



HAL
open science

Bronchiolites du prématuré tardif et du grand prématuré : incidence, facteurs de risque

Marie Simone Henriette Martinod

► **To cite this version:**

Marie Simone Henriette Martinod. Bronchiolites du prématuré tardif et du grand prématuré : incidence, facteurs de risque. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02086330

HAL Id: dumas-02086330

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02086330>

Submitted on 1 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année 2019

**BRONCHIOLITES DU PREMATURE TARDIF ET DU GRAND PREMATURE:
INCIDENCE, FACTEURS DE RISQUE**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

MARTINOD Marie, Simone, Henriette

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 22/03/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. DEBILLON Thierry

Membres :

Mme PIN Isabelle, directrice de thèse

Mme BOST BRU Cécile

Mme RUBIO Amandine

M. FRANCOIS Patrice

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologie Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Collin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUTI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

REMERCIEMENTS :

Aux membres du Jury :

M le Professeur Thierry DEBILLON, merci pour votre encadrement dans ce travail et durant tout mon parcours d'internat. Au fil du temps, vous nous connaissez individuellement, vous savez nos ambitions et notre projet professionnel à chacun, pour pouvoir ainsi mieux nous guider. Merci pour cet investissement. Merci aussi pour la pédagogie que vous mettez au quotidien dans votre service.

M le Professeur Patrice FRANCOIS, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Votre expertise en pédiatrie et en santé publique apporte une vraie valeur ajoutée à la critique de ce travail et je vous en remercie.

Mme le Docteur RUBIO Amandine, pour l'honneur que tu me fais de lire et juger mon travail de thèse. Merci pour ton investissement auprès de nous les internes, pour ta bienveillance, ta gentillesse permanente.

Mme le Docteur PIN Isabelle, un immense merci pour ton aide, les relectures multiples de ce travail, tes conseils, ta rigueur et ton perfectionnisme qui sont extrêmement appréciables et exemplaires. Je suis très reconnaissante que tu es accepté d'être ma directrice de thèse.

Mme le Docteur BOST BRU Cécile, tu as été assez tôt un modèle pour moi. J'admire ta compétence, ta bienveillance, ton souci du bien-être de chacun au sein de ton service, ton humanisme. Un grand merci pour tout ce que j'ai appris à ton contact. Tout ça dans la joie et la bonne humeur, que demander de plus...

Aux professionnels rencontrés au fil de mon internat :

Mme le Docteur WROBLEWSKI Isabelle, un immense merci de m'offrir l'opportunité de faire un assistanat dans votre service de réanimation pédiatrique. Je suis reconnaissante de tout ce que j'apprends chaque jour à vos côtés et très motivée pour continuer à progresser encore et encore. Merci pour le modèle de médecin irremplaçable que vous êtes.

Mme le Docteur ARATA BARDET Julie, mon grand maitre, j'ai tellement appris de toi ! J'apprécie beaucoup le travail avec toi, ta rigueur, ta compétence...et aussi parce que t'es sympa et que tu m'as fait découvrir le spritz !! Je suis super contente de continuer à travailler avec toi pendant mon assistanat !

Merci à tous les médecins de la réanimation pédiatrique : Amélie, Armelle, Anne, Guillaume, Murielle, Morgane, Valérie pour la passion du métier que vous m'avez transmise. Vous êtes extraordinaires et j'ai vraiment de la chance de pouvoir continuer à travailler avec vous pendant l'assistanat.

Aux médecins du services de Maladies Infectieuses et Tropicales : Mylène et Anne Laure, Isabelle, Patricia, Olivier, Charlotte et Jean Paul. J'ai appris énormément avec vous, dans une atmosphère positive et bienveillante. Merci pour tout !

Aux médecins de Pédiatrie Polyvalente, Eglantine, Camille, Myriam, Charlotte and co... grâce à vous ce stage prenant devient un régal, car c'est toujours dans la bonne humeur que la visite se fait chaque jour. Merci pour votre énergie.

Aux médecins du service de Néonatalogie : Fabrice, Laure Line, Leila, Chloé, Laure Anne, Valérie. Le monde des tous petits m'a beaucoup plu et j'ai aimé travailler avec vous, même si ce n'est pas la voie que j'ai choisie par la suite.

