



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Facteurs de risque et de sévérité de bronchiolite dans la
première année chez les grands prématurés :
*Une analyse de la cohorte Epipage 2.***

Présenté et soutenu publiquement le 04 juillet 2017 à 18 heures
Au Pôle Recherche

Par Marine Vallois- Dehouck

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Truffert

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Martinot

Monsieur le Professeur Leteurtre

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur Charkaluk

Avertissements :

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

LISTE DES ABREVIATIONS

- AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- HAS : Haute Autorité de Santé
- RCIU : Retard de croissance intra-utérin
- SA : semaines d'aménorrhées
- VRS : Virus respiratoire syncytial

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
RESUME	6
I Introduction	7
II Matériels et Méthodes	9
1 Type d'étude	9
2 Population de l'étude	10
3 Définitions	10
4 Variables recueillies	11
5 Critère de jugement principal	12
6 Aspect réglementaires	12
7 Analyses statistiques.....	13
III Résultats	15
1 Sélection des patients	15
2 Comparaison inclus-non inclus	15
3 Caractéristiques de la population	16
4 Facteurs de risque de bronchiolite	16
5 Facteurs de risque de bronchiolite sévère.....	17
IV Discussion	18
1 Résultats principaux	18
2 Forces et limites de l'étude	19
3 Comparaisons aux données de la littérature	23
4 Perspectives	27
V Conclusion.....	28
VI Tableaux et Figures.....	29
VII Bibliographie	39

RESUME

Introduction: La bronchiolite aiguë, bien connue en population générale, est moins bien décrite dans la population d'anciens prématurés. En effet peu d'études se sont intéressées aux facteurs de risque et à la sévérité de la bronchiolite dans des populations composées uniquement d'anciens prématurés. L'objectif était d'évaluer les facteurs de risque et de sévérité des bronchiolites dans la première année de vie parmi les enfants nés de 24 à 31 semaines d'aménorrhées et 6 jours.

Matériels et méthodes : Les données étaient collectées à partir d'enfants nés de 24 à 31 semaines d'aménorrhées et 6 jours, inclus dans l'étude de cohorte nationale en population EPIPAGE 2. Les données étaient recueillies via un auto-questionnaire parental par voie postale. La survenue d'au moins un épisode de bronchiolite ou une hospitalisation pour épisode respiratoire aiguë définissaient la bronchiolite. La bronchiolite sévère était définie comme un épisode respiratoire aiguë hospitalisé et oxygène-réquerant. Les enfants ayant présenté une bronchiolite étaient comparés à ceux n'en ayant pas présenté ; puis les bronchiolites sévères étaient comparées aux bronchiolites non sévères.

Résultats : Parmi les 3273 enfants de la cohorte EPIPAGE 2, 1432 présentaient un épisode de bronchiolite, dont 31% qui avaient une bronchiolite sévère. Le genre masculin ($p=0,001$), le mode de garde en collectivité ($p=0,001$), la multiparité ($p<0,001$), l'existence d'un support ventilatoire non invasif en néonatalogie ($p=0,007$) et la dysplasie broncho-pulmonaire ($p=0,001$) étaient associés à la survenue d'une bronchiolite après la réalisation d'une analyse multivariée ajustée sur l'âge gestationnel. Concernant les facteurs de risque de bronchiolite sévère, la multiparité ($p=0,001$) et la sortie de néonatalogie en période épidémique de VRS ($p< 0,001$) étaient significatifs.

Conclusion : La bronchiolite est bien une maladie fréquente touchant un ancien grand prématuré sur deux. Parmi les facteurs de risque identifiés, seul le mode de garde en collectivité est modifiable. Néanmoins d'autres études sont nécessaires incluant l'âge et le statut VRS de l'enfant au moment de la survenue de la bronchiolite.

/ Introduction

La bronchiolite aiguë, touchant chaque année 30% des enfants de moins de 2 ans en France, est une cause majeure de morbidité et d'hospitalisations dans la première année de vie (1–4). Les facteurs de risque de bronchiolite et de bronchiolite sévère en population générale sont maintenant bien décrits, cette dernière caractéristique étant très souvent approchée par l'hospitalisation (5–11). En effet, la prise en charge de cette affection est très variable, allant de la simple pratique des désobstructions rhino-pharyngées à l'hospitalisation en unité de soins intensifs. Les taux d'hospitalisations varient selon les pays, avec en Europe : 20 à 35,8 hospitalisations pour 1000 bronchiolites en France en 2013 et 2009 ; en Italie 54/1000 en 2015 et en Angleterre 46/1000 en 2016 (5,8,12,13). Concernant les États-Unis, les taux sont plus bas à 17 hospitalisations pour 1000 bronchiolites en 2015 (14).

Des études retrouvent que les enfants nés prématurément sont jusqu'à sept fois plus hospitalisés pour bronchiolite, de 6 mois à 1 an, que les enfants nés à terme (5,12). L'hypothèse physiopathologique est que les enfants nés prématurément ont une interruption de leur développement pulmonaire et une immunité immature comparés aux enfants nés à terme (15,16). Cette population de prématurés représente 7,2% des naissances par an en France (17). Néanmoins, peu d'études s'intéressent aux facteurs de risque de bronchiolite spécifiquement dans cette population. La cohorte de Pérez-Yarza et al. née de 33 à 35 SA, retrouvait le petit poids de naissance et une fratrie de taille importante comme

facteurs de risque de bronchiolite (18). De même dans la littérature, peu d'études s'intéressent de façon spécifique aux facteurs de sévérité de bronchiolite chez les enfants prématurés. Une étude italienne retrouvait dans une cohorte née avant 36 SA les facteurs de risque de bronchiolite sévère suivants : l'âge gestationnel, le petit poids de naissance, l'âge jeune au moment de survenue de la bronchiolite, le mois de naissance en période épidémique de VRS, le niveau d'étude maternel bas, et le sexe masculin (5).

En France, la prise en charge des bronchiolites aiguës a fait l'objet de recommandations par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2000 (11). Elles sont toujours en vigueur aujourd'hui. La seule recommandation intéressant ce groupe d'enfants prématurés est d'hospitaliser ceux présentant une bronchiolite s'ils ont un âge gestationnel <inférieur à 34 SA avec un âge corrigé inférieur à 3 mois. Dans cette population, l'utilisation du recours à l'hospitalisation comme marqueur de sévérité d'une bronchiolite n'est donc pas appropriée.

