

Année 2017

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

Chloé NAVARD

Née le 28 février 1987 à Chambray-lès-Tours(37)

Facteurs de risque d'hospitalisation pour infection respiratoire basse chez les enfants nés entre 33 semaines et 35 semaines d'aménorrhée

Présentée et soutenue publiquement le 5 janvier 2017 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Alain CHANTEPIE, Pédiatrie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur François LABARTHE, Pédiatrie, Faculté de médecine - Tours

Docteur Isabelle GIBERTINI, Pédiatrie, PH, CHU- Tours

Docteur Philippe BERTRAND, Radiologie et imagerie médicale, MCU- PH, Faculté de médecine - Tours

Directeur de thèse : Professeur Elie SALIBA, Biologie et médecine du développement et de la reproduction, Faculté de médecine – Tours

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe	Neurologie
COSNAY Pierre	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie

LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale || ROBERT Jean..... | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne	Cardiologie
BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès.....	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie

GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël	Philosophie
MONJAUZE Cécile.....	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier
MONDON Karl.....	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle.....	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont entourée et soutenue durant mes années de médecine.

A mon maître et président du jury,

Monsieur le Professeur Chantepie,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Merci pour votre partage de connaissances en cardiologie pédiatrique.

Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime.

A mon maître et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Saliba,

Merci pour votre confiance ainsi que l'aide que vous m'avez apportées pour la réalisation de ce travail.

Merci pour votre enseignement.

Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime.

A mon maître et juge,

Monsieur le Professeur Labarthe,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Merci pour votre enseignement, tout en bonne humeur.

Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime.

A mon maître et juge,

Madame le Docteur Gibertini,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Merci pour ton enseignement et ta disponibilité, je suis très heureuse de pouvoir te compter parmi les membres du jury.

Sois assurée de mon profond respect.

A mon maître et juge,

Monsieur le Docteur Bertrand,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Merci pour votre patience et votre disponibilité pour la réalisation des statistiques.

Soyez assuré de mon profond respect.

Aux équipes médicales et paramédicales

A l'équipe d'Orléans et plus particulièrement au service de réanimation néonatale du Docteur Evelyne Werner : Nabil Ayass, Diana Naydanova, Marie Roujou-Gris, Jean Bosco Ndizeye, Julie Guerreiro, Imane Zaarour, Magali Flandrois, Roseline Bras.

Merci pour votre patience et votre enseignement, toujours dans la bonne humeur.

A Evelyne Werner, merci de me faire confiance pour ce futur poste d'assistante.

A l'équipe de réanimation pédiatrique et néonatale et à l'équipe de néonatalogie de Tours : Julie Chantreuil, Nicolas Rouillet, Nadine Fakhri, Armelle Bridier, Thierry Perez, Claire Le Reun, Antoine Bouissou, Emmanuel Lopez, Géraldine Favrais, Anne Loose, Anne Henrot, Amélie Favreau, Annie Laure Suc. Merci pour votre enseignement.

A l'équipe de l'USP et de cardiologie pédiatrique notamment à Jessica Amsellem-Jager et Nathalie Soulé avec qui, il a été et est si agréable de travailler, merci pour votre disponibilité et votre enseignement.

A l'équipe de génétique de Tours, merci pour votre gentillesse et votre enseignement.

A toutes les équipes paramédicales que j'ai pu rencontrer, merci pour votre patience, vous nous apprenez également beaucoup de la médecine.

A toutes les secrétaires, notamment, à Nadine, merci pour ta très grande disponibilité et ta gentillesse.

A mes co-internes et amies

Merci à mes formidables co-internes et amies : Elodie Garnier et Lila Robin, quelle chance j'ai eu de vous rencontrer et de travailler à vos côtés, toujours avec le sourire! Vous êtes d'excellentes docteurs, consciencieuses et efficaces! Marie pour ton grain de folie, Laure et Mathilde D. pour votre bonne humeur éternelle, Fanny D. pour ton dynamisme et ta gaieté, Camille W., Camille V., Perrine.

Et merci à tous mes autres co-internes avec qui j'ai apprécié travailler au fil de ces années : Clémentine, Oriane, Hélène, Marine, Yannis, Laure B, Aline, Laetitia P., Renaud, Claudia, Nesrine, Julien, Charlotte, Ludivine, Christelle...

A mes ami(e)s

A Lisa, amie de toujours...comme une sœur, une amitié à toute épreuve qui n'est pas prête de s'arrêter.

A Axelle, Morgane et Lauriane, depuis nos années lycée, à nos soirées, nos vacances et notre complicité.

A mes amies des années médecines, Camille et Audrey, depuis la 2ème année, avec qui j'ai partagé de bons souvenirs : cours, partiels, concours mais aussi soirées raclette, plage, shopping...et ce n'est pas fini. A Clément et Arnaud.

A Pauline « la parisienne », que j'ai rencontrée lors d'une fameuse soirée d'automne en 2012, une réelle amitié est née. A nos soirées orléanaises et nos achats compulsifs post gardes. A Olivier.

A Chloé, merci pour ta bonne humeur, quel plaisir de t'avoir bientôt comme collègue. A Maël.

A Aurélien et Adeline, merci pour vos blagues et nos fous rires. A Jérôme.

A Julian, pour notre amitié qui commence à dater, merci pour ton écoute et ta gentillesse.

A Brigitte et Jeannot, présents depuis ma plus tendre enfance, merci pour votre soutien et votre écoute.

A ma famille

A ma maman, merci pour ton soutien à toute épreuve, ta présence, ton écoute, tu es un modèle à mes yeux. Je ne peux qu'admirer ton courage et ton envie de toujours vouloir aller de l'avant. Merci de m'avoir inculqué le goût du travail bien fait, d'avoir fait de moi ce que je suis devenue.

A ma petite sœur, Floriane, merci pour ton soutien et ta bonne humeur incontrôlable, merci de m'avoir supportée pendant toutes mes années de médecine. Je suis tellement fière de ce que tu es devenue.

A mon papa, merci pour ta protection et ta bienveillance, merci de m'avoir transmis l'amour du métier. J'espère que tu aurais été fière de moi. Je pense bien à toi.

A mes grands parents, quel bonheur d'avoir des grands parents comme vous, toujours présents et à l'écoute.

A Mamie, toujours pleine de vie, je suis tellement heureuse que tu sois à mes côtés en ce jour si particulier.

A Papi, je pense bien à toi.

A ma tante et mon oncle, cousine et cousin ainsi que leurs enfants.

A la famille Golzio : Catherine, Hugues, Adrienne, Martin, Juliette et la famille Belton : Nanou, Papy, de belles rencontres, merci de m'avoir si gentiment accueilli dans votre famille.

A Adrienne, merci pour ton expertise linguistique.

A Jean-Baptiste, merci pour tout l'amour que tu me portes, pour ta patience sans limite et ton incroyable gentillesse. Tu es un modèle de courage et de persévérance. Quelle chance j'ai de vivre à tes côtés.

Aux 145 enfants et à la gentillesse de leurs parents pour leur contribution à cette étude.
Aux enfants et à leur joie de vivre qui nous motivent au quotidien.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

RESUME	11
ABSTRACT	12
INTRODUCTION	13
MATERIEL ET METHODES	14
Design de l'étude	
Critères d'inclusion et de non inclusion	
Données collectées	
Critères de jugement	
Analyses statistiques	
RESULTATS	15
Population étudiée	
Analyse univariée	
Régression logistique	
Devenir des enfants hospitalisés	
DISCUSSION	17
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	23
TABLEAUX ET FIGURES	27
Figures 1 à 3	
Tableaux 1 à 5	
ANNEXES	34
Annexe 1 : Indication thérapeutique de l'AMM européenne	
Annexe 2 : Recommandations de la Commission de la Transparence	

Facteurs de risque d'hospitalisation pour infection respiratoire basse chez les enfants nés entre 33 semaines et 35 semaines d'aménorrhée.

RESUME

Introduction

L'infection des voies respiratoires basses est en constante progression avec 30% des nourrissons qui sont touchés chaque hiver. La prévention est fondamentale et s'effectue par l'identification des populations à risque notamment chez les enfants nés entre 33 semaines d'aménorrhée (SA) et 35SA+6 jours, qui, en France, ne bénéficient pas d'immunoprophylaxie systématique. L'objectif de cette étude était de déterminer les facteurs de risque d'hospitalisation pour infection respiratoire basse chez les enfants nés prématurément entre 33SA et 35SA+6 jours, sur 2 saisons successives.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle monocentrique rétrospective se déroulant au CHRU de Tours, sur 2 saisons successives (d'octobre à avril) à virus respiratoire syncytial (VRS). Les critères d'inclusion étaient la prématurité entre 33SA et 35SA+6 jours, enfants nés ou transférés dans les premières 24 heures de vie au CHRU de Tours, entre les 1^{er} avril 2013 et le 28 février 2014 et entre le 1^{er} avril 2014 et 28 février 2015, ainsi que l'absence d'immunoprophylaxie.

16 variables périnatales et environnementales ont été recueillies pour évaluer leur association à l'hospitalisation. Les germes à l'origine de cette infection et le service d'hospitalisation ont été récupérés.