Au Dr Claire FREYCON, merci pour ton aide si précieuse pour réaliser les statistiques de ce travail, et merci pour les bons moments passés ensemble depuis l'internat .

A toutes les infirmières et auxiliaires puer que j'ai rencontré au cours de mon internat. Merci pour le regard attentif que vous portez chaque jour à nos petits patients, vous êtes notre bras droit, nos binômes, nos partenaires.

A ma famille :

A mes parents, pour votre soutien depuis le tout tout début, pour votre amour, pour votre présence inconditionnelle. Je vous dois tellement ! Merci pour tout !

A Florent, mon grand petit frère! Je t'admire pour tout ce que tu fais aujourd'hui, pour ton engagement écolo, ton sens de l'organisation qui nous a notamment permis de passer ces vacances de rêve en Guyane, ton grand humanisme ! Tu nous manques ici tout de même !

A Guillaume, le petit dernier, j'aurais fini mes études en même temps que toi finalement... Avec ta force tranquille et ton sens de l'humour, je suis si fière de toi aussi !

A mes grands-parents partis André, Simone, Henriette, vous m'avez montré l'exemple avec votre travail, votre persévérance. A à mon papy Pierrot chéri, je t'aime très fort (même si je ne te le dis jamais) !

A ma tante Catherine parce que sans toi la famille ne serait pas la même, ta place est unique et bien à toi ! On t'aime !

A ma marraine Claudette et son mari Jean Claude, merci pour votre soutien, votre accueil pendant ces week end de révision studieux.

Mes oncles et tantes Parrain, Marie Line, Catherine, Christian, Béatrice...et même mon pire oncle Pascal...ça y est enfin, on peut le dire, j'ai fini mes études ! Un immense merci de votre présence à ma thèse et pour la famille que l'on est !

A mes cousins et cousines Chloé, Hugo, Aurélie, Caren, Sarah et Alex, nos moments passés ensemble sont précieux et j'espère qu'il y a en aura pleins d'autres encore !

A mes amis :

Mes vieux copains...

Je ne peux pas me passer de vous !

Océane, Thuz, alors toi tu en as du mérite, depuis le temps que tu me supportes ! Merci pour ton amitié, pour nos moments passés ensemble qui rendent la vie belle et simple, merci ton soutien...

Doriane, ma droso, merci pour tous nos moments ensembles, du lycée aux bancs de la fac de Médecine, en passant par nos voyages exotiques et nos soirées et week end...Je souhaite qu'ils durent toujours.

Emilie, tu as arrêté le skat et les cookies de chez Barnabé, mais tu es toujours aussi précieuse à mes yeux ! Je suis si heureuse que tu sois là pour ma thèse ! Mercii !

Marie Eugénie, toi aussi c'est un vrai bonheur de te voir à chaque fois, et comme ca fait plus de 20 ans, ca en fait des heures de bons moments ! Depuis le début tu m'encourages et tu crois en moi, merci !

Vincent, si je devais te faire passer un papier sous la table, coincé dans ma chaussure, j'écrirais dessus que notre amitié m'est très chère, et que j'espère qu'elle durera toute la vie !

Amélie, tu es bien occupée avec ta famille, mais j'espère qu'on arrivera à se dégager des moments entre filles qui sont toujours de qualité!

Aux copains de l'externat...

Vous avez été mes piliers, mes repères durant ce chemin long, parfois épineux mais parsemé de rire, de déconnade, de rêve et de projets.

La sous conf : Nico, Facch, Mel, je n'aurais pas pu rêver mieux que vous ! On a bossé, on a trimé, on a ri, on a voyagé ensemble...Je vous dois énormément, surtout pendant cette dernière ligne droite qu'a été le mois sans solde ! Merci pour tout! Et les aventures ne sont pas finies je l'espère !

Orane, ma bizuth, ma chère amie. Tout a commencé dans une sous conf en P1 et voilà maintenant une amitié qui m'est chère et que va perdurer longtemps !!

A Godelieve et nos sessions piscine, nos discussions en rentrant de conf. Merci pour ton amitié.

Dysmas, tu m'as ouvert l'esprit sur beaucoup de choses, au fil de nos discussions ! J'adore qu'on refasse le monde autour d'un repas !