L'objectif de notre étude est d'évaluer les facteurs de risque et de sévérité de bronchiolite parmi une cohorte en population d'enfants nés de 24 à 31 semaines d'aménorrhées et 6 jours, inclus dans l'étude nationale de cohorte en population EPIPAGE 2. Notre hypothèse est que, à côté des facteurs déjà connus en population générale, certains facteurs spécifiques à la prématurité accentuerait la sévérité des bronchiolites dans cette population.

// Matériels et Méthodes

1 *Type d'étude*

La cohorte EPIPAGE 2 était une cohorte prospective française ayant inclus les prématurés nés de 22 à 34 + 6 semaines d'aménorrhée (SA) de mai à décembre 2011. La totalité du pays a participé à cette étude, à l'exception d'une région, représentant 2 % des naissances.

Les durées d'inclusions étaient variables selon l'âge gestationnel : du 02 Mai 2011 au 04 décembre 2011 pour les enfants nés de 22 à 26 SA + 6 ; du 02 mai 2011 au 02 Octobre 2011 pour les enfants nés de 27 SA à 31 SA + 6 j ; et du 02 Mai 2011 au 05 juin 2011 pour les enfants nés de 32 à 34 SA + 6 j.

Des données socio-démographiques et cliniques étaient recueillies initialement en néonatalogie sous forme de questionnaires : un rempli par la mère, un par l'équipe de maternité, un par l'équipe de néonatalogie, et un rempli au cours d'un entretien avec la mère.

Les parents étaient invités à remplir un questionnaire de suivi adressé par voie postale à 12 mois de vie, à l'aide du carnet de santé. Ce questionnaire comportait des questions sur les événements de santé survenus dans la première année de vie de l'enfant.

2 *Population de l'étude*

Pour la présente étude, la population concernée était celle des enfants nés entre 24 SA et 31 SA + 6 jours, soit extrêmes et grands prématurés, sortis vivants de néonatalogie, inclus dans la cohorte EPIPAGE 2, et dont les parents avaient répondu au questionnaire postal à l'âge de 1 an.

3 *Définitions*

La bronchiolite était définie comme un épisode viral aigu de dyspnée sifflante chez le nourrisson de moins de 1 an (1,19). Dans cette étude, nous considérons comme ayant eu une bronchiolite tout enfant pour lequel les parents avaient répondu au questionnaire de 1 an que leur enfant avait présenté au moins une bronchiolite ou qu'il avait été hospitalisé pour un épisode respiratoire aigu.

Si la réponse à cette dernière question était positive, il était alors demandé si de l'oxygène avait été administré à l'enfant au cours d'une hospitalisation pour épisode respiratoire aigu. Comme l'hospitalisation n'était pas un marqueur approprié de sévérité dans cette population, nous avons considéré comme marqueur de sévérité le recours à l'oxygène chez l'enfant hospitalisé.

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) était défini par un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile sur les courbes intra-utérines Epopé (20).

Tout enfant nécessitant un support respiratoire à S36 de vie était défini comme ayant une dysplasie broncho-pulmonaire (21).

4 Variables recueillies

Les facteurs connus comme facteurs de risque de bronchiolite en population générale étaient inclus dans les analyses tels que :

- le genre masculin,
- l'existence d'un RCIU sévère,
- l'existence d'un tabagisme maternel (données recueillies au cours du 2ème trimestre de grossesse dans le questionnaire),
- la multiparité, approchant la taille de la fratrie,
- l'existence d'un allaitement maternel à la sortie du service de néonatalogie (absent, partiel ou exclusif),
- le niveau socio-économique évalué par le niveau d'étude maternel en 3 catégories (niveau d'étude inférieur au baccalauréat, niveau d'étude allant du baccalauréat à 2 ans d'études supérieur, et niveau d'étude supérieur à 2 ans d'études supérieures),
- le mode de garde (au domicile, en collectivité ou un autre mode de garde associant souvent les deux modes de gardes précédents),
- la période de sortie de néonatalogie selon la saison épidémique de VRS (avant le 01/10/2011 ou après le 01/10/2011).

Les facteurs spécifiques à la prématurité étudiés étaient :

- l'âge gestationnel stratifié selon les durées d'inclusions dans l'étude (24-26+6 SA et 27-31+6 SA),
- les comorbidités respiratoires néonatales (l'existence d'un traitement par surfactant, l'existence d'un traitement pour la persistance du canal artériel, la

dysplasie broncho-pulmonaire, l'existence d'une assistance ventilatoire en période néonatale, l'existence d'un traitement par Palivizumab).

5 Critère de jugement principal

Nous avons comparé les enfants ayant présenté une bronchiolite durant leur première année de vie à ceux n'en ayant pas présenté ; puis nous avons comparé les enfants ayant eu une bronchiolite sévère définie comme une bronchiolite ayant conduit à une oxygénothérapie à ceux ayant fait une bronchiolite non sévère.

6 Aspect réglementaires

Un consentement éclairé était rempli par les parents à l'inclusion dans la cohorte EPIPAGE 2, puis au moment de la sortie avec un consentement spécifique pour le suivi. Ils pouvaient se retirer de l'étude à tout moment.

La confidentialité des données, et l'anonymat des patients étaient préservés dans l'étude. L'accès aux données était limité au coordinateur de l'étude et aux statisticiens.

7 Analyses statistiques

Dans un premier temps, nous avons comparé les enfants pour lesquels l'information sur la survenue d'une bronchiolite était disponible à ceux pour lesquels cette information était manquante (questionnaire manquant ou non-réponse à ces questions).

Une régression logistique univariée, étudiant l'existence d'une bronchiolite durant la première année de vie pour la totalité de la population, puis le recours à l'oxygène parmi les enfants ayant présenté une bronchiolite, avec chaque facteur suspecté, était utilisée.

Pour l'analyse multivariée, les facteurs associés à une bronchiolite et à une bronchiolite sévère associés à la variable dépendante dans l'analyse univariée avec un $p < 0,20$, et les facteurs de risque déjà connus (l'âge gestationnel, la dysplasie bronchopulmonaire) étaient inclus dans le modèle de régression logistique. Toutes ces analyses étaient réalisées en pondérant sur l'âge gestationnel car les durées d'inclusions étaient différentes selon le terme de l'enfant.

