A better understanding of the risk factors for death from bronchiolitis will make it possible to better focus on prevention and monitoring of these children as well as improving their care.

Keywords: bronchiolitis, cause of death, congenital heart diseases, Madagascar

INTRODUCTION

La bronchiolite est une infection aiguë virale respiratoire due principalement au virus respiratoire syncytial [1]. Elle touche les nourrissons de moins de 2ans et constitue l'une des principales causes d'hospitalisation à cet âge [2]. Chaque année, elle réalise une épidémie pendant la saison automno-hivernale. A Madagascar, elle est en recrudescence entre le mois de Mars et Mai. C'est une pathologie généralement bénigne mais potentiellement grave. En 2010, elle a causé près de 200000 décès dans le monde dont 99% dans les pays en développement [1]. Il existe des facteurs prédisposant au décès au cours de la bronchiolite aiguë, telles que la cardiopathie congénitale, la dysplasie broncho-pulmonaire, la prématurité, et la mise sous assistance respiratoire [2,3]. Pour étoffer les données sur la mortalité causée par la bronchiolite, notre étude avait comme objectif principal de déterminer les facteurs de risque de décès liés à la bronchiolite. Les objectifs secondaires étaient de déterminer la place de la cardiopathie dans la survenue de décès au cours de la bronchiolite et d'analyser la survie des nourrissons de plus de 03 mois porteurs de cardiopathie atteints de bronchiolite aiguë.

METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective analytique de type cas-témoins, sur 4 ans, allant du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2015. La population d'étude était représentée par les nourrissons de moins de 24 mois hospitalisés au

Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfants Tsaralalàna (CHUMET) durant la période étudiée. Tous les nourrissons de 3 à 24 mois présentant une bronchiolite aiguë ont été inclus et ont été exclus tous les nourrissons dont les dossiers étaient inexploitable. Les cas étaient représentés par les nourrissons de 3 à 24 mois décédés de la bronchiolite aiguë et les témoins étaient constitués par les nourrissons de 3 à 24 mois atteints de bronchiolite aiguë, non décédés. Le recrutement était exhaustif durant la période d'étude. Les témoins étaient appariés aux cas selon le genre et l'âge. Les données étaient saisies sur Epi info version 3.5.4, puis analysées par le logiciel STATA 13. Le seuil de significativité était fixé à $p < 0,05$. La méthode de KAPLAN MEIER était utilisée pour l'analyse de survie.

RESULTATS

Sur les 8.129 enfants hospitalisés durant la période d'étude, 1827 cas de bronchiolite ont été recensés, soit une prévalence hospitalière de 22,5%. Parmi ces enfants atteints de bronchiolite, 36 étaient décédés, donnant un taux de létalité de 1,9%. Pour cause de dossiers inexploitable, 6 étaient exclus de l'étude. Au total, la population d'étude était constituée de 90 nourrissons dont 30 cas et 60 témoins.

Les paramètres sociodémographiques, les antécédents, le délai d'admission, la présentation clinique et l'état nutritionnel sont représentés dans le Tableau I. L'âge moyen des enfants était de $5,9 \pm 5,3$ mois. La bronchiolite était surtout rencontrée chez les nourrissons de moins de 6 mois.

Tableau I : Répartition des nourrissons selon les paramètres sociodémographiques et cliniques

	CAS		TÉMOIN		P
	N = 30	%	N = 60	%	
ÂGE (mois)					
[3 à 6[18	60,0	36	60,0	
[6 à 12[9	30,0	18	30,0	1
[12 à 24]	3	10,0	6	10,0	
GENRE					
Féminin	13	43,3	25	41,7	0,92
Masculin	17	56,7	35	58,3	
VACCINATION COMPLÈTE SELON PEV					
Oui	10	33,3	28	46,7	0,07
Non	20	66,7	32	53,3	
TABAGISME PASSIF					
Oui	6	20,0	8	13,3	0,28
Non	24	80,0	52	86,7	
DÉLAI D'ADMISSION					
1 à 4 jours	21	70,0	35	58,3	0,12
Plus de 4 jours	9	30,0	25	41,7	
FIÈVRE					
Oui	17	56,7	44	73,3	0,02
Non	13	43,3	16	26,7	
FRÉQUENCE RESPIRATOIRE					
Moins de 30	4	13,3	9	15,0	
31 à 45	6	20,0	15	25,0	0,8
46 à 60	15	50,0	27	45,0	
Plus de 61	5	16,7	9	15,0	
MALNUTRITION					
Oui	25	56,7	50	74,3	1
Non	5	43,3	10	26,7	