Olivier, notre parcours en Médecine c'est arrêté tôt finalement mais pas notre amitié. Je suis heureuse de voir que ton parcours est aussi riche et épanouissant.

A Flore, j'admire ton altruisme, ton humanisme, ta force tranquille, la manière dont tu profites des bonnes choses de la vie. Tu as été un modèle pendant mon externat, une conseillère bienveillante et toujours présente. Merci pour ton amitié qui m'est précieuse.

A mes anciens voisins, Bernard et Dominique, vous avez été des ressources pour moi pendant mes années à Lyon, merci pour la bienveillance chaleureuse que vous avez eu envers moi.

Et les copains de l'internat...

Un premier semestre en or à Thonon grâce vous Pierre, Nadège, Charles, Alex, Virgile, Mathilde, Valentin ! L'entrée dans l'internat a été un régal !

Et puis Marion qui nous a rejoint, merci pour votre accueil permanent avec Pierre, pour votre humour et votre sens des bonnes choses.

Virgilou nous voilà même coloc maintenant, merci pour tes petits plats et ta motivation infinie.

Les copines de promo Hélène, Alison, Aurélie, Amélie, Astrid, Sarah, Mimi et Julia, la team pedia qui claque ! Quelle chance j'ai eu de vous rencontrer, et de parsemer cet internat de moments de déconnade, autour d'un schweppes lemon, en journée DES, chez les unes ou les autres. Je vous souhaite à toutes une belle carrière et des RDV réguliers dans la piscine d'Hélène dans le Sud !

A Nathalie, pour notre super voyage en Tanzanie, les sessions piscines et rigolades !

A mes anciens cointernes de chez les adultes Marine, Salomé, Florian et Aldric, on a bien ri, les vieux et les microbes, ce n'est pas si pire quand on est bien entourés ! Et Deborah, merci de m'avoir initié à la coloc, c'était top ces 6 mois ensemble !

A mes cointernes de ce dernier semestre, Eglantine, Emilien, Juliette, Stella, Lauriane, Masha, Victor et Lucie !

A Romy, rien que pour t'avoir rencontré, j'ai bien fait de passer en néonate ! A quand notre prochain cidre au Callagh' ?!

A Blandine, merci pour cette coloc qui a été top ! Merci pour vos petits plats, votre motivation et bonne humeur !

Et enfin, à Quentin... Tu me fais briller les yeux et le cœur chaque jour. Merci pour ce que tu es. Je suis heureuse de partager ta vie. A nos projets infinis...Je t'aime !

SOMMAIRE :

I.ETUDE	15
1)Introduction.....	15
2)Matériel et Méthode.....	17
<i>a)Type d'étude</i>	<i>17</i>
<i>b)Objectifs</i>	<i>18</i>
<i>c)Sources de données</i>	<i>19</i>
<i>d)Critères d'inclusion.....</i>	<i>20</i>
<i>e)Critères d'exclusion.....</i>	<i>21</i>
<i>f)Analyses statistiques</i>	<i>21</i>
<i>g)Consentement éthique</i>	<i>21</i>
3)Résultats.....	21
<i>a)Patients</i>	<i>21</i>
<i>b)Caractéristiques des groupes</i>	<i>22</i>
<i>c)Incidence de la bronchiolite.....</i>	<i>23</i>
<i>d)Facteurs associés à la survenue d'une bronchiolite chez le grand prématuré</i>	<i>24</i>
<i>e)Facteurs associés à la survenue d'une bronchiolite chez le prématuré tardif.....</i>	<i>25</i>
<i>f)Evaluation des pratiques professionnelles en 2015.....</i>	<i>26</i>
<i>Concernant le respect des indications de traitement par palivizumab</i>	<i>26</i>
<i>Concernant le respect du nombre de doses.....</i>	<i>26</i>
4)Discussion.....	27
5)Conclusion.....	31
II.RESUME :	33
III.BIBLIOGRAPHIE:.....	38
IV.Serment Hippocrate	40

LISTE DES ABREVIATIONS :