Résultats

Sur les 288 enfants éligibles, 145 ont été inclus dont 12 ont été hospitalisés (8,3%) pour une infection respiratoire basse. L'âge moyen des enfants hospitalisés était de 3,4 mois. Après régression logistique, l'absence d'allaitement maternel a été retrouvée comme significativement associée à l'hospitalisation (OR 4,917, IC95% [1,250 ;19,350], p= 0,023). Sur les 12 enfants hospitalisés, le VRS a été majoritairement retrouvé chez 7 enfants (58,3%). 2 enfants ont été hospitalisés en réanimation pédiatrique pour une infection à rhino/entérovirus. Aucun décès n'est survenu.

Conclusion

L'absence d'allaitement maternel est un facteur de risque d'hospitalisation chez les enfants nés entre 33SA et 35SA+ 6 jours, âgés de moins de 6 mois au 1^{er} octobre et n'ayant pas reçu d'immunoprophylaxie. Encourager l'allaitement maternel semble donc important à côté des mesures de prévention déjà décrites: tabac, fratrie en âge scolaire, mode de garde en collectivité.

Mots clés :

- hospitalisation infection respiratoire basse
- facteurs de risque
- VRS
- 33SA-35SA
- immunoprophylaxie

Risk Factors for hospitalization for lower respiratory tract infections of children born between 33 weeks and 35 weeks of gestation.

ABSTRACT

Introduction

Lower respiratory tract infections are in constant progression with 30% of infants concerned every winter. Prevention is crucial by identifying the at-risk population, especially within the children born at between 33 weeks of gestation (WG) and 35 WG + 6 days, that do not receive systematically immunoprophylaxis. The goal of this study was to determine the risk factors for hospitalization for lower respiratory tract infections of children born at between 33 WG and 35 WG + 6 days, during two epidemic seasons.

Patients and methods

This is an epidemiological, observational, single site, retrospective study taking place in the university hospital of Tours (France), during two successive seasons (from October to April), of respiratory syncytial virus (RSV). The inclusion criteria were the prematurity between 33 WG and 35 WG + 6 days, infants admitted within the first 24 hours of life to the university hospital of Tours, between the 1st of April 2013 and the 28th of February 2015, who did not received immunoprophylaxis.

16 perinatal and environmental variables were evaluated a search for the causative germs was realised.

Results

Among the 288 eligible infants, 145 were included, from which 12 were hospitalized (8,3%) for a lower respiratory tract infection (LRTI). The average age of hospitalization was 3,4 months. By means of a logistic regression, the lack of breastfeeding was found to be significantly associated with hospitalization (OR 4,917, IC95% [1,250 ;19,350], $p= 0,023$). Among the 12 hospitalized infants, RSV was primarily found in 7 infants (58,3%). 2 infants were hospitalized in a paediatric intensive care unit for a rhino/enterovirus infection. No deaths was recorded.

Conclusion

Pediatricians should be aware that preterm infants born between 33 to 35 WG are at risk of RSV infection that could lead to hospitalization. The benefits of breastfeeding and the identification of the risk factors associated with an increased risk of severe RSV-related LRTI can be addressed by educating parents on the need to avoid infant exposure to certain situations (eg. smoking, school age siblings or crowded places).

Keywords:

- hospitalization lower respiratory tract infection
- risk factors
- RSV
- 33WG-35WG
- immunoprophylaxis.

INTRODUCTION

L'infection des voies respiratoires basses est en constante progression, touchant 450000 à 500000 nourrissons chaque hiver (soit environ 30 % des nourrissons) (1).

Un bilan sur la bronchiolite du nourrisson réalisé en France en 2009 fait l'état d'un taux d'hospitalisation à l'échelle nationale s'élevant à 35,8 pour 1000 nourrissons de moins de 1 an.(2)

En France, la prophylaxie actuelle se base d'une part, sur les mesures de prévention générale (éducation des parents)(3) et d'autre part sur l'immunoprophylaxie à VRS. Cette dernière est réalisée pour les prématurés nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA) (recommandation de la Commission de la Transparence), ce qui est différent de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) européenne qui préconise une immunoprophylaxie pour les prématurés nés à 35 SA ou moins. (**Annexes 1 et 2**)

La prévention semble donc fondamentale par l'identification des populations à risque notamment chez les enfants nés entre 33 SA et 35SA+6 jours. Le nombre de naissances prématurées (< 37SA) augmente d'année en année ; environ 6,6% des naissances vivantes en 2010 (contre 5,4% en 1995)(4) et la majorité des enfants prématurés naissent entre 32 et 37SA. L'évolution de la prématurité de 1995 à 2010 pour les différents termes de naissance est de 0,6% à 0,8% pour les 32-33SA, de 0,7% à 0,8% pour les 34SA, de 0,9% à 1,5% pour les 35SA et de 2,6% à 2,8% pour les 36SA.

Les enfants ont un risque augmenté d'hospitalisation dans les 3 premiers mois de vie pour une infection respiratoire basse sévère à VRS mais cela a surtout été montré pour la prématurité inférieure à 33 semaines d'aménorrhée(5).

Cependant, une analyse rétrospective faite aux Etats Unis publiée en 2003(6) montrait que la cohorte d'enfants nés entre 33-35SA avait un taux d'intubation, de durée d'hospitalisation en soins intensifs et de séjour à l'hôpital plus long que les enfants nés à moins de 32 SA ou plus de 36 SA. De plus, d'autres études ont montré que les « moderate to late preterm infants » (enfants nés entre 33SA et 36SA+6) avaient un risque de faire une infection respiratoire basse sévère à VRS (7-10).

L'étude de Colin *et al* parue en 2010(11) a montré que la morbidité respiratoire des enfants nés entre 32 et 36SA était importante par rapport aux enfants nés à terme et même parfois comparable aux grands prématurés ; ce qui pourrait s'expliquer, en partie, par un développement pulmonaire inachevé.

La naissance prématurée interrompt le développement pulmonaire normal *in utero* entraînant une altération de la fonction pulmonaire (diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle et de la capacité d'échanges de gaz). A cela s'associe une immaturité du système immunitaire (interruption du transfert maternel IgG)(12) ainsi que des facteurs environnementaux et sociaux ; ce qui augmentent donc le risque de développer une infection respiratoire basse.

De plus, il a été décrit que les enfants nés modérément prématuré, et qui sont hospitalisés pour infection respiratoire basse à VRS sont responsables d'une augmentation des coûts relatifs aux soins par rapport aux enfants qui n'ont pas été hospitalisés ou hospitalisés pour un autre problème respiratoire (13).

Cependant, le nombre important de cette population empêche toute immunoprophylaxie systématique; d'où l'importance de cerner les enfants à risque.

L'objectif de cette étude est de déterminer les facteurs de risque d'hospitalisation pour infection respiratoire basse chez les enfants nés prématurément entre 33 SA et 35SA+6 jours, n'ayant pas reçu d'immunoprophylaxie à VRS .

MATERIEL ET METHODES

Design de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle monocentrique rétrospective visant à déterminer les facteurs de risque d'hospitalisation pour infection respiratoire basse chez les enfants nés prématurément entre 33 SA+0 jour et 35 SA+6 jours. Cette étude s'est déroulée sur 2 saisons successives ; enfants nés ou transférés dans les 24 premières heures de vie au CHRU de Tours, entre le 1^{er} avril 2013 et 28 février 2014 (saison 1) puis entre le 1^{er} avril 2014 et 28 février 2015 (saison 2).

Critères d'inclusion et de non inclusion

Les critères d'inclusion étaient la prématurité entre 33SA+0 jour et 35SA+6 jours et enfants nés entre le 1^{er} avril 2013 et le 28 février 2014 puis entre le 1^{er} avril 2014 et le 28 février 2015, enfants qui sont âgés de moins de 6 mois au 1^{er} octobre ou qui sont nés au cours de la saison à VRS (d'octobre à avril).

Les critères de non inclusion sont une immunoprophylaxie à VRS programmée ou administrée au moment de l'inclusion, présence d'une dysplasie bronchopulmaire ou d'une maladie chronique du poumon, enfants présentant une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative et déménagement hors région depuis la naissance fait ou prévu avant la fin de la saison à VRS.

Recueil des données

Les données concernant les enfants ont été recueillies auprès des parents lors d'un contact téléphonique et sur consultation du dossier médical.

Au total, 16 variables ont été récupérées ; 12 qualitatives : sexe, durée d'hospitalisation à la naissance, hospitalisation en réanimation ou soins intensifs à la naissance, ventilation invasive/ non invasive ou absence de ventilation, niveau d'études de la mère, atopie familiale, tabagisme durant la grossesse et au domicile en post natal, allaitement maternel à la sortie d'hospitalisation en période néonatale, fratrie en âge pré-scolaire (< 3ans) et scolaire (>

3ans), la voie d'accouchement et 4 quantitatives : terme de naissance, poids de naissance en gramme et en percentile, âge maternel à l'accouchement. Si les enfants étaient hospitalisés pour infection respiratoire basse, des données supplémentaires ont été recueillies : germe en cause et service d'hospitalisation.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la recherche de facteurs de risque associés aux hospitalisations pour infection des voies respiratoires basses chez les enfants nés prématurés entre 33SA et 35SA +6 jours, n'ayant pas reçu d'immunoprophylaxie spécifique et âgés de moins de 6 mois au début de la saison à VRS ou nés au cours de la saison. Les critères de jugement secondaires étaient les données concernant les hospitalisations pour infection des voies respiratoires basses: germe en cause et service d'hospitalisation.