Parmi ces 90 nourrissons inclus, 52 étaient des garçons contre 38 filles soit un sex ratio de 1,34. Dans les antécédents, plus de la moitié des enfants n'étaient pas correctement vaccinés selon le Programme élargi de vaccination (PEV), sans différence significative entre les deux populations selon la complétude de la vaccination ($p = 0,07$). Seuls 14 enfants ont été exposés à la fumée de tabac dans cette étude, sans différence significative entre les cas et les témoins ($p = 0,28$). Le délai moyen entre le début des signes et

l'admission hospitalière était de $6,3 \pm 4$ jours, avec un minimum de 24 heures et un maximum de 30 jours, sans différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,12$). Aucune différence n'a été constatée entre les 2 groupes sur la fréquence respiratoire ($p = 0,8$) et sur l'état nutritionnel ($p = 1$). La majorité des enfants de cette étude présentait une dénutrition. Concernant la fièvre, les cas étaient majoritairement apyrétiques avec 43% contre 26% des témoins, avec une différence significative ($p = 0,02$).

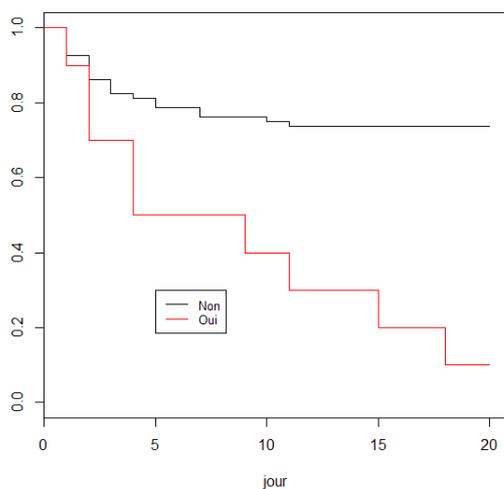
Pour les facteurs de risques de décès, ni la présence de sibillance, ni la présence de signes de lutte respiratoire ni l'existence d'une altération de l'état général n'étaient associés à la mortalité. Seule, la présence de cardiopathie chez les nourrissons atteints de bronchiolite expose à un risque de décès pouvant s'élever à 25,3 fois plus de risque. Le diagnostic de cardiopathie

congénitale était posé sur des arguments d'échodoppler cardiaque. Nous avons retrouvé 60% cas de communication interventriculaire, 30% de communication inter auriculaire, et 10% de tétralogie de Fallot. L'existence d'un syndrome inflammatoire biologique chez les nourrissons atteints de bronchiolite n'augmentait pas le risque de décès (Tableau II).

Tableau II : Principaux facteurs de risque de décès de la bronchiolite aiguë

Variables	OR	OR ajusté	p value	IC à 95%
Sibillance	3,2	3	0,003	[0,8-11,7]
Signes de lutte	5,2	2,9	0,001	[0,8-11,1]
Etat général	3,1	1,6	0,001	[0,4-6,6]
Cardiopathie	25,3	23,8	0,001	[3,7-471,8]
Inflammation	2,9	2,6	0,001	[0,9-8,1]

Concernant l'analyse de survie, la chance de survie des nourrissons malades était de moins de 80% à partir du 5ème jour d'hospitalisation, pour la bronchiolite aiguë en général. En cas de présence de cardiopathie, la chance de survie des nourrissons était de moins de 50% à partir du 5ème jour d'hospitalisation (Figure 1



$p < 0,001$

Figure 1 : Courbe de survie selon l'existence ou non de cardiopathie

DISCUSSION

Cette population d'étude, restreinte à des enfants hospitalisés, ne peut prétendre représenter la population générale. Dans les pays occidentaux, selon une méta-analyse faite par Bont et al, les infections respiratoires basses d'origine virale dont la bronchiolite constituait entre 12 à 62% des motifs d'hospitalisation. Parmi eux, 2 à 12% étaient admis en unité de soins intensifs avec une létalité de 0,5% [4]. En Colombie, les infections respiratoires liées au Virus Respiratoire Syncytial (VRS) représentaient 33,8% des motifs d'hospitalisation, la létalité était de 1,1% [5]. La létalité de la bronchiolite dans cette étude rejoint celle retrouvée en Colombie en 2014. Toutefois, elle reste plus élevée que celle des pays développés compte tenu de la grande différence

en termes de plateau technique et recours à des structures sanitaires plus précoces dans ces pays.