SA : Semaines d'Aménorrhée

AG : Age Gestationnel

GP : Grand Prématuro

PT : Prématuro Tardif

DBP : Dysplasie Broncho Pulmonaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CT : Commission de Transparence

CRH : Compte-Rendu d'Hospitalisation

VNI : Ventilation Non Invasive

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

SFN : Société Française de Néonatalogie

MMH : Maladie des Membranes Hyalines

CHUGA : Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble Alpes

CH : Centre Hospitalier

AAP: American Academy of Pediatrics

I. ETUDE

1) Introduction

La bronchiolite est la première cause de ré-hospitalisation dans la première année de vie chez l'enfant né prématurément. Elle représente 17% de l'ensemble des ré-hospitalisations précoces (1).

La prématurité est un facteur de risque de bronchiolites, notamment de bronchiolites sévères (1). La mortalité est faible mais la morbidité importante, notamment avec des conséquences sur la fonction respiratoire et le développement pulmonaire à moyen terme. En effet, une infection à Virus Respiratoire Syncytial (VRS) dans la première année de vie chez l'enfant prématuré sans terrain atopique est associée à une récurrence d'épisodes sifflants, ainsi qu'à une altération de la qualité de vie dans les années suivantes (2) (3).

La prévention de la bronchiolite chez l'ancien prématuré est alors un enjeu fondamental.

Elle repose sur des mesures d'hygiène et d'éviction des contagions infectieuses. Il existe une prophylaxie médicamenteuse efficace, le palivizumab, un anticorps monoclonal anti VRS (4). Il bénéficie de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) depuis 1999 en France et en Europe.

Les indications de traitement par palivizumab varient d'un pays à l'autre. Ce médicament est principalement critiqué en raison de son prix (670 euros les 100mg), et de son mode d'administration invasif par injection intramusculaire mensuelle. Certaines sociétés savantes comme l'American Academy of Pediatrics (AAP) ont restreint les indications en 2014. L'APP recommande à ce jour de traiter les enfants nés à un âge gestationnel inférieur ou égal à 28 Semaines d'Aménorrhée (SA) et aux enfants porteurs de dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) de moins de 12 mois au début de la saison épidémique à VRS (5).

En France, le palivizumab a l'AMM pour les enfants nés avant 35SA de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS. Cependant la Commission de Transparence (CT) en 2017 a limité les indications aux enfants nés à terme inférieur ou égal à 32SA porteurs de dysplasie bronchopulmonaire, définie par une oxygénodépendance supérieure à J28 en période néonatale. Le remboursement ne se fait que dans les indications de la CT. (6)

La Société Française de Néonatalogie (SFN) en 2007 recommande de traiter les enfants nés avant 28+6SA âgés de moins d'un an au début de l'épidémie à VRS, et les enfants nés entre 29SA et 31+6SA âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique.

Il existe donc des divergences dans les recommandations nationales. Chaque centre de néonatalogie est libre de ses indications concernant la prescription de palivizumab.

Le traitement des enfants nés à un âge gestationnel inférieur ou égal à 29SA semble cependant être assez consensuel parmi les différents centres de néonatalogie français (7). En revanche, au-delà de 29SA, certains n'utilisent pas le palivizumab, d'autres uniquement en cas de dysplasie broncho-pulmonaire, ou selon des données environnementales (7). Au total, d'après les données de la cohorte nationale française EPIPAGE 2, 58,4% des enfants nés entre 29 et 31SA sont traités par palivizumab, contre seulement 11,6% des enfants nés à 32SA et 2,8% des enfants nés entre 33 et 34 SA (8).

Au CHU de Grenoble (CHUGA), le protocole de traitement par palivizumab est réévalué chaque année et discuté de manière pluridisciplinaire. Durant les années 2014 à 2018, les indications étaient :

- les prématurés nés à moins de 30 SA,
- ou les prématurés nés entre 30 et 32 SA, si présence d'au moins un critère parmi :
 - une DBP définie par une oxygéo-dépendance à J28

- une Maladie des Membranes Hyalines (MMH) sévère avec la nécessité de surfactant ou d'intubation
- un support ventilatoire par ventilation non invasive (VNI) pour une durée de plus de 7 jours
- des facteurs de risque environnementaux comme la fratrie, la garde en collectivité, le tabagisme parental.