Analyses statistiques

L'échantillon étudié a été comparé à la population perdue de vue par un test de Chi2 pour les variables qualitatives et un test de Student pour les variables quantitatives.

Dans un premier temps, une analyse univariée liée à l'hospitalisation a été réalisée avec les 16 variables décrites précédemment. Les résultats étaient rapportés en valeurs absolues et pourcentages pour les variables qualitatives, en moyenne et écart type pour les variables quantitatives. Les résultats étaient considérés comme significatifs si $p < 0.05$.

Ensuite, un modèle de régression logistique (par analyse multivariée descendante pas à pas avec rapport de vraisemblance) permettant de relier l'hospitalisation pour infection respiratoire basse à des variables ressortant au niveau de l'analyse univariée a été réalisé. Toutes les variables avec une valeur de $p < 0.15$ dans l'analyse univariée ont été incluses dans la régression logistique ainsi que les variables décrites comme significatives dans la littérature. Pour chaque variable, le rapport de l'odds ratio (OR) ainsi que son intervalle de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés.

RESULTATS

Population étudiée

Au total, 261 enfants étaient incluables (**figure 1**) sur les 288 éligibles. 27 enfants ont été exclus dont 14 pour déménagement hors de la région fait ou prévu avant la fin de la saison, 5 pour immunoprophylaxie, 3 pour maladie pulmonaire chronique, 4 pour cardiopathie hémodynamiquement significative et 1 pour adoption. Sur ces 261 enfants, 116 ont été perdus de vue (75 non contactés après 2 appels, 27 pour faux ou absence de numéro de téléphone, 11 enfants décédés et 3 pour problèmes de communication). Un total de 145 enfants (55,6%) ont été inclus, dont leur répartition par mois de naissance et saison étudiée est détaillée dans la **figure 2**.

Les caractéristiques de l'échantillon sont détaillées dans le **tableau 1** et comparées à la population perdue de vue. La durée d'hospitalisation en période néonatale ainsi que l'accouchement par voie basse sont significativement plus importants dans l'échantillon étudié (respectivement 11 à 15 jours $p=0,02$ et supérieure à 16 jours $p=0,003$, 82 vs 44 avec $p=0,002$). On ne note pas de différence significative entre les 2 populations à propos de l'allaitement maternel à la sortie d'hospitalisation. Concernant l'échantillon étudié, l'âge gestationnel (AG) moyen était de 34,1 SA (0,8) (médiane [Q1-Q3] à 34 [33-35]). Le poids de naissance moyen en gramme était de 2147,2 (397,5) (médiane [Q1-Q3] à 2165 [1890-2415]) avec 25 enfants (17,2 %) qui présentaient un retard de croissance intra-utérin. 69 enfants (47,6%) étaient de sexe masculin, 82 enfants (56,6%) étaient nés par voie basse, 71 enfants (49%) ont été hospitalisés plus de 16 jours en période néonatale et 84 enfants (57,9%) ont été allaités.

Sur les 145 enfants inclus, 12 (8,3%) ont été hospitalisés pour infection respiratoire basse entre le 1er octobre 2013 et le 31 avril 2014 pour la 1ère saison et entre les 1er octobre 2014 et 31 avril 2015 pour la 2ème saison, dont 4,8% pour infection à VRS. La moyenne d'âge des enfants hospitalisés était de 13,5 semaines (soit 3,4 mois) avec 7 enfants sur 12 (58,3%) âgés de moins de 3 mois et 11 enfants sur 12 (91,7%) âgés de moins de 6 mois.

Analyse univariée

Dans le **tableau 2**, l'ensemble des 16 variables étudiées sont détaillées. Après analyse univariée, l'allaitement maternel est significativement protecteur de l'hospitalisation pour infection respiratoire basse avec un OR à 0,214 et son IC95% à [0,055;0,827], $p=0,016$.

Régression logistique

7 variables ont été utilisées pour la régression logistique: l'allaitement maternel, la fratrie en âge pré-scolaire et scolaire, la consommation de tabac durant la grossesse, le poids de naissance en gramme, l'âge maternel à l'accouchement et le niveau d'études de la mère. Après régression logistique, une variable a été retenue: l'absence d'allaitement maternel augmentant de 4,9 fois le risque d'hospitalisation pour infection respiratoire basse, OR 4,917 avec IC95% [1,250;19,350], $p= 0,023$. (**Tableau 3**)

Devenir des enfants hospitalisés

Sur les 12 enfants hospitalisés, le VRS a été retrouvé chez 7 enfants (58,3%), rhinovirus/enterovirus chez 3 enfants (25%), métapneumovirus chez 1 enfant et bordetella pertussis chez 1 enfant. La répartition des germes selon le mois d'hospitalisation est détaillée dans la **figure 3**. 2 enfants sur les 12 ont été hospitalisés dans le service de réanimation pédiatrique du CHRU de Tours pour infection respiratoire basse à rhino/enterovirus. Aucun décès n'est survenu.

DISCUSSION

Notre étude montre que l'absence d'allaitement maternel est un facteur de risque d'hospitalisation pour infection respiratoire basse chez les enfants nés prématurément entre 33 et 35SA, âgés de moins de 6 mois au début de la saison à VRS ou nés au cours de la saison.

La récente étude PONI, internationale épidémiologique observationnelle (14), publiée en 2016, incluant 2390 enfants de 23 pays différents sur 72 sites de l'hémisphère nord, a étudié les facteurs de risque universels d'hospitalisation pour infection respiratoire basse à VRS chez les enfants nés entre 33SA et 35SA, n'ayant pas reçu d'immunoprophylaxie. Au total, 204 enfants ont été hospitalisés (soit 8,5%) dont 64 pour infection à VRS. Cette étude se déroulait sur une saison à VRS du 1er octobre 2013 au 30 avril 2014. Les facteurs de risque retrouvés étaient: le tabac au domicile, la présence d'une cardiopathie non hémodynamiquement significative, l'âge maternel inférieur à 25 ans au moment de l'accouchement, le bas niveau d'études de la mère, la présence d'une fratrie entre 4 et 5 ans, enfants âgés de moins de 3 mois au 1er octobre et l'atopie paternelle. Six modèles de prédiction de risque ont été suggérés par une combinaison de 4 à 6 facteurs afin de déterminer une population à risque d'infection sévère à VRS. Les 2 modèles les plus pertinents (courbes ROC 0,755 et 0,753) avaient en commun les facteurs suivants: âgés de moins de 3 mois au 1er octobre, tabagisme d'un membre de la famille, âge de la mère à l'accouchement inférieur à 25 ans, présence d'une fratrie âgée de 4 à 5 ans.

En France, il y a peu d'études s'intéressant aux enfants nés entre 33SA et 35 SA mais il y a eu plusieurs études européennes et canadiennes à l'origine de deux modèles prédictifs : l'euro péen, basé sur l'étude espagnole FLIP (7) et le canadien, basé sur l'étude PICNIC (9). L'étude FLIP (7) est une étude prospective cas-témoin, visant à identifier les facteurs de risque d'hospitalisation pour infection à VRS dans la première année de vie chez les enfants nés entre 33 et 35SA pendant une saison à VRS entre décembre 2002 et avril 2003. Le modèle prédictif (15), se basant sur les données de l'étude FLIP, comportait 7 variables: enfants âgés de 10 semaines au début de la saison, poids de naissance, allaitement maternel inférieur ou égal à 2 mois, fratrie âgée de plus de 2 ans, terrain atopique familial, sifflements dans la famille et le sexe. L'applicabilité de ce modèle a été démontrée car il a été validé avec des données italiennes en 2009 (16), françaises en 2010 (17) et hollandaises en 2009 (18). Quant à l'étude espagnole FLIP2 (8), elle a été réalisée afin de valider les résultats de FLIP sur 2 saisons successives (2005-2006 et 2006-2007). Les facteurs de risque ressortant étaient l'âge de moins de 10 semaines au début de la saison à VRS, la fratrie en âge scolaire et le tabagisme durant la grossesse.

L'étude PICNIC (9), qui a permis de créer le modèle canadien, est une cohorte prospective observationnelle se déroulant sur 2 saisons (2001-2002 et 2002-2003) incluant des nourrissons nés entre 33 et 35SA et qui cherchait également à identifier les facteurs de risque d'hospitalisation pour infection respiratoire basse à VRS. Ce modèle prédictif (19) se composait également de 7 variables: petit poids pour l'âge gestationnel, sexe, naissance pendant la saison épidémique, antécédents familiaux d'eczéma, enfant ou fratrie en garderie, plus de 5 personnes vivants dans le même foyer, tabagisme au domicile (**Tableau 4**).

De ces 7 variables du modèle européen et canadien, un modèle prédictif européen à 3 variables (10) a été validé (ROC 0,776 et NST 10,2): enfants âgés de moins de 10 semaines au début de la saison à VRS, fratrie âgée de plus de 2 ans et allaitement maternel pendant moins de 2 mois.