Trois analyses de sensibilité étaient réalisées : une en excluant les enfants sortis de néonatalogie sous oxygénothérapie ; une en excluant les enfants avec une dysplasie broncho-pulmonaire, et une dernière excluant les enfants nés d'octobre à décembre 2011 pour s'assurer de l'absence de biais de confusion sur ces facteurs potentiels. Il nous semblait pertinent de réaliser ces analyses car chez les enfants sortis de néonatalogie sous oxygénothérapie, nous ignorions si ces enfants étaient toujours oxygéo-réquistes au moment de la survenue de la bronchiolite. L'oxygénothérapie ne serait donc pas un bon facteur définissant la bronchiolite

sévère dans cet échantillon de population. Concernant la dysplasie broncho-pulmonaire, il s'agissait d'un biais de confusion majeur car il était associé à la survenue d'une bronchiolite sévère. L'âge jeune au moment de la survenue de la bronchiolite était également un facteur de sévérité de bronchiolite que nous ne connaissions pas dans cette population. Nous avons donc retiré les enfants nés de octobre à décembre 2011 car ils étaient exposés au VRS à un âge plus jeune que ceux sortis de mai à septembre 2011 et ils constituaient une population composée exclusivement d'extrêmes prématurés.

Toutes les analyses étaient faites à l'aide du logiciel Stata version 13 pour Windows.

/// Résultats

1 *Sélection des patients*

Parmi les 3273 enfants de la cohorte EPIPAGE2 nés entre 24 et 31 semaines d'aménorrhées et 6 jours et sortis vivants de néonatalogie, 18 décédaient entre la sortie de néonatalogie et l'âge de 1 an, et 121 parents refusaient le suivi. Parmi les 3134 enfants éligibles pour l'étude, 365 étaient exclus : 308 enfants dont les parents n'avaient pas rempli le questionnaire de recueil de suivi à 1 an et 57 enfants présentant des données manquantes pour les questions « a-t-il fait une bronchiolite » ou « a-t-il été hospitalisé pour épisode respiratoire aiguë » .

Mille quatre-cent trente-deux enfants (51,7%) présentaient au moins un épisode de bronchiolite avant l'âge de 1 an. Quarante-quatre pourcents d'entre eux étaient hospitalisés, et 424 (31% des bronchiolites) présentaient une bronchiolite oxygéno-réquérante (Figure 1).

2 *Comparaison inclus-non inclus*

Il y avait significativement plus de mères avec un niveau d'étude peu élevé, et multipares chez les enfants non inclus que chez ceux inclus (tableau 1). Pour les autres variables, les groupes inclus et non inclus n'étaient pas significativement différents.

3 *Caractéristiques de la population*

L'âge gestationnel moyen était de 28,7 semaines d'aménorrhées +/- 2. Le poids de naissance moyen était de 1207 grammes +/-348. Cinque-cent quatre-vingt un enfants, soit 22%, présentaient un retard de croissance intra-utérin sévère (tableau 2). Soixante deux pourcent recevaient une administration de surfactant, et 11% présentaient une dysplasie bronchopulmonaire.

4 *Facteurs de risque de bronchiolite*

Les facteurs associés au risque de survenue de bronchiolite en univarié étaient le genre masculin, la multiparité, le mode de garde en collectivité, l'âge gestationnel compris entre 24 et 26 SA+6 jours comparé aux enfants naissant entre 27 et 31 SA+6 jours, l'existence d'un support ventilatoire invasif en néonatalogie comparé à une ventilation non invasive, la dysplasie bronchopulmonaire, et l'absence de traitement par Palivizumab (tableau 2). Après l'analyse multivariée pondérée sur l'âge gestationnel, les facteurs connus en population générale restant associés à la survenue de la bronchiolite étaient : le genre masculin (OR=1,33, IC95%[1,1-1,6], p=0,001), la multiparité (OR=1,74, IC95%[1,5-2,1], p<0,001), le mode de garde en collectivité (OR=1,43, IC95%[1,2-1,8], p=0,001) (tableau 2). La dysplasie broncho-pulmonaire (OR=1,52, IC95%[1,1-2,1], p=0,007) restait également associée au risque de bronchiolite dans la première année de vie. Ces résultats restaient inchangés après la réalisation des trois études de sensibilités .

5 Facteurs de risque de bronchiolite sévère

La sortie de néonatalogie en période épidémique de VRS (à partir du 01/10/11) et la multiparité étaient les facteurs de risque connus en population générale plus fréquemment associés à une bronchiolite sévère dans notre population de prématurés (tableau 3). Concernant les facteurs spécifiques de la prématurité, le mode de garde en collectivité, l'âge gestationnel compris entre 24 et 26+6 SA comparé aux enfants nés entre 27 et 31+6 SA, l'existence d'un support ventilatoire en néonatalogie, la dysplasie bronchopulmonaire, l'administration d'un traitement par surfactant, l'absence de cure de Palivizumab réalisée étaient plus fréquemment retrouvés chez les enfants présentant une bronchiolite sévère. Après l'analyse multivariée, seules la multiparité (OR=1,62, IC95%[1,21-2,16], p=0,001) et la sortie en période épidémique de VRS (OR=1,78, IC95%[1,33-2,39], p<0,001) restaient associés de manière significatives à la bronchiolite oxygéo-réquerante (tableau 3). Ces résultats étaient confirmés par les analyse de sensibilité.

IV Discussion

1 Résultats principaux

Dans notre cohorte de 2 769 enfants inclus, nés de 24 à 31 semaines d'aménorrhées et six jours, 52% présentaient une bronchiolite durant leur première année de vie. Parmi ces enfants ayant présenté une bronchiolite, 31% avaient une bronchiolite sévère.

En pondérant sur l'âge gestationnel, le genre masculin, le mode de garde en collectivité comparé à la garde à domicile, la multiparité, et la dysplasie broncho-pulmonaire étaient significativement associés à la survenue d'une bronchiolite. De même, nous retrouvions que la multiparité et la sortie de néonatalogie en période d'épidémie de VRS augmentaient le risque de survenue de bronchiolite sévère.

Les trois analyses de sensibilités menées sur des potentiels biais de confusion qu'étaient la dysplasie broncho-pulmonaire, la sortie de néonatalogie sous oxygénothérapie, et le mois de naissance compris entre octobre et décembre 2011, confortaient ces résultats.

2 Forces et limites de l'étude

La force de cette étude repose sur sa puissance avec l'importance de son effectif. Ces données sont extrapolables en France et en Europe grâce à son caractère multicentrique et national. De plus, la grande originalité de l'étude est basée sur l'absence dans la littérature à notre connaissance de revues étudiant les facteurs de risques de bronchiolite et de bronchiolites sévère associés à la grande prématurité (< 32 SA) de façon spécifique.

Notre étude comporte cependant des limites. La première est l'existence d'un biais de sélection. Dans ce groupe exclus, le niveau d'étude maternel bas et la multiparité étaient plus important que dans la population analysée, comme décrit précédemment dans le tableau 1. Cela conforte notre impression selon laquelle les patients issus d'un milieu socio-économique défavorisés sont davantage perdus de vue.