Les prématurés tardifs (PT), nés à un âge gestationnel (AG) supérieur à 32SA, n'ont aucune indication de traitement selon notre protocole.

Nous avons voulu évaluer l'incidence de la bronchiolite dans la première année de vie chez le PT, en la comparant à celle des grands prématurés (GP), afin d'évaluer nos pratiques en termes de prévention dans cette population.

Nous avons aussi recherché des facteurs associés à la survenue d'une bronchiolite.

Enfin, nous avons voulu analyser nos pratiques professionnelles en ce qui concerne le respect des indications de traitement par palivizumab et le respect du nombre de dose indiqué par le protocole du CHUGA, chez les enfants nés en 2015 dans le service de néonatalogie de Grenoble.

2) Matériel et Méthode

a) Type d'étude

Nous avons mené une étude épidémiologique, rétrospective, observationnelle, monocentrique au CHU de Grenoble et dans sa région, incluant les enfants nés en 2014 et 2015 et admis dans les unités de Néonatalogie du CHUGA, du CH de Voiron ou de la clinique Belledonne.

Nous avons formé deux groupes d'âge gestationnel successifs : un groupe d'enfants nés entre 30 et 31+6SA, correspondant aux GP et un groupe d'enfants nés entre 32 et 34+6SA, correspondant aux PT.

b) Objectifs

Principal

Déterminer l'incidence de la bronchiolite dans la première année de vie chez les GP et chez les PT. Nous distinguerons les bronchiolites hospitalisées de celles ayant nécessité uniquement une consultation ambulatoire.

Secondaires

1. Rechercher des facteurs influençant la survenue d'une bronchiolite dans chacun des groupes :
 - a. Facteurs post nataux
 - le sexe
 - la DBP définie par une oxygéno-dépendance à J28
 - une MMH sévère en période néonatale (définie par le recours à une intubation, ou nécessité de surfactant ou soutien ventilatoire par VNI pendant plus de 7 jours en période néonatale).
 - b. Facteurs environnementaux
 - Fratrie
 - Garde en collectivité
 - Tabagisme parental
 - Allaitement maternel exclusif à 2 mois de vie.

Compte tenu des données manquantes importantes, il n'a pas été possible d'analyser l'exposition au tabagisme passif pendant la grossesse ou en post natal, alors que c'est un facteur de risque bien connu de survenue de bronchiolite.

2. Analyser l'influence du traitement par palivizumab sur la survenue de bronchiolite chez le grand prématuré.
3. Evaluer le respect des indications de traitement par palivizumab en comparant l'indication théorique de traitement au taux de traitement effectivement reçu par les enfants hospitalisés en néonatalogie au CHUGA en 2015. Nous avons comparé le nombre de doses théoriques selon le protocole, au nombre de doses effectivement reçues chez les enfants traités.

c) Sources de données

Les données étaient extraites de la base de données du réseau Naitre et Devenir, à savoir les cahiers de suivi de chaque enfant répertoriant les comptes rendus d'hospitalisation (CRH) initiaux, les consultations de suivi du réseau 15 jours après la sortie pour les GP, et les consultations à 2 mois, 6 mois et 10 mois pour tous. Nous avons aussi utilisé les dossiers médicaux des enfants informatisés ou papiers.

Les données recueillies étaient le sexe, l'AG, l'intubation en période néonatale, la durée de support ventilatoire par VNI, la nécessité de surfactant, la DBP définie par une oxygénéodépendance à J28, l'allaitement maternel, le mode de garde, la fratrie.

Concernant les données environnementales, nous avons recoupé plusieurs sources d'informations : le compte rendu initial d'hospitalisation, les comptes rendus de consultations au sein du réseau, ainsi que des informations dans les dossiers médicaux des enfants.

L'allaitement maternel a été considéré comme exclusif lorsque l'enfant ne recevait que le lait maternel lors de la consultation de suivi à deux mois de vie.

La garde en collectivité est définie par la fréquentation de la crèche, peu importe la fréquence.

La garde à domicile ou par une assistante maternelle n'était pas considéré comme la mise en collectivité.