Le facteur de risque identifié dans cette étude est l'absence d'allaitement maternel qui augmente de 4,9 fois le risque d'hospitalisation pour infection respiratoire basse. Ce résultat semble extrapolable car on ne note pas de différence significative sur l'allaitement maternel à la sortie d'hospitalisation entre l'échantillon et la population perdue de vue. Cela avait déjà été décrit par Blanken *et al* en 2013 au Pays Bas (20) qui note un allaitement maternel inférieur ou égal à 2 mois comme facteur de risque chez une population d'enfants nés entre 33SA et 35SA. Cela a également été décrit dans l'étude FLIP (7). L'effet nutritionnel du lait maternel peut, en partie, expliquer ce résultat. Le lait humain influe sur le statut immunitaire du nourrisson en offrant une protection, en facilitant ainsi son développement et en donnant une réponse inflammatoire appropriée (21). Le lait maternel est également source de bifidobactéries qui favorisent un développement approprié du microbiote intestinal et du système immunitaire (22). De plus, les enfants allaités ont un thymus considérablement plus grand à 4 mois par rapport aux enfants nourris au lait artificiel, ce qui suggère le développement des lymphocytes T et donc l'activation et la stimulation du système immunitaire adaptatif (23). Des facteurs socio économiques intercurrents à l'absence d'allaitement maternel peuvent également expliquer ce résultat. Il a été décrit dans plusieurs études, notamment l'étude française Epifane publiée en 2012 (24), qu'un âge maternel élevé jouait sur la probabilité d'allaiter. Quant à l'étude Québécoise ELDEQ (25), elle note l'âge comme un bon prédicteur de l'allaitement maternel et le niveau d'éducation des mères comme le facteur ayant le plus d'influence sur l'allaitement de la naissance à 3 mois. Cela a également été décrit en France par l'étude de Bonet *et al* en 2008 (26) qui montrait que les mères ayant un niveau d'études au delà du baccalauréat avaient une probabilité supérieure d'initier l'allaitement maternel partiel (OR 1,8 IC95%[1,4;2,2]) ou exclusif (OR 2,5 IC95%[2,3;2,8]). Dans cette même étude, le statut marital, notamment le fait que la mère se déclare seule, est un facteur contribuant à un moindre taux d'allaitement. Dans une étude italienne multicentrique publiée en 2013 de Lanari *et al* (27) étudiant l'effet de l'allaitement maternel sur l'apparition des bronchiolites, il a été montré que sur 1814 enfants nés au terme de 33SA ou plus et suivi pendant 1 an, le risque d'hospitalisation était significativement plus élevé dans le groupe qui n'avait pas été allaité (HR 1,57 IC95%[1;2,48]).

L'allaitement maternel est recommandé par des organisations nationales et internationales (OMS et HAS) mais il est important de connaître la répartition socio démographique des femmes allaitant afin de déterminer au mieux une politique de prévention. Dans une revue de la littérature d'Ibanez *et al* publiée en 2012 (28), la France avait le taux le plus bas d'initiation de l'allaitement maternel exclusif (62,6%) avec comme profil : des femmes jeunes, célibataires, au bas niveau socio économique et avec un faible niveau d'études.

On n'a pas retrouvé de lien entre la fratrie en âge scolaire ou pré-scolaire et le risque d'être hospitalisé pour une infection respiratoire basse. Cela a pourtant été montré dans les études FLIP (7) et PONI(14), avec un risque augmenté lorsqu'il y a au moins un frère ou une

soeur en âge scolaire(respectivement OR 2,85, IC95%[1,88; 4,43] et OR 2,68, IC95%[1,58; 4,54]), données confirmées par l'étude FLIP 2 (8). Dans l' étude PICNIC (9), la présence d'une fratrie en âge pré-scolaire était significativement et indépendamment associée à un risque augmenté d'hospitalisation pour infection à VRS (OR 2,76, IC95%[1,51;5,03]) mais avec une association plus faible pour la fratrie en âge scolaire. Concernant l'équipe d' Ambrose (étude REPORT, USA)(29), les résultats étaient significatifs uniquement pour la fratrie en âge pré-scolaire (OR 1,47 p=0,001). De plus, dans l'étude hollandaise de Blanken *et al*, la présence d'un frère ou d'une soeur ou d'un mode de garde collectif sont considérés comme facteurs de risque et sont même utilisés pour établir un score de prédiction, RISK score(20).

Dans notre étude, la voie d'accouchement n'est pas un facteur de risque d'hospitalisation. Cela a pourtant été montré dans une étude rétrospective australienne (30) incluant des enfants nés à terme (>37SA), qui montrait une augmentation du risque de bronchiolite chez les enfants de moins de 1 an nés par césarienne (IRR1,1; IC95%[1,01;1,23]). Cela est probablement dû à une altération de l'immunité. Suite à un accouchement par voie basse, dans le sang maternel et du cordon ombilical, le faible taux d'antioxydants, l'augmentation des taux d'acides aminés, de catécholamines, de 5 hydroxy tryptamine et des interleukines 6 peuvent être dûs à l'activation du système neuroendocrinien et la participation des muscles squelettiques et utérins; alors que ces variations ne se produisent pas lors d'une accouchement par césarienne programmée. Les interleukines 6 peuvent être évaluées comme un indice anti inflammatoire périnatal (31).

Etonnement, on ne retrouve pas de lien entre le tabagisme pendant la grossesse et la survenue d'hospitalisation pour infection respiratoire basse, contrairement à d'autres données de la littérature (8,32) , et ni de lien entre le tabagisme au domicile en post natal et l'hospitalisation; contrairement à la méta-analyse de Jones *et al* publiée en 2011 (33). Cette dernière montre que le tabagisme au domicile augmente significativement le risque de faire une bronchiolite (OR 2.51, IC95%[1.96 à 3.21])(terme de naissance des enfants non précisé), cela est également décrit dans l'étude PONI (14). Dans notre étude, seulement 30 femmes (20%) ont avoué avoir fumé; information non vérifiable car basée sur leur déclaration (34).

A propos du niveau d'études de la mère, nous ne l'avons pas noté comme facteur de risque mais cela semble controverser dans la littérature. Dans l'analyse univariée de PICNIC (9), le bas niveau d'éducation du père est un facteur de risque (p 0,02) alors que dans l'étude FLIP (7) un haut ou bas niveau d'études des parents n'est pas un facteur de risque ou protecteur. Quant à l'étude PONI (14), il existe une association entre le bas niveau d'éducation de la mère et le risque d'hospitalisation pour infection respiratoire basse (OR 2,89 IC95% [1,74-4,80], p< 0,0001).

L'âge maternel à l'accouchement est une donnée peu analysée. Dans notre étude, l'âge maternel n'est pas un facteur de risque même s'il a tendance à être plus bas chez les enfants hospitalisés (âge moyen 28,58 ans contre 31,05 ans p=0,159). Ces résultats se sont confirmés dans l'étude PONI (14). De plus, dans une étude rétrospective espagnole publiée en 2005 qui incluait tous les enfants (tous termes confondus) de moins de 2 ans hospitalisés pour

infection à VRS, l'âge maternel inférieur à 25 ans était un facteur de risque (OR 2,32 IC95% [1,62;2,32] $p < 0,001$) (35).

Dans notre étude, le taux d'hospitalisation pour infection respiratoire basse tous germes confondus était de 8,3% (12 sur 145 inclus) et pour infection à VRS de 4,8% (7 sur 12). Dans l'étude PICNIC (9), le taux d'hospitalisation pour les infections à VRS était de 4,1%. Dans l'étude LOLLIPOP (Longitudinal Preterm Outcome Project) (36), qui comparait les enfants nés au delà de 38SA, entre 32SA-36SA et à moins de 32SA, le taux d'hospitalisation pour les infections à VRS était significativement plus élevé pour les enfants nés entre 32SA et 36SA par rapport aux enfants nés au delà de 38SA (3,9% versus 1,2%) $p < 0,01$ et il n'y avait pas de différence significative entre les 32SA-36SA et $< 32SA$ (3,9% versus 3,2%). Dans la cohorte italienne de Lanari *et al* (32) suivant 2210 enfants sur 1 an venant de 30 services de néonatalogie différents, le taux d'hospitalisation était 2 fois plus important pour les enfants nés entre 33 et 34SA par rapport aux enfants nés à 37SA ou plus. Le taux d'hospitalisation global était de 5,4% avec 87% d'enfants nés à moins de 37SA, dont 45% entre 33 et 34SA.

Sur les 12 enfants hospitalisés, 2 ont nécessité un séjour dans le service de réanimation pédiatrique pour infection à rhino/entérovirus donc aucune pour infection à VRS. Dans l'étude française de Grimaldi *et al* publiée en 2002 conduite en Bourgogne (37), parmi les 484 enfants inclus tous termes confondus (dont 58 enfants nés entre 33-36 SA) entre 1er décembre 1999 et 30 avril 2000, uniquement 31 enfants (6,4%) ont nécessité un séjour en réanimation pédiatrique (dont 4 enfants nés entre 32 et 36SA). Dans la cohorte LOLLIPOP (36), le pourcentage d'enfants ayant nécessité une ventilation mécanique était de 15,8% des enfants nés entre 32-36SA (versus 5,9% pour ceux nés à moins de 32SA et 42,9% pour ceux nés entre 38 et 42SA). Dans l'étude PONI (14), FLIP (7) et FLIP2 (8), l'admission en soins intensifs ou réanimation concernée respectivement 29,7%, 20,5% et 17,8% des enfants.

Notre étude montre une répartition des germes, quelque soit les termes de naissance, similaire à ce qui a été décrit par l'équipe française de Freymuth (38), dans son article publié en 2010 qui retrouvait, en Normandie, 64,1% de VRS chez les enfants hospitalisés pour bronchiolite, 26,8% de rhinovirus et 7,6% de métapneumovirus.