Le mode de recueil des données (questionnaire parental) mis en lien avec l'énorme masse de données collectées, n'a pas permis de disposer de l'âge à la bronchiolite et du statut VRS ou non. Ces facteurs de sévérité sont bien connus en population générale, et il est très probable qu'ils sont aussi facteurs de sévérité chez les prématurés. Leur absence ne devraient pas entacher les autres facteurs car ils ne sont pas en lien avec les autres variables d'exposition (donc pas de biais de confusion possible), à l'exception de l'âge gestationnel vu les durées d'inclusions différentes et donc les âges d'exposition au VRS sont différents. A cet égard, la 3^{ème} analyse de sensibilité est rassurante.

Un potentiel biais de classement peut être lié à notre définition de la bronchiolite. En effet nous considérons dans notre étude comme ayant eu une bronchiolite tout enfant dont les parents répondaient oui aux questions : « votre enfant a-t-il déjà fait une bronchiolite » ou « votre enfant a-t-il été hospitalisé pour un épisode respiratoire aiguë ». Nous avons choisi cette définition car le recours à l'oxygénothérapie dans le questionnaire n'était associé qu'à cette dernière question. De plus, la bronchiolite aiguë est bien le premier motif d'hospitalisation pour épisode respiratoire aiguë durant la première année de vie (1-4).

Un autre biais de classement pourrait être lié à notre définition de la bronchiolite sévère. En effet, le besoin d'oxygène est renseigné par les parents. De plus, le choix de l'oxygénothérapie comme variable d'intérêt principale est discutable. En effet, la bronchiolite sévère est mal définie. Dans la littérature, les auteurs utilisent la thérapeutique instaurée comme critère diagnostique : hospitalisation, admission en soins intensifs et leur durée, nécessité d'une intubation, recours à une oxygénothérapie ou à une ventilation mécanique et leurs durées, mortalité (5,14,18). Dans notre population de prématurés, tous les enfants d'âge corrigé < 3 mois sont normalement hospitalisés à la survenue d'une bronchiolite conformément aux recommandations françaises, or nous ne connaissons pas leur âge au moment de la survenue de la bronchiolite (11).

L'intubation pour bronchiolite et l'hospitalisation en soins intensifs voire la mortalité sont trop peu fréquents pour permettre nos analyses statistiques et ne sont pas renseignés dans le questionnaire de recueil à un an.

En revanche, le recours à une oxygénothérapie au cours d'une hospitalisation pour épisode respiratoire aiguë est renseigné. Le risque du choix de recours à

l'oxygénothérapie est la sur-estimation du nombre de bronchiolites sévères. La limite de ce critère est que le seuil limite de début d'oxygénothérapie et la durée de celle-ci ne sont pas renseignés. Les protocoles de prise en charge de bronchiolite utilisés dans chaque centre participant à l'étude ne sont pas connus, mais si ceux-ci suivent a priori les recommandations françaises au moment de l'étude, le seuil nécessitant une oxygénothérapie est de 94% de saturation en oxygène en air ambiant à l'éveil, et 92% de saturation en oxygène en air ambiant lors du sommeil (11).

Les durées d'inclusions dans l'étude EPIPAGE 2 sont variables selon l'âge gestationnel et auraient pu induire un autre biais de confusion. En effet, une partie des patients sortent en période épidémique de bronchiolite, et sont donc à risque de bronchiolite plus sévère du fait de leur âge jeune au moment du pic de survenue du VRS. De plus, ces enfants naissant en période automnale correspondent à ceux ayant un âge gestationnel plus petit, car les enfants nés de 24 à 26+6 SA étaient inclus jusque décembre alors que les inclusions cessaient le 2 octobre 2011 pour les enfants nés entre 27 et 31 SA et 6 jours. Nous avons donc pondéré nos analyses sur l'âge gestationnel. La similitude des résultats de l'analyse avec et sans ces patients nés de octobre à décembre 2011 confirme l'absence de ce biais dans nos résultats.

La définition de la dysplasie bronchopulmonaire est très controversée avec des auteurs en désaccord quand à l'âge de sa définition : 28 jours et 36 semaines. Dans la littérature, les dernières recommandations en France se basent sur

l'utilisation du test de Walsh en cas de persistance d'un support ventilatoire à S36.
Nous avons donc choisi pour notre étude le seuil de 36 semaines car le test de Walsh était trop peu appliqué dans notre cohorte de patients (21).

3 Comparaisons aux données de la littérature

L'incidence de survenue de bronchiolite durant la première année de vie (52%) correspond aux données de l'étude espagnole de Pérez Yarza de prématurés sans comorbidités (47,7%) (18), mais est inférieure à celles de Holditch-Davis et al incluant d'anciens prématurés avec des co-morbidités respiratoires néonatales ou un petit poids de naissance (68%) (22). Cette incidence, environ une fois et demi supérieure à celle d'un enfant né à terme, confirme la nécessité d'identifier les facteurs de risque de bronchiolite et de bronchiolite sévère dans cette population de prématurés plus exposés à cette maladie. En effet dans la littérature, l'incidence de bronchiolite chez les enfants nés à terme se situe autour de 30% dans la première année de vie selon les études (1,11).

Dans notre étude, le genre masculin, la multiparité, le mode de garde en collectivité, et la dysplasie broncho-pulmonaire sont associés à la survenue d'une bronchiolite chez les enfants grands prématurés. Les données de Pérez-Yarza confirment ces résultats pour la multiparité, approchant la taille de la fratrie, avec un OR=1,48 IC95% [1,04 – 2,11], p=0,03 (18). En revanche nous n'avons pas trouvé d'autres études spécifiques à la prématurités allant dans le sens ou à l'encontre de nos résultats. Ces facteurs sont également retrouvés dans des études menées en population générale confortant ces résultats (11).

La proportion d'enfants grands prématurés hospitalisés pour bronchiolite durant la première année de vie est importante (44%). Elle est très supérieure à celle

annoncée dans les études déjà publiées allant de 13 à 34% (18,23). Les critères d'hospitalisation dans ces pays sont semblables aux nôtres avec en Espagne : des facteurs cliniques (difficultés alimentaires, déshydratation, léthargie, apnées, tachypnée, signes de lutte respiratoire marqués, hypoxémie, l'évolution rapide des symptômes,) et le terrain (âge inférieur à 4-6 semaines de vie, le contexte socio-économique, et l'existence de comorbidités telles que l'hypertension artérielle pulmonaire, maladies neuromusculaires, immunodépression, cardiopathies, maladie respiratoire chronique, prématurité ou syndrome de Down) (24). Les recommandations de prises en charges Américaines sont identiques hormis l'âge au moment de la survenue de la bronchiolite nécessitant une hospitalisation jusqu'à un âge plus élevé à 12 semaines (25).