Le diagnostic de bronchiolite a été retenu à partir des informations médicales issues des cahiers de suivi de réseau Naitre et Devenir ou du dossier médical de l'enfant en cas d'hospitalisation.

Pour retenir ce diagnostic il était nécessaire qu'il soit porté par un médecin.

Le traitement par palivizumab est un médicament à délivrance uniquement hospitalière. Les données le concernant (délivrance du traitement et nombre de doses) ont été extraites du compte rendu d'hospitalisation initial en néonatalogie quand celui-ci était débuté en hospitalisation, ou recueilli dans le relevé de distribution de la pharmacie hospitalière du CHUGA. Pour le Centre Hospitalier (CH) de Voiron, l'information de traitement était consignée dans le dossier médical, il n'a pas été possible d'accéder au registre de la pharmacie.

Le respect du protocole de traitement était retenu lorsque les indications correspondaient au protocole, à savoir une injection toutes les 4 semaines, à la dose de 15mg/kg, en intra musculaire, du 1^{er} octobre à fin mars. Le nombre de doses correcte est 5 à 6.

d) Critères d'inclusion

Tous les enfants nés entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2015, entre 30SA et 34+6SA, dans l'une des 5 maternités du réseau Naitre et Devenir (CHUGA, CH de Voiron, Clinique de Belledonne, Clinique Mutualiste et clinique des Cèdres), et pris en charge dans l'un des trois centres de néonatalogies de la région : CHU, CH de Voiron et clinique Belledonne.

e) Critères d'exclusion

Les enfants dont les parents ont refusé le suivi dans le réseau ont été exclus.

Les enfants étant sortis du réseau ou décédés dans la première année de vie sans lien avec la bronchiolite ont également été exclus.

f) Analyses statistiques

Pour les données qualitatives, les statistiques sont présentées sous forme de pourcentage et les comparaisons réalisées par des tests de Khi2 ou Fisher exact, selon le nombre de cas. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel STATA (version 14). Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives. Une analyse univariée a été réalisée pour rechercher des facteurs de risque de bronchiolite.

g) Consentement éthique

Le consentement concernant l'utilisation des données du réseau à des fins scientifiques était recueilli lors de la signature de la charte de participation au suivi du réseau Naitre et Devenir.

3) Résultats

a) Patients

Au total, 346 enfants nés entre 30SA et 34+6SA, entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2015 ont été inclus. 192 enfants étaient nés en 2014 et 154 enfants étaient nés en 2015.

72 enfants étaient inclus dans le groupe des grands prématurés (GP) et 274 enfants étaient inclus dans celui des prématurés tardifs (PT).

Parmi tous les enfants nés entre 30 et 34+6 SA dans les années 2014 et 2015, 15 enfants n'ont pas été inclus dans le réseau Naitre et Devenir, par refus des parents ou à cause de circonstances particulières.

Parmi ceux faisant partie du réseau, 20 enfants ont été exclus de l'étude pour déménagement ou abandon du suivi avant l'âge de 1 an (n=18) ou décès (n=2). Un enfant est décédé d'une maladie neuromusculaire et l'autre d'une cardiopathie congénitale grave.

Le flow chart est présenté dans la *figure 1*.