Au CHRU de Tours, sur la période du 1er octobre 2013 au 31 avril 2014 et du 1er octobre 2014 au 31 avril 2015, un total de 507 enfants ont été hospitalisés pour infection respiratoire basse, tous termes et tous services confondus. Sur ces 507 enfants, 434 (85,6%) étaient nés à 36 SA ou plus dont 335 (77,2%) ont eu une infection à VRS, 26 (6%) à rhino/entérovirus, 17 (3,9%) à métapneumovirus, 36 à autres virus et 20 sans virus retrouvés. Pour les enfants nés à 36 SA ou plus, sur les 74 enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique, 68 (91,9%) ont eu une infection respiratoire basse à VRS (**Tableau 5**).

Une des limites de notre étude est le faible nombre d'enfants hospitalisés, d'où la détermination des facteurs de risque sur les enfants hospitalisés pour infection respiratoire basse tous germes confondus et non seulement pour infection respiratoire basse à VRS. L'étude espagnole de Hervas *et al* publiée en 2012 (39), comparée les bronchiolites avec et sans VRS, et concluait à un tableau globalement plus sévère chez les enfants avec une infection à VRS mais avec des résultats non significatifs à propos des besoins en oxygène et des

admissions en soins intensifs pour les enfants nés entre 32 et 36 SA . Quant à l'étude américaine de Garcia *et al* de 2010, elle retrouvait une proportion identique d'enfants nés entre 32 et 35 SA entre le groupe VRS et non VRS mais l'âge d'hospitalisation était significativement plus bas chez les enfants avec une bronchiolite à VRS (4 vs 8 mois, $p < 0,001$) (40).

De plus, notre étude est monocentrique, ce qui explique, en partie, le faible effectif mais cela est également une force car les critères diagnostics, d'hospitalisation et la méthode pour détecter les germes sont identiques. Une autre limite de notre étude est le nombre élevé de perdus de vue (116 sur 261 enfants incluables). Cependant la population perdue de vue est comparable à l'échantillon étudié notamment sur l'allaitement maternel en sortie d'hospitalisation (absence de différence significative, $p=0,32$) et le retard de croissance intra-utérin (absence de différence significative, $p=0,59$).

Concernant le coût de l'immunoprophylaxie à VRS, une étude espagnole en 2006 (41) et canadienne en 2008 (42) ont étudié le rapport coût efficacité chez les enfants prématurés nés entre 32 et 35 SA. Elles concluent toutes les deux que cette prophylaxie est rentable chez les enfants qui ont deux facteurs de risque ou plus (facteurs décrits dans les modèles canadiens et espagnols).

Les modèles précédemment décrits avaient comme but de déterminer un outils d'évaluation du risque (score) utilisé pour cibler l'immunoprophylaxie chez le "moderate to late preterm". Pour évaluer l'impact du score de prédiction du modèle canadien (19) comme stratégie visant à cibler l'immunoprophylaxie, l'étude de Paes *et al* en 2009 (43) a inclu 430 enfants qui ont été répartis en 3 groupes à risque léger (346 enfants), modéré (57 enfants) et haut (27 enfants) risque. Tous les enfants à haut risque ont eu l'immunoprophylaxie et uniquement 6 enfants à risque modéré ne l'ont pas eu. Il n'y avait pas de différence significative entre le nombre d'enfants infectés par le VRS consultant aux urgences ou hospitalisés pour les différents groupes à risque. Dans l'étude de Blanken *et al* de 2013, il est montré que la prophylaxie par palivizumab des enfants nés entre 33 et 35SA diminuait de 61% le nombre de jours de sifflements tout au long de la 1ere année de vie (44). En Italie, faute de preuve scientifique claire, les nouveau-nés, nés entre 29 et 35SA et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie, peuvent recevoir une immunoprophylaxie s'ils présentent des facteurs de risque d'infection à VRS: sexe masculin, tabac pendant la grossesse ou au domicile en post natal, traitement par surfactant, fratrie âgée de moins de 10 ans, garderie, naissance avant ou pendant la saison épidémique (32,45).

Face à une variation épidémiologique d'un pays voire d'une région à l'autre, il serait intéressant d'adapter un modèle prédictif au niveau régional pour identifier les enfants nés entre 33 et 35SA+6 jours, à haut risque d'hospitalisation pour infection respiratoire basse à VRS et d'administrer une immunoprophylaxie ciblée. Etablir des facteurs prédictifs n'est pas fait uniquement pour prévenir à court terme l'hospitalisation, mais également anticiper les effets négatifs à long terme d'une infection respiratoire basse notamment à VRS (46). Il semble important d'éduquer les parents sur l'importance de la limitation de l'exposition des nourrissons au tabac et sur les avantages de l'allaitement maternel.

CONCLUSION

Cette étude démontre l'importance des facteurs de risque environnementaux dans l'hospitalisation des enfants nés modérément prématurés au cours d'une infection respiratoire à VRS. Elle devrait permettre, par un renforcement des mesures préventives, d'éducation et par une information parentale ciblée, de réduire la gravité de cette infection: mesures d'hygiène, éviction du tabagisme passif, éviction des endroits très fréquentés en saison épidémique et favorisation de l'allaitement maternel. L'identification, au sein de la population des enfants nés modérément prématurés, d'un ensemble de facteurs de risque bien défini pourrait déboucher sur une immunoprophylaxie qui devient alors ciblée avec un coût acceptable. Il s'agit d'une étude préliminaire qui aurait un intérêt à s'étendre à plus grande échelle notamment sur l'ensemble de la région.

BIBLIOGRAPHIE

1. Clere N. Prévention et traitement de la bronchiolite du nourrisson. *Actual Pharm.* 2013 Feb;52(523):41–3.
2. 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 Pédiatrie.* 2012 Jul;19(7):700–6.
3. Conférence de consensus, prise en charge de la bronchiolite du nourrisson, 21 septembre 2000
4. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, Coordination nationale des Enquêtes Nationales Périnatales. [Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2012 Apr;41(2):151–66.
5. Resch B, Pasnocht A, Gusenleitner W, Müller W. Rehospitalisations for respiratory disease and respiratory syncytial virus infection in preterm infants of 29–36 weeks gestational age. *J Infect.* 2005 Jun;50(5):397–403.
6. Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr.* 2003 Nov;143(5, Supplement):133–41.
7. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Sep;23(9):815–20.
8. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, et al. FLIP-2 Study: Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born in Spain at a Gestational Age of 32 to 35 Weeks. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Sep;27(9):788–93.
9. Law BJ, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DSC, Mitchell I, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study of Predictors of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection for Infants Born at 33 Through 35 Completed Weeks of Gestation: *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Sep;23(9):806–14.
10. Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Rodgers-Gray BS, Gooch KL, Vo PG, Figueras-Aloy J. Can we improve the targeting of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants born 32-35 weeks' gestational age with more informed use of risk factors? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2015 Jul;28(10):1133–41.
11. Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory Morbidity and Lung Function in Preterm Infants of 32 to 36 Weeks' Gestational Age. *PEDIATRICS.* 2010 Jul 1;126(1):115–28.
12. Hanson LA, Korotkova M, Lundin S, Håversen L, Silfverdal S-A, Mattsby-Baltzer I, et al. The transfer of immunity from mother to child. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Apr;987:199–206.
13. Shefali-Patel D, Paris MA, Watson F, Peacock JL, Campbell M, Greenough A. RSV hospitalisation and healthcare utilisation in moderately prematurely born infants. *Eur J Pediatr.* 2012 Jul;171(7):1055–61.

14. Straňák Z, Saliba E, Kosma P, Posfay-Barbe K, Yunis K, Farstad T, et al. Predictors of RSV LRTI Hospitalization in Infants Born at 33 to 35 Weeks Gestational Age: A Large Multinational Study (PONI). Pickles RJ, editor. PLOS ONE. 2016 Jun 16;11(6):e0157446.
15. Simoes EA, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G, et al. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP study. *Respir Res.* 2008;9(1):78.
16. Simões EAF, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Rossi GA, Barberi I, Lanari M. European risk factors' model to predict hospitalization of premature infants born 33–35 weeks' gestational age with respiratory syncytial virus: validation with Italian data. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Jan;24(1):152–7.
17. Carbonell-Estrany X, Simões EAF, Fullarton JR, Ferdynus C, Gouyon J-B, The ERRFSG. Validation of a model to predict hospitalization due to RSV of infants born at 33–35 weeks' gestation. *J Perinat Med.* 2010;38(4):411–7.
18. Stensballe LG, Fullarton JR, Carbonell-Estrany X, Simões EAF. Population based external validation of a european predictive model for respiratory syncytial virus hospitalization of premature infants born 33 to 35 weeks of gestational age: *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Dec;1.
19. Sampalis JS, Langley J, Carbonell-Estrany X, Paes B, O'Brien K, Allen U, et al. Development and Validation of a Risk Scoring Tool to Predict Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Premature Infants Born at 33 through 35 Completed Weeks of Gestation. *Med Decis Making.* 2008 Jul 1;28(4):471–80.
20. Blanken MO, Koffijberg H, Nibbelke EE, Rovers MM, Bont L. Prospective Validation of a Prognostic Model for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Late Preterm Infants: A Multicenter Birth Cohort Study. *PLoS ONE [Internet].* 2013 Mar 12 [cited 2016 Mar 13];8(3).
21. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr.* 2005 Jan;135(1):1–4.
22. Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology.* 2007;92(1):64–6.
23. Hasselbalch H, Engelman MD, Ersboll AK, Jeppesen DL, Fleischer-Michaelsen K. Breast-feeding influences thymic size in late infancy. *Eur J Pediatr.* 1999 Dec;158(12):964–7.
24. Taux d'allaitement maternel à la maternité et au premier mois de l'enfant. Résultats de l'étude Épipane, France, 2012. *J Pédiatrie Puériculture.* 2012 Dec;25(6):364–72.
25. Dubois L, Girard M. Social determinants of initiation, duration and exclusivity of breastfeeding at the population level: the results of the Longitudinal Study of Child Development in Quebec (ELDEQ 1998-2002). *Can J Public Health Rev Can Sante Publique.* 2003 Aug;94(4):300–5.
26. Bonet M, Foix L'Hélias L, Blondel B. Allaitement maternel exclusif et allaitement partiel en maternité : la situation en France en 2003. *Arch Pédiatrie.* 2008 Sep;15(9):1407–15.
27. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Faldella G, Silvestri M, et al. Maternal milk protects infants against bronchiolitis during the first year of life. Results from an Italian cohort of newborns. *Early Hum Dev.* 2013 Jun;89 Suppl 1:S51–7.