Dans notre étude, parmi ces 625 enfants hospitalisés pour bronchiolite, 424 recevaient une oxygénothérapie soit 68% des enfants hospitalisés. Un tiers d'enfants hospitalisés ne présentent pas une bronchiolite sévère selon notre définition, mais il est possible que au vu de notre définition de la bronchiolite sévère, certains de ses aspects ne requérant pas d'oxygénothérapie ne soient pas évalués dans notre étude telle que la dénutrition. Une hospitalisation excessive de ces enfants les expose davantage à un risque d'infection nosocomiale, à un retentissement émotionnel et psychologique chez les parents et a un impact socio-économique à ne pas négliger. Cela appuie davantage la nécessité de mise en place de recommandations de prise en charge spécifiques à cette population particulièrement exposée à la bronchiolite et fragile.

Concernant les facteurs de risque de bronchiolite sévère, seuls la multiparité et la sortie de néonatalogie en période épidémique de VRS ressortent dans notre étude. Pour l'équipe de Blanken et al. , l'âge de moins de 10 semaines au début de la saison épidémique de VRS ($p < 0,001$) constitue un facteur de risque d'hospitalisation pour bronchiolite chez des prématurés nés de 32 à 35 SA sans comorbidités (6). Cette saisonnalité est également retrouvée dans l'étude italienne de prématurés âgés de plus de 33 SA de Lanari et al. ($p = 0,001$) (5) et dans l'étude italienne d'enfants prématurés < 36 SA de Pezotti et al. ou le mois de naissance en période épidémique est associé à l'hospitalisation pour bronchiolite ($p = 0,01$) (26). La multiparité est également décrite dans la cohorte espagnole de Pérez-Yarza de prématurés nés de 32 à 35 SA sans comorbidités ($p = 0,03$) (18).

Nous ne retrouvons pas que les enfants avec un petit âge gestationnel étaient plus à risque de bronchiolite sévère que ceux nés entre 27 et 31+6 SA. Dans les travaux de Lanari et al., les enfants nés de 35 à 37 SA sont plus à risque d'être hospitalisés que ceux nés de 33 à 34 SA (5) et dans l'étude de Pezotti (26), l'âge gestationnel bas en semaine d'aménorrhées est associé à plus d'hospitalisations pour bronchiolite. Néanmoins il s'agit dans notre étude, contrairement à ces travaux, uniquement d'enfants au passé de très grande prématurité. Il est donc possible qu'au delà d'un certain terme de grande prématurité, le risque de bronchiolite sévère soit peu ou pas influencé par le terme.

Étrangement, les comorbidités respiratoires de la prématurité ne sont pas associées à la bronchiolite sévère dans notre cohorte. Ces données sont confirmées par d'autres études notamment celle de Pezotti ne retrouvant pas non plus la dysplasie broncho-pulmonaire comme étant associé à l'hospitalisation pour

bronchiolite dans la première année de vie des prématurés âgés de moins de 36 SA ($p=0,08$) (26). De même, la prophylaxie par Palivizumab ne semble pas diminuer pas la fréquence de survenue d'une bronchiolite sévère dans notre étude une fois la bronchiolite déclarée et dans celle de Pérez-Yarza (18). Il est possible que compte tenu du poids important de la prématurité dans la survenue de la bronchiolite sévère, les autres facteurs notamment les comorbidités respiratoires aient un impact minime sur la potentielle sévérité de celle-ci.

4 Perspectives

Le mode de garde en collectivité est le seul facteur de risque sur lequel nous pouvons agir pour tenter d'influencer la survenue de la bronchiolite chez un ancien grand prématuré. Les conseils déjà donnés dans certains services de néonatalogie de différer la mise en collectivité, sans données scientifiques publiées sont donc confortées par cette étude, et le mode de garde à domicile paraît donc à promouvoir dans cette population à haut risque de bronchiolite. Concernant le risque de bronchiolite sévère, les enfants sortant de néonatalogie en période épidémique de VRS ou issus d'une mère multipare étaient plus oxygéno-réquistes. Ces enfants seraient peut être à hospitaliser également lors de la survenue d'une bronchiolite du fait de leur facteur de risque de bronchiolite sévère associé.

La réalisation d'une étude prenant en compte l'âge au moment de la survenue de la bronchiolite nous semble nécessaire car c'est une des limites majeures de notre étude.

v Conclusion

Dans notre population, la bronchiolite est une maladie respiratoire touchant un ancien grand prématuré sur deux dans sa première année de vie. Nous avons retrouvé des facteurs rendant ces enfants plus à risque de bronchiolite tels que le genre masculin, la multiparité, le mode de garde en collectivité, l'existence d'un support respiratoire à type de ventilation non invasive comparé aux enfants sans support respiratoire, et la dysplasie broncho-pulmonaire. Malheureusement parmi ces facteurs, seul le mode de garde est modifiable. Il est néanmoins possible d'inclure ce conseil à ceux donnés à la sortie de néonatalogie avec désormais des preuves scientifiques. Nous retrouvons comme facteurs de risque associés à la bronchiolite sévère la multiparité et la sortie de néonatalogie en période épidémique de VRS. Nous pouvons envisager de considérer l'option d'ajouter ces facteurs dans les critères d'hospitalisation au cours de la survenue d'une bronchiolite avant un an chez un enfant né avant 32 SA. Néanmoins, d'autres études prospectives en prenant en compte l'âge de survenue de la bronchiolite sont nécessaires pour permettre la mise en place de recommandations davantage axées sur la grande prématurité et la prise en charge de la bronchiolite.