Dans cette série, 60% des cas de bronchiolite étaient retrouvés chez les moins de 6 mois. Ce résultat était proche de ceux de Rodriguez en Colombie [5] et Van de Steel en Europe de l'Est [6] avec respectivement de 49,4% et 69,1% des cas pour les nourrissons de moins de 6 mois. En effet, les moins de 6 mois ont un état immunologique en cours de maturation, expliquant ainsi leur vulnérabilité aux infections à cet âge.

La prédominance masculine retrouvée dans cette série, avec un sex ratio de 1,3, était également retrouvée par Holman [7]. Il a démontré que le genre masculin est un facteur associé au décès de la bronchiolite avec un odds ratio de 1,3 [1,0-1,7].

Il a été démontré dans cette série que l'existence d'une cardiopathie est un facteur de risque de décès chez les nourrissons présentant une bronchiolite. L'existence d'une cardiopathie expose le nourrisson au décès jusqu'à 25 fois plus de risque. Les autres auteurs ont rapporté deux fois plus de risque de décès devant l'association cardiopathie et bronchiolite. Rodriguez en Amérique Latine a trouvé en 2014 un OR à 2,03 (IC95% [1,2-3,5]) ainsi que Thorburn au Royaume-Uni en 2009 un OR à 2,9 (IC 95% [2,2-4,1]) [4,8]. Cette importante différence pourrait s'expliquer par la faible taille d'échantillon de population dans cette étude. En 2011, Jung JW a démontré un taux de mortalité 24 fois plus élevé chez les nourrissons porteurs de cardiopathie hospitalisés pour bronchiolite aiguë par rapport à ceux ne présentant pas de bronchiolite aiguë [9]. Dans le cas d'une

communication interventriculaire, la physiopathologie démontre qu'une augmentation significative du débit sanguin pulmonaire associée à un shunt de gauche à droite, peut entraîner une fuite capillaire et un œdème pulmonaire. Le mécanisme étant une élévation de la pression capillaire cunéiforme, des pressions veineuses pulmonaires et de la pression dans l'oreillette gauche. Ce qui conduit à une diminution supplémentaire de la capacité résiduelle fonctionnelle et à une sensibilité accrue à l'hypoxie secondaire à une diminution du volume et de la compliance pulmonaire [9-11]. D'autre part, dans le cas d'une tétralogie de Fallot, le degré de sténose pulmonaire augmente avec le temps, aboutissant à une diminution du volume pulmonaire avec une hypoplasie des voies respiratoires. Ce mécanisme étant retrouvé dans le cadre d'une cardiopathie congénitale cyanogène avec un shunt de droite à gauche, exposant à un risque d'hypoxémie fréquente chez les nourrissons. L'existence d'une bronchiolite aiguë peut précipiter une cyanose importante avec détresse respiratoire aiguë rapidement mortelle en l'absence de prise en charge urgente adaptée [12,13]. Chez les nourrissons atteints de bronchiolite, l'existence d'une cardiopathie évoque la sévérité de la maladie avec un risque majeur de décès nécessitant des soins intensifs avec ventilation assistée dans le plus bref délai [14].

Dans la littérature, Yu Kakimoto rapportait que la présence d'un syndrome inflammatoire biologique était retrouvée comme étant un facteur de risque de décès au cours de la bronchiolite aiguë chez deux cas de nourrissons infectés puis décédés. Il s'agissait notamment

d'une élévation des interleukines 6 et 8, avec un taux de CRP légèrement élevé [15]. Dans la présente étude, la CRP n'a pas été identifiée comme facteur de risque associé au décès au cours de la bronchiolite.

La durée médiane d'hospitalisation était de 4 jours avec un maximum de 41 jours. Notre résultat différait largement de celui retrouvé par Thorburn qui était de 31 jours avec une médiane de 16,5 jours [8]. La différence en termes d'unité de recrutement et de caractéristique de population pourrait expliquer cette différence. De plus, cela peut s'expliquer par l'absence de plateau technique performant de réanimation permettant de maintenir ces nourrissons en vie, d'où un décès plus précoce et une durée d'hospitalisation plus courte.