28. Ibanez G, Martin N, Denantes M, Saurel-Cubizolles M-J, Ringa V, Magnier A-M. Prevalence of breastfeeding in industrialized countries. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2012 Aug;60(4):305–20.
29. Ambrose CS, Anderson EJ, Simões EAF, Wu X, Elhefni H, Park CL, et al. Respiratory Syncytial Virus Disease in Preterm Infants in the US Born at 32–35 Weeks Gestation Not Receiving Immunoprophylaxis: *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jun;33(6):576–82.
30. Moore HC, de Klerk N, Holt P, Richmond PC, Lehmann D. Hospitalisation for bronchiolitis in infants is more common after elective caesarean delivery. *Arch Dis Child*. 2012 May 1;97(5):410–4.
31. Schulpis KH, Vlachos GD, Karikas GA, Papakonstantinou ED, Vlachos DG, Papassotiriou I, et al. The effect of the mode of delivery on maternal-neonatal interleukin-6, biogenic amine and their precursor amino acid concentrations. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(11):1624–30.
32. 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*. 2015 May 26;41:40.
33. Jones LL, Hashim A, McKeever T, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2011;12(1):5.
34. Dietz PM, Homa D, England LJ, Burley K, Tong VT, Dube SR, et al. Estimates of nondisclosure of cigarette smoking among pregnant and nonpregnant women of reproductive age in the United States. *Am J Epidemiol*. 2011 Feb 1;173(3):355–9.
35. Cilla G, Sarasua A, Montes M, Arostegui N, Vicente D, Pérez-Yarza E, et al. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among infants in the Basque Country, Spain. *Epidemiol Infect*. 2006 Jun;134(3):506–13.
36. Gijtenbeek RGP, Kerstjens JM, Reijneveld SA, Duiverman EJ, Bos AF, Vrijlandt EJLE. RSV infection among children born moderately preterm in a community-based cohort. *Eur J Pediatr*. 2014 Sep 6;174(4):435–42.
37. Grimaldi M, Cornet B, Milou C, Gouyon JB. Étude prospective régionale d'une épidémie de bronchiolites à virus respiratoire syncytial (VRS)**. *Arch Pédiatrie*. 2002 Jun;9(6):572–80.
38. Freymuth F, Vabret A, Dina J, Cuvillon-Nimal D, Lubin C, Vaudecrane A, et al. Les virus des bronchiolites aiguës. *Arch Pédiatrie*. 2010 Aug;17(8):1192–201.
39. Hervás D, Reina J, Yañez A, Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Aug;31(8):1975–81.
40. Garcia CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. Risk Factors in Children Hospitalized With RSV Bronchiolitis Versus Non-RSV Bronchiolitis. *PEDIATRICS*. 2010 Dec 1;126(6):e1453–60.
41. Lázaro y de Mercado P, Figueras Aloy J, Doménech Martínez E, Echániz Urcelay I, Closa Monasterolo R, Wood Wood MA, et al. [The efficiency (cost-effectiveness) of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks in Spain]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. 2006 Oct;65(4):316–24.

42. Lanctôt KL, Masoud ST, Paes BA, Tarride J-E, Chiu A, Hui C, et al. The cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks: a Canadian-based analysis. *Curr Med Res Opin.* 2008 Nov;24(11):3223–37.
43. Paes B, Steele S, Janes M, Pinelli J. Risk-Scoring Tool for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants born at 33-35 completed weeks' gestational age in Canada. *Curr Med Res Opin.* 2009 Jul;25(7):1585–91.
44. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JLL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med.* 2013 May 9;368(19):1791–9.
45. Bollani L, Baraldi E, Chirico G, Dotta A, Lanari M, Del Vecchio A, et al. Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV). *Ital J Pediatr* [Internet]. 2015 Dec 15 [cited 2016 Nov 12];41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681171/>
46. Díez-Domingo J, Pérez-Yarza EG, Melero JA, Sánchez-Luna M, Aguilar MD, Blasco AJ, et al. Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC Infect Dis.* 2014;14:544.

TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux (VRS = virus respiratoire syncytial, + = positif, - = négatif)

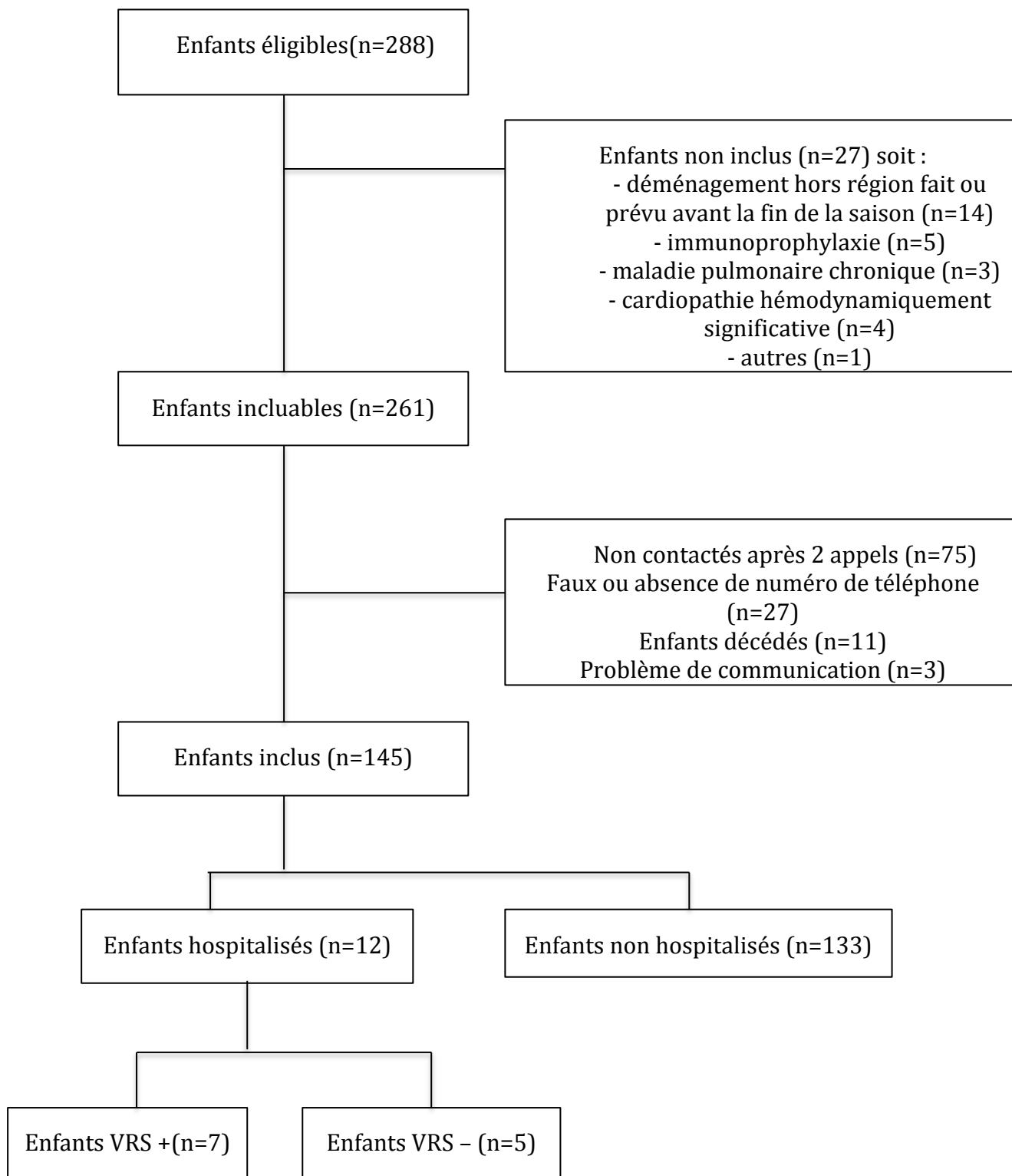


Figure 2: Totalité des enfants inclus par mois de naissance et par saison étudiée.