VI Tableaux et Figures

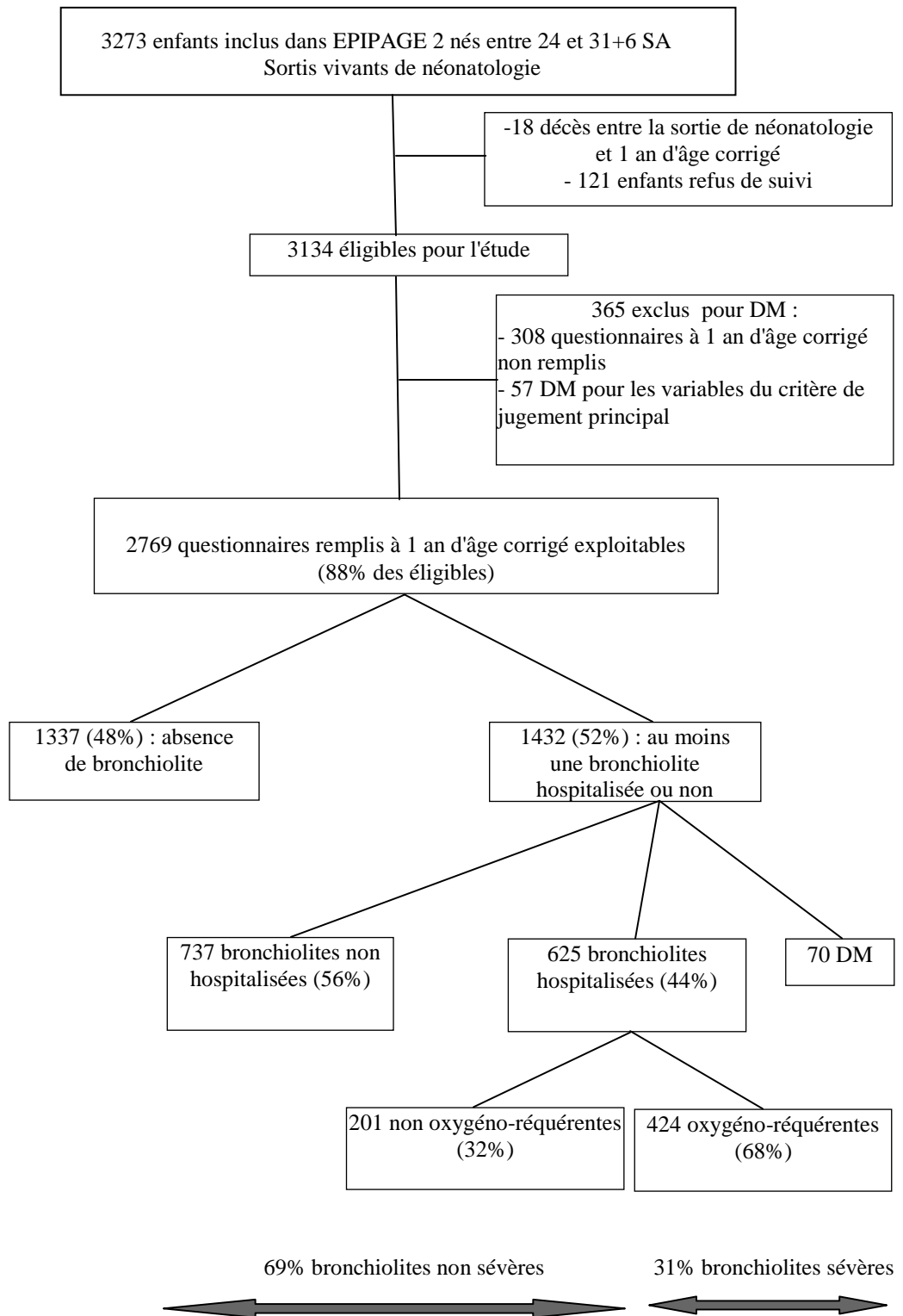


Figure 1- Diagramme de flux
DM : Données manquantes

Tableau 1- Description des caractéristiques démographiques et cliniques des enfants inclus et non inclus

	inclus	non inclus	p
	N=2769	N= 365	
	N (%)	N (%)	
Facteurs connus en population générale			
- Genre masculin,	1448 (52)	262 (54)	0,15
- Sortie de néonatalogie selon la période d'épidémie de VRS,			0,24
avant le 01/10/13	1450 (52)	237 (49)	
après le 01/10/13	1319 (48)	242 (51)	
- Niveau d'étude maternel			< 0,001
primaire, collège, enseignement professionnel court	659 (29)	109 (42)	
lycée à études < 2 an	974 (44)	110 (42)	
> bac +2	597 (27)	41 (16)	
- Multiparité	1528 (55)	218 (46)	< 0,001
- Nombre de foetus en début de grossesse			0,43
Grossesse unique,	1862 (67)	336 (69)	
Grossesse multiple	921 (33)	153 (31)	
Facteurs spécifiques de la prématurité			
- âge gestationnel			0,38
- 24-26+6 SA,	462 (17)	89 (18)	
- 27-31+6 SA	2322 (83)	400 (82)	
- RCIU sévère	581 (21)	92 (19)	0,3
- Traitement par surfactant	1752 (64)	316 (65)	0,51
- Existence d'un support ventilatoire en néonatalogie			0,05
absence,	189 (7)	46 (10)	
ventilation non invasive,	667 (25)	102 (23)	
ventilation invasive,	1773 (67)	296 (67)	
- Dysplasie bronchopulmonaire	332 (12)	58 (12)	0,94
- Traitement de la persistance du canal artériel par AINS ou chirurgie	686 (26)	103 (22)	0,08

Tableau 2- Facteurs de risque de bronchiolites, analyse univariée et multivariée avec pondération sur l'âge gestationnel