La plus forte proportion de nourrissons décédés n'ayant pas développé de fièvre n'a pas été retrouvée par d'autres auteurs. La majorité des décès survenait durant les dix premiers jours d'hospitalisation. Seuls 70% des nourrissons ont survécu après 10 jours d'hospitalisation. Pour le cas des nourrissons avec une cardiopathie, leur chance de survie était moins de 50% à partir du 5ème jour d'hospitalisation. Le délai d'admission hospitalière retardé ainsi que le retard dans le dépistage de la cardiopathie majorant ainsi la gravité de la maladie pourraient conforter le faible taux de survie.

CONCLUSION

Au cours d'une bronchiolite aiguë en milieu hospitalier dans le contexte malgache, la cardiopathie constitue le principal facteur de

risque de décès. De ce fait, devant tout cas de bronchiolite aiguë, il est impératif de penser systématiquement à une éventuelle existence de cardiopathie congénitale en cas de forme sévère, de la confirmer ou non. Ceci permettra d'adapter les stratégies thérapeutiques et de surveillance, afin de proposer une prise en charge spécialisée précoce. La facilitation de l'accès à un dépistage de cardiopathie congénitale chez tous les nouveau-nés et les nourrissons doit être mise en place pour mieux cibler les mesures de prévention et de surveillance chez ces populations à risque. Ceci doit passer par l'élaboration d'un protocole national sur le dépistage, la conduite diagnostique et le circuit de référence des cas de cardiopathies de l'enfant, l'équipement des centres hospitaliers de référence en appareil d'écho-doppler cardiaque et la formation du personnel. Dans tous les cas, il est primordial d'éduquer et d'informer les parents et les personnes responsables de la garde des enfants sur les mesures de prévention de la survenue d'une bronchiolite et de les sensibiliser à consulter un médecin devant toute suspicion de bronchiolite.

REFERENCES

1. Nair H, Nokes JD, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ *et al.* Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010 May 1; 375(9725):1545–55.
2. Bogne JB, Chiabi A, Tchataat DY, Nguefack S, Mah E, Tchokoteu PF *et al.* Acute bronchiolitis in infants less than 24 months of age in Yaounde - A review of 296 cases. *Health Sci Dis.* December 2013;14(4).

3. Welliver Sr RC, Checchia PA, Bauman JH, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Hall CB. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr Med Res Opin.* 2010 Sep;26(9):2175–81.
4. 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 Sep;5(3):271–98.
5. Rodriguez DA, Rodriguez-Martinez CE, Cárdenas AC, Quilaguy IE, Mayorga LY, Falla LM *et al.* Predictors of severity and mortality in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection in a tropical region. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Mar;49(3):269–76.
6. Van de Steel O, Miri F, Gunjaca M, Klepac V, Gross B, Notario G *et al.* The burden of severe respiratory syncytial virus disease among children younger than 1 year in Central and Eastern Europe. *Infect Dis Ther.* 2016 Jun;5(2):125–37.
7. Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Jun; 22(6):483–90.
8. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child.* 2009 Feb;94(2):99–103.
9. Jung JW. Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: global data and interim results of Korean RSV-CHD survey. *Korean J Pediatr.* 2011 May;54(5):192–6.
10. Feltes TF, Groothuis JR. Acute and long-term effects of infection by the respiratory syncytial virus in children with congenital cardiac malformations. *Cardiol Young.* 2005 Jun;15(3):266–73.
11. Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin *et al.* Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr Cardiol.* 2000 Sep-Oct;21(5):433–8.
12. Wright M, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: Past, present, and future. *Pediatr Pulmonol.* 2011 Apr;46(4):324–47.
13. Cooper DS, Jacobs JP, Chai PJ, Jaggars J, Barach P, Beekman RH *et al.* Pulmonary complications associated with the treatment of patients with congenital cardiac disease: consensus definitions from the Multi-Societal Database Committee for Pediatric and Congenital Heart Disease. *Cardiol Young.* 2008 Dec;18Suppl2:215–21.
14. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med.* 1982 Aug;307(7):397–400.
15. Kakimoto Y, Seto Y, Ochiai E, Satoh F, Osawa M. Cytokine elevation in sudden death with Respiratory Syncytial Virus: A case report of 2 children. *Pediatrics.* 2016 Dec;138(6):e20161293.