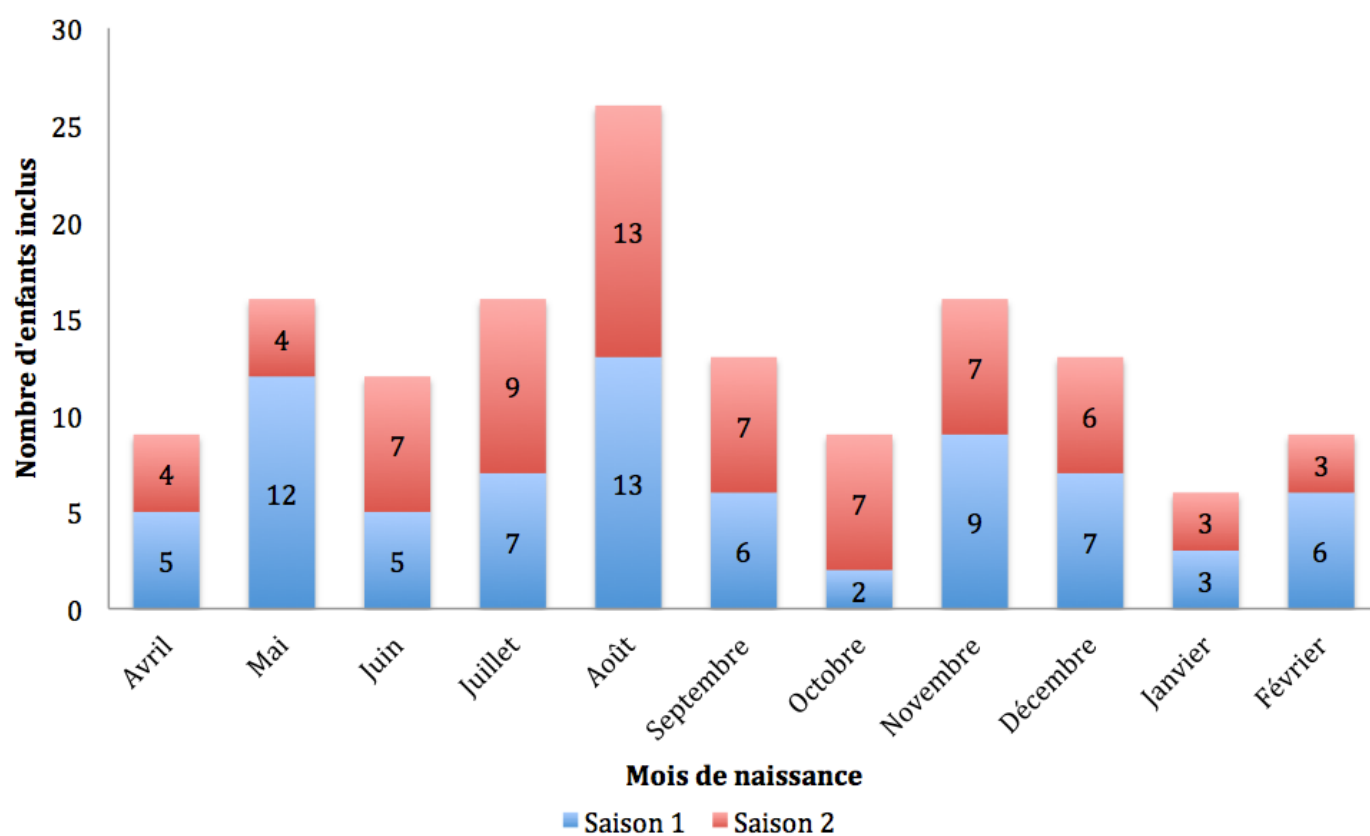


Tableau 1 : Caractéristiques de l'échantillon étudiée et comparaison avec les perdus de vue.

Caractéristiques	Echantillon (n*=145)	Population perdue de vue (n=116)	p value
Sexe			
Masculin, n(%)	69(47,6%)	58(50%)	0,70
Féminin, n(%)	76(52,4%)	58(50%)	
Voie d'accouchement			
Voie basse, n(%)	82(56,6%)	44(37,9%)	0,002
Voie haute, n(%)	63(43,4%)	54(46,6%)	0,62
Information inconnue, n(%)	0(0%)	18(15,5%)	
Age gestationnel (semaines d'aménorrhée)			
Médiane [Q1-Q3]*	34 [33-35]	34 [34-35]•	0,01
Moyenne (écart-type)	34,1(0,8)	34,3(0,7)•	
Retard de croissance intra-utérin <10^{ème} percentiles			
Oui, n(%)	25(17,2%)	23(19,8%)	
Non, n(%)	120(82,8%)	76(65,5%)	0,59
Information inconnue, n(%)	0(0%)	17(14,7%)	
Poids de naissance (percentile)			
Médiane [Q1-Q3]	40 [20-60]	25 [11-61]•	0,26
Moyenne (écart-type)	39,4(24,8)	35,5(27,7)•	
Poids de naissance (grammes)			
Médiane [Q1-Q3]	2165 [1890-2415]	2150 [1840-2485]•	0,99
Moyenne(écart-type)	2147,2(397,5)	2147,2(445,9)•	
Durée d'hospitalisation néonatale (jours)			
< 3, n(%)	6(4,1%)	7(6%)	0,48
4-6, n(%)	19(13,1%)	15(12,9%)	0,97
7-10, n(%)	23(15,9%)	21(18,1%)	0,63
11-15, n(%)	22(15,2%)	7(6%)	0,02
>16, n(%)	71(49%)	36(31,1%)	0,003
Information inconnue, n(%)	4(2,7%)	30(25,9%)	
Allaitement maternel à la sortie d'hospitalisation			
Oui, n(%)	84(57,9)	60(51,7)	0,32
Non, n(%)	61(42,1)	36(31)	0,07
Information inconnue, n(%)	0(0)	20(17,3)	

* n nombre d'enfants ; [Q1-Q3] 1^{er} et 3^{ème} quartiles ;

• calcul basé sur 99 enfants perdus de vue car données manquantes

Tableau 2 : Analyse univariée.

Variables		Hospitalisés (n=12)	Non hospitalisés (n=133)	p value	Odds Ratio avec IC95%
Sexe	M	5 (41,7%)	64 (48,1%)	0,668	0,770 [0,233 ; 2,549]
	F	7 (58,3%)	69 (51,9%)		
Durée d'hospitalisation néonatale (jours)	< 3	0 (0%)	6 (4,7%)	0,832	
	4-6	2 (16,7%)	17 (13,2%)		
	7-10	3 (25%)	20 (15,5%)		
	11-15	2 (16,7%)	20 (15,5%)		
	>16	5 (41,7%)	66 (51,2%)		
Niveau d'études de la mère (âge de fin d'étude)	14-18	3 (25%)	24 (18,2%)	0,562	0,667 [0,168 ; 2,649]
	>18	9 (75%)	108 (81,8%)		
Terrain atopique familial	OUI	6 (54,5%)	69 (52,3%)	0,885	1,096 [0,319 ; 3,767]
	NON	5 (45,5%)	63 (47,7%)		
Tabac au domicile	OUI	5 (41,7%)	59 (44,4%)	0,857	0,896 [0,271 ; 2,967]
	NON	7 (58,3%)	74 (55,6%)		
Tabac durant la grossesse	OUI	2 (16,7%)	28 (21,1%)	0,719	0,750 [0,155 ; 3,621]
	NON	10 (83,3%)	105 (78,9%)		
Fratric en âge pré-scolaire (<3ans)	OUI	6 (50%)	42 (31,6%)	0,194	2,167 [0,660 ; 7,116]
	NON	6 (50%)	91 (68,4%)		
Fratric en âge scolaire(>3 ans)	OUI	5 (41,7%)	29 (21,8%)	0,120	2,562 [0,757 ; 8,670]
	NON	7 (58,3%)	104 (78,2%)		
Voie d'accouchement	Voie basse	6 (50%)	76 (57,1%)	0,633	1,333 [0,409 ; 4,360]
	Voie haute	6 (50%)	57 (42,9%)		
Ventilation en période néonatale	OUI	6 (50%)	72 (54,1%)	0,783	0,847 [0,260 ; 2,762]
	NON	6 (50%)	61 (45,9%)		
Hospitalisation en réanimation néonatale	OUI	6(50%)	48(36,1%)	0,340	1,771 [0,541 ; 5,795]
	NON	6 (50%)	85 (63,9%)		
Allaitement maternel	OUI	3 (25%)	81 (60,9%)	0,016	0,214 [0,055 ; 0,827]
	NON	9 (75%)	52 (39,1%)		
Age maternel à l'accouchement (années)		28,58(3,99)*	31,05(5,92)*	0,159	
Terme de naissance (semaines d'aménorrhée)		33,92(0,67)*	34,09(0,80)*	0,469	
Poids de naissance (grammes)		1981,67(468,62)*	2162,12(389)*	0,132	
Poids de naissance (percentiles)		30,17(27,23)*	40,20(24,54)*	0,181	

* moyenne (écart type)

Tableau 3 : Analyse multivariée avec régression logistique*.

Variable	p value	Odds ratio	IC95%
Absence d'allaitement maternel	0,023	4,917	[1,250 ;19,350]

*Variables incluses initialement : allaitement maternel, fratrie d'âge pré-scolaire, fratrie d'âge scolaire, tabac durant la grossesse, âge maternel à l'accouchement, niveau d'études de la mère, poids de naissance en grammes

Figure 3: Répartition des germes selon le mois d'hospitalisation.