	Analyse Univariée					Analyse multivariée		
	Population de l'étude	Bronchiolite	Pas de bronchiolite	p	DM	OR	IC 95%	p
	N=2769 N (%)	N=1432 (52%) N (%)	N=1337 (48%) N (%)					
Facteurs connus en population générale								
- Genre masculin,	1440 (52)	791 (55)	649 (49)	<0,001	0	1,33	1,1 - 1,6	0,001
- RCIU sévère,	581 (22)	294 (21)	287 (22)	0,601	0			
- Sortie de néonatalogie selon la période épidémique de VRS,				0,722	16			
avant le 01/10/13	1443 (54)	747 (52)	1311 (53)					
après le 01/10/13	1311 (46)	676 (48)	635 (47)					
- Niveau d'étude maternel,				0,173	80			
primaire, collège, enseignement professionnel court (pas bac)	806 (30)	435 (31)	371 (29)			-	-	-
lycée à études < 2 an	1180 (44)	605 (44)	575 (44)			0,95	0,8 - 1,2	0,66
> bac +2	703 (26)	343 (25)	360 (28)			0,90	0,7 - 1,2	0,41
- Parité maternelle,				<0,001	178			
primiparité	1422 (55)	646 (49)	776 (61)			-	-	-
multipare	1169 (45)	675 (51)	494 (49)			1,74	1,5 - 2,1	<0,001
- Tabagisme maternel T2 grossesse,	570 (21)	310 (22)	260 (20)	0,133	4	1,01	0,8 - 1,2	0,9
- Mode de garde à 1 an,				0,025	30			
famille et à domicile	1727 (63)	855 (60)	872 (66)			-	-	-
collectivité (crèche et assistante maternelle)	720 (26)	391 (28)	329 (25)			1,43	1,2 - 1,8	0,001
autre	293 (11)	165 (12)	128 (9)			1,13	0,8 - 1,5	0,41
- Allaitement maternel à la sortie de néonatalogie,				0,438	154			
pas d'allaitement maternel	1448 (55)	762 (56)	686 (54)					
allaitement maternel partiel	293 (11)	145 (11)	148 (12)					
allaitement maternel exclusif	874 (34)	437 (33)	437 (34)					
Facteurs spécifiques de la prématurité								
- âge gestationnel,				0,007	0			
- 24-26+6 SA	461 (13)	265 (14)	196 (11)			-	-	-
- 27-31+6 SA	2308 (87)	1167 (86)	1141 (89)			0,99	0,7 - 1,3	0,92
- Traitement par surfactant	1743 (62)	927 (64)	816 (60)	0,071	29	1,03	0,8 - 1,3	0,19
-Dysplasie bronchopulmonaire	331 (11)	207 (14)	124 (9)	<0,001	67	1,52	1,1 - 2,1	0,007
- Existence d'un support ventilatoire en néonatalogie,				0,011	155			
ventilation invasive	1764 (66)	939 (68)	825 (64)			-	-	-
ventilation non invasive	662 (26)	309 (24)	353 (29)			0,84	0,6 - 1,2	0,23
absence	188 (8)	105 (8)	83 (7)			1,38	0,9 - 2,0	0,11
- Injection de Palivizumab durant 1ère année de vie				0,046	104			
pas de cure	834 (32)	400 (30)	434 (34)			-	-	-
cure incomplète par rapport au nombre de mois d'exposition au VRS	850 (32)	459 (34)	391 (30)			1,09	0,9 - 1,4	0,46
cure complète par rapport au nombre de mois d'exposition au VRS	981 (36)	507 (36)	474 (36)			0,99	0,8 - 1,2	0,93
- Traitement de la persistance du canal artériel par AINS ou chirurgical	680 (24)	356 (24)	315 (23)	0,329	4			

Tableau 3- Facteurs de risque de bronchiolites sévères, analyse univariée et multivariée avec pondération sur l'âge gestationnel

	Analyse univariée				Analyse multivariée			
	population de l'étude	Bronchiolite sévère	Bronchiolite non sévère	p	DM	OR	IC95%	p
	N=1362 N (%)	N=424 (31%) N (%)	N=938 (69%) N (%)					
Facteurs connus en population générale								
- Genre masculin,	758 (56)	246 (58)	512 (55)	0,27	0			
- RCIU sévère,	277 (21)	98 (24)	179 (20)	0,06	0	1,36	0,96 – 1,93	0,08
- Sortie de néonatalogie selon la période épidémique de VRS,				0,001	8			
avant le 01/10/11	715 (54)	175 (43)	540 (59)			-	-	-
après le 01/10/11	639 (46)	246 (57)	393 (41)			1,78	1,33 – 2,39	<0,001
- Niveau d'étude maternel,				0,48	40			
primaire, collège, enseignement professionnel court (pas bac)	403 (30)	131 (32)	272 (30)					
lycée à études < 2 an	584 (44)	171 (42)	413 (45)					
> bac +2	335 (26)	110 (26)	225 (25)					
- Parité maternelle,				0,002	83			
primiparité	625 (49)	173 (42)	452 (52)			-	-	-
multipare	654 (51)	230 (58)	424 (48)			1,62	1,21 – 2,16	0,001
- Allaitement maternel à la sortie de néonatalogie,				0,131	81			
pas d'allaitement maternel	721 (56)	238 (60)	483 (54)			-	-	-
allaitement maternel partiel	139 (11)	36 (9)	103 (12)			0,64	0,39 – 1,05	0,08
allaitement maternel exclusif	422 (33)	123 (31)	299 (34)			0,86	0,63 – 1,16	0,33
- Mode de garde à 1 an,				0,02	15			
famille et à domicile	808 (60)	270 (65)	538 (58)			-	-	-
collectivité (crèche et assistante maternelle)	381 (29)	99 (24)	282 (30)			0,78	0,57 – 1,08	0,13
autre	158 (11)	50 (11)	108 (12)			0,80	0,51 – 1,27	0,34
Facteurs spécifiques de la prématurité								
- âge gestationnel,				<0,001	0			
- 24-26+6 SA	251 (14)	101 (19)	150 (12)			-	-	-
- 27-31+6 SA	1111 (86)	323 (81)	788 (88)			1,10	0,72 – 1,67	0,64
- Traitement par surfactant	881 (64)	316 (74)	565 (59)	<0,001	11	1,20	0,76 – 1,90	0,43
- Dysplasie bronchopulmonaire	198 (14)	94 (21)	104 (10)	<0,001	24	1,32	0,88 – 1,98	0,17
- Existence d'un support ventilatoire en néonatalogie,				<0,001	72			
ventilation invasive	893 (68)	320 (78)	573 (63)			-	-	-
ventilation non invasive	297 (24)	69 (18)	228 (27)			0,87	0,5 – 1,4	0,59
absence	100 (8)	16 (4)	84 (10)			0,56	0,3 – 1,1	0,09
- Injection de Palivizumab durant 1ère année de vie				<0,001	53			
pas de cure	384 (30)	88 (22)	296 (34)			-	-	-
cure incomplète par rapport au nombre de mois d'exposition au VRS	439 (34)	146 (37)	293 (32)			1,16	0,79 – 1,69	0,44
cure complète par rapport au nombre de mois d'exposition au VRS	486 (36)	171 (41)	315 (34)			1,12	0,76 – 1,65	0,57
- Traitement de la persistance du canal artériel par AINS ou chirurgical	348 (25)	143 (33)	205 (21)	<0,001	51			