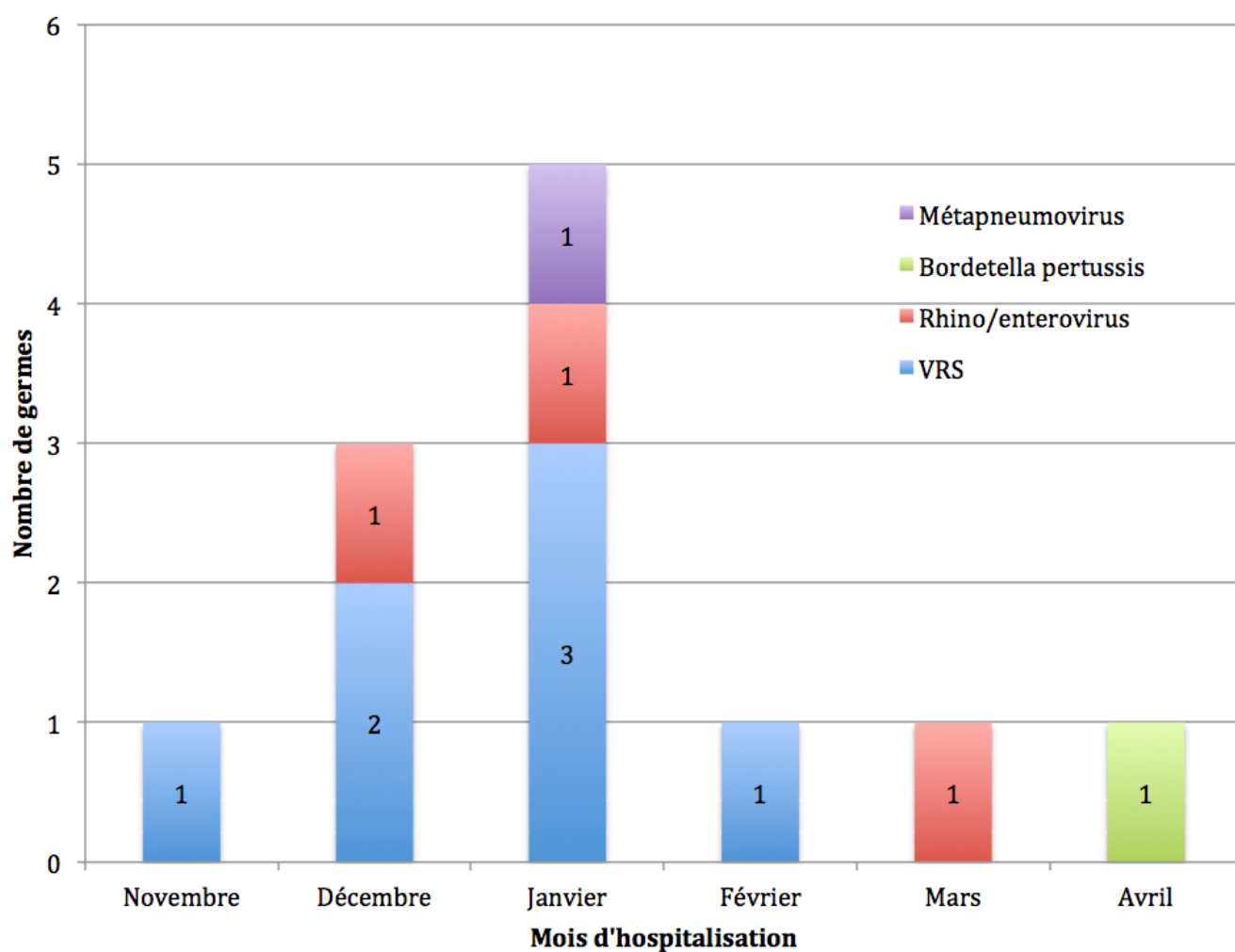


Tableau 4 : Facteurs de risque d'hospitalisation pour infection respiratoire basse chez les enfants nés entre 32SA et 35SA dans différentes études.

Variables	FLIP (7)	FLIP 2 (8)	PICNIC (9)	PONI (14)	CHRU Tours
Année de publication	2004	2008	2008	2016	
Nombre d'inclus	557	5441	1832	2390	145
Pays	Espagne	Espagne	Canada	International	France
Design de l'étude	Prospective cas témoin	Prospective cohorte	Prospective cohorte	Observationnelle	Observationnelle
Age gestationnel (SA)	33-35	32-35	33-35	33-35	33-35
Nombres d'hospitalisations	186	202	66	204	12
Termes de naissance	NC	NC	NC	NS	NS
Age à l'entrée dans la saison VRS (<10semaines ^a , né de novembre à janvier ^b , <3mois ^c)	OR 3,95 ; IC95% [2,95 ; 5,90] ^a	OR 2,99 ; IC95% [2,23 ; 4,01] ^a	OR 4,88 ; IC95% [2,57 ; 9,29] ^b	OR 2,10 ; IC 95% [1,1 ; 4,2] ^c	NC
Allaitement maternel (<2mois ^a , non ^b)	OR 3,26 ; IC95% [1,96 ; 5,42] ^a	NS ^a	NS ^b	NS ^b	OR 4,917 ; IC95% [1,250 ; 19,350] ^b
Fratrie (âge pré-scolaire ^a , âge scolaire ^b , entre 4 et 5 ans ^c)	OR 2,85 ; IC95% [1,88 ; 4,33] ^b	OR 2,04 ; IC95% [1,53 ; 2,74] ^b	OR 2,76 ; IC95% [1,51 ; 5,03] ^a	OR 2,28 ; IC95% [1,8 ; 5,5] ^c	NS ^{a,b}
Sexe masculin	NC	NC	OR 1,91 ; IC95% [1,10 ; 3,31] ^a	NC	NS
Durée d'hospitalisation néonatale en jours (<7 ^a , <3/4-6/7-10/11-15/>16 ^b)	NC	NC	NC	OR 2,14 ; IC95% [1,3 ; 3,8] ^a	NS ^b
Hospitalisation en réanimation néonatale	NC	NC	NC	NC	NS
Ventilation en période néonatale	NC	NC	NC	NC	NS
Poids de naissance (<10 ^{ème} p)	NC	NC	OR 2,19 ; IC95% [1,14 ; 4,22]	NC	NS
Tabac durant la grossesse	NS	OR 1,61 ; IC95% [1,16 ; 2,25] ^a	NC	NS	NS
Tabac au domicile (1 parent ^a , 2 parents ^b)	NS ^b	NS ^b	NS ^b	OR 3,18 ; IC95% [1,8 ; 5,5] ^a	NS ^a
Nombre d'habitants au domicile (>4 ^a , >5 ^b)	OR 1,91 ; IC95% [1,19 ; 3,07] ^a	NS ^a	NS ^b	NC	NC
Terrain atopique (sifflements ^a , eczéma ^b , coté paternel ^c).	OR 1,90 ; IC95% [1,19 ; 3,01] ^a	NS ^a	OR 0,42 ; IC95% [0,18 ; 0,996] ^b	OR 3,28 ; IC95% [1,9 ; 5,6] ^c	NS
Voie d'accouchement	NC	NC	NC	NC	NS
Age maternel à l'accouchement (<25ans)	NC	NC	NC	OR 2,72 ; IC95% [1,6 ; 5]	NS
Niveau d'études (parents ^a , père ^b , mère ^c)	NS ^a	NC	NS ^b	OR 1,79 ; IC95% [1,1 ; 3,2] ^c	NS ^c

SA : semaines d'aménorrhée ; NC : non communiqué ; NS : non significatif ; VRS : virus respiratoire syncytial ; OR : odd ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Tableau 5 : Nombre d'enfants hospitalisés sur le CHRU de Tours durant les 2 saisons, tous termes et tous services confondus.

SAISON 1 ET SAISON 2		
Termes de naissance	Enfants hospitalisés tous services confondus: n(%)	Enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique: n(%)*
>= 36	434 (85,6%)	74 (17%)
33-35+6	26 (5,1%)	9 (34,6%)
28-32+6	13 (2,6%)	4 (30,8%)
<28	8 (1,6%)	1 (12,5%)
inconnu	26 (5,1%)	0 (0%)
Total	507 (100%)	88 (17,4%)

* pourcentage d'enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique par rapport aux enfants hospitalisés tous services confondus, selon le terme de naissance.

Annexe 1 :

Indication thérapeutique de l'AMM européenne :

Synagis (palivizumab) est un anticorps monoclonal qui est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS :

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS (AMM du 13 août 1999).
- Enfants de moins de 2 ans qui ont nécessité un traitement pour dysplasie broncho-pulmonaire au cours des 6 derniers mois (AMM du 13 août 1999).
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique (AMM du 20 octobre 2003).

Annexe 2 :

Recommandations de la Commission de la Transparence (19/12/2007) :

Avis favorable au maintien de l'inscription de SYNAGIS sur la liste des produits agréés aux collectivités dans les populations:

- des enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risques particuliers du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygène-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale;
- des enfants âgés de moins de 2 ans au début de la période épidémique, anciens prématurés nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risques particuliers du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygène-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale qui ont nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- des enfants âgés de moins de deux ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative telle que définie par la filiale de Cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Elie Saliba', with a long horizontal stroke extending to the right.

Professeur Elie SALIBA,

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**