VII Bibliographie

1. Grimprel E. Epidemiology of infant bronchiolitis in France. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* janv 2001;8 Suppl 1:83S-92S.
2. Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics.* déc 2006;118(6):2418-23.
3. Díez Domingo J, Ridao López M, Ubeda Sansano I, Ballester Sanz A. Incidence and cost of hospitalizations for bronchiolitis and respiratory syncytial virus infections in the autonomous community of Valencia in Spain (2001 and 2002). *An Pediatr Barc Spain* 2003. oct 2006;65(4):325-30.
4. Light M, Bauman J, Mavunda K, Malinoski F, Eggleston M. Correlation between respiratory syncytial virus (RSV) test data and hospitalization of children for RSV lower respiratory tract illness in Florida. *Pediatr Infect Dis J.* juin 2008;27(6):512-8.
5. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Vandini S, Silvestri M, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort. *Ital J Pediatr.* 26 mai 2015;41:40.
6. Blanken MO, Koffijberg H, Nibbelke EE, Rovers MM, Bont L, Dutch RSV Neonatal Network. Prospective validation of a prognostic model for respiratory syncytial virus bronchiolitis in late preterm infants: a multicenter birth cohort study. *PLoS One.* 2013;8(3):e59161.
7. Wegzyn C, Toh LK, Notario G, Biguenet S, Unnebrink K, Park C, et al. Safety and Effectiveness of Palivizumab in Children at High Risk of Serious Disease Due to Respiratory Syncytial Virus Infection: A Systematic Review. *Infect Dis Ther.* déc 2014;3(2):133-58.
8. Green CA, Yeates D, Goldacre A, Sande C, Parslow RC, McShane P, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Arch Dis Child.* févr 2016;101(2):140-6.
9. 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. Pédiatrie.* Mai 2014 ;21(5S1) : 226-227
10. 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.* juin 2003;22(6):483-90.

11. Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson- Conférence de consensus française ANAES- sept 2000
12. Gouyon J-B, Rozé J-C, Guillermet-Fromentin C, Glorieux I, Adamon L, DI Maio M, et al. Hospitalizations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in preterm infants at <33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: the CASTOR study. *Epidemiol Infect.* avr 2013;141(4):816-26.
13. Che D, Nicolau J, Bergounioux J, Perez T, Bitar D. Bronchiolitis among infants under 1 year of age in France: epidemiology and factors associated with mortality. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* juill 2012;19(7):700-6.
14. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DFM, Mansbach JM, Camargo CA. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics.* juill 2013;132(1):28-36.
15. Broughton S, Sylvester KP, Fox G, Zuckerman M, Smith M, Milner AD, et al. Lung function in prematurely born infants after viral lower respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J.* nov 2007;26(11):1019-24.
16. Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics.* juill 2010;126(1):115-28.
17. Blondel B, Kermarrec M. Rapport de l'enquête nationale périnatale 2010
18. Pérez-Yarza EG, Moreno-Galdó A, Ramilo O, Rubí T, Escribano A, Torres A, et al. Risk factors for bronchiolitis, recurrent wheezing, and related hospitalization in preterm infants during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* déc 2015;26(8):797-804.
19. Verstraete M, Cros P, Gouin M, Ouilic H, Bihouée T, Denoual H, et al. Update on the management of acute viral bronchiolitis: proposed guidelines of Grand Ouest University Hospitals. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* janv 2014;21(1):53-62.
20. Ego A, Prunet C, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, Zeitlin J. Customized and non-customized French intrauterine growth curves. II - Comparison with existing curves and benefits of customization. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* févr 2016;45(2):165-76.
21. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics.* nov 2004;114(5):1305-11.
22. Holditch-Davis D, Merrill P, Schwartz T, Scher M. Predictors of wheezing in prematurely born children. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN.* juin 2008;37(3):262-73.

23. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PLP, EISL Study Group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. août 2010;21(5):878-88.
24. Nebot MS, Teruel GC, Cubells CL, Sabadell MDE, Fernández JP. Acute bronchiolitis clinical practice guideline: recommendations for clinical practice. *An Pediatr Barc Spain* 2003. oct 2010;73(4):208.e1-10.
25. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. août 2014;134(2):e620-638.
26. Pezzotti P, Mantovani J, Benincori N, Mucchino E, Di Lallo D. Incidence and risk factors of hospitalization for bronchiolitis in preterm children: a retrospective longitudinal study in Italy. *BMC Pediatr*. 10 sept 2009;9:56.

AUTEUR : Nom : VALLOIS-DEHOUCK

Prénom : Marine

Date de Soutenance : 04 juillet 2017

Titre de la Thèse : Facteurs de risque et de sévérité de bronchiolite dans la première année chez les grands prématurés : Une analyse de la cohorte Epipage 2.

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + spécialité : Pédiatrie

Résumé

Introduction: La bronchiolite aiguë, bien connue en population générale, est moins bien décrite dans la population d'anciens prématurés. En effet peu d'études se sont intéressées aux facteurs de risque et à la sévérité de la bronchiolite dans des populations composées uniquement d'anciens prématurés. L'objectif était d'évaluer les facteurs de risque et de sévérité des bronchiolites dans la première année de vie parmi les enfants nés de 24 à 31 semaines d'aménorrhées et 6 jours

Matériels et méthodes : Les données étaient collectées à partir des enfants nés de 24 à 31 semaines d'aménorrhée et six jours inclus dans l'étude de cohorte nationale en population EPIPAGE 2. Les données étaient recueillies via un auto-questionnaire parental par voie postale. La survenue d'au moins un épisode de bronchiolite ou une hospitalisation pour épisode respiratoire aiguë définissaient la bronchiolite. La bronchiolite sévère était définie comme un épisode respiratoire aiguë hospitalisé et oxygéo-réquerant. Les enfants ayant présenté une bronchiolite étaient comparés à ceux n'en ayant pas présenté ; puis les bronchiolites sévères définies comme oxygéo-réquerantes, étaient comparées aux bronchiolites non sévères.

Résultats : Parmi les 3273 enfants de la cohorte EPIPAGE 2, 1432 présentaient un épisode de bronchiolite, dont 31% qui avaient une bronchiolite sévère. Le genre masculin ($p=0,001$), le mode de garde en collectivité ($p=0,001$), la multiparité ($p<0,001$), l'existence d'un support ventilatoire non invasif en néonatalogie ($p=0,007$) et la dysplasie broncho-pulmonaire ($p=0,001$) étaient associés à la survenue d'une bronchiolite après la réalisation d'une analyse multivariée ajustée sur l'âge gestationnel. Concernant les facteurs de risque de bronchiolite sévère, la multiparité ($p=0,001$) et la sortie de néonatalogie en période épidémique de VRS ($p< 0,001$) étaient significatifs.

Conclusion : La bronchiolite est bien une maladie fréquente touchant un ancien grand prématuré sur deux. Parmi les facteurs de risque identifiés, seul le mode de garde en collectivité est modifiable. Néanmoins d'autres études sont nécessaires incluant l'âge et le statut VRS de l'enfant au moment de la survenue de la bronchiolite.

Directeur de thèse : Madame le Professeur Charkaluk

Président : Monsieur le Professeur Truffert