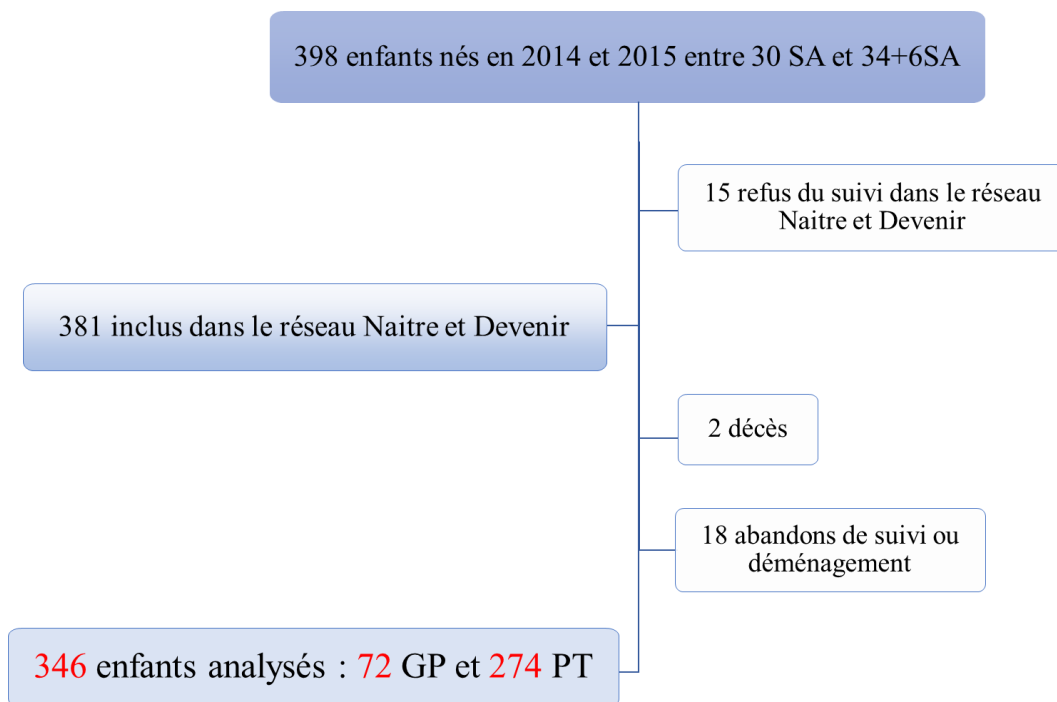


Figure 1 : Flow Chart

b) Caractéristiques des groupes

Les caractéristiques néonatales et environnementales des 2 groupes sont présentées dans le tableau 1. Les deux groupes étaient différents d'une part sur les données néonatales avec plus de DBP, une durée de VNI plus prolongée, plus d'utilisation de surfactant chez les GP.

D'autres part, sur les données environnementales, on note plus de fratrie et plus de garde en collectivité chez les PT que chez le GP. Il n'y avait pas de différence concernant la fréquence de l'allaitement maternel.

60% des GP ont été traités par palivizumab, contre 1,6% des prématurés tardifs.

Concernant l'allaitement maternel et la fratrie nous avons respectivement pour le GP 0% et 3% de données manquantes et pour le PT : 1% et 8%. Concernant la garde en collectivité nous avons 8% de données manquantes chez le GP et 26% chez le PT.

	Grand prématuré n=72	Prématuré tardif n=274	p
Sexe masculin	40 (56%)	135 (49%)	p=0,34
Dysplasie broncho-pulmonaire	16 (22%)	5 (2%)	p<0,05
CPAP> 7 jours	29 (40%)	10 (4%)	p<0,05
Surfactant	18 (25%)	26 (9%)	p<0,05
Allaitement maternel	31 (43%)	103 (38%)	p=0,45
Fratrie	30 (42%)	158 (58%)	p=0,01
Garde en collectivité	9 (12%)	56 (20%)	p=0,02
Palivizumab (n=44)	40 (61%)	4 (1,6%)	

Tableau 1 : Caractéristiques des groupes sur les données néonatales et environnementales

c) Incidence de la bronchiolite

Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

19% des GP ont présenté une bronchiolite dans la première année de vie dont 86% ont nécessité une hospitalisation et 15% une consultation ambulatoire.

31% des PT ont présenté une bronchiolite dans la première année de vie dont 60% ont nécessité une hospitalisation et 40% une consultation ambulatoire.

	Grand prématuré n=72	Prématuré tardif n=274	p
Hospitalisation pour bronchiolite (n=63)	12 (86%)	51 (60%)	p=0,06
Consultation ambulatoire pour bronchiolite (n=36)	2 (14%)	34 (40%)	NC
Bronchiolites totales (n=99)	14 soit 19% sur l'ensemble du groupe GP	85 soit 31% de l'ensemble du groupe PT	p=0,05

Tableau 2 : Incidence de la bronchiolite dans les deux groupes

Au total, 11 enfants étaient hospitalisés en soins intensifs ou réanimation pour bronchiolite.

Parmi eux, 10 étaient des PT et un seul était un GP.

d) Facteurs associés à la survenue d'une bronchiolite chez le grand prématuré

L'analyse des associations des différents facteurs étudiés avec la survenue d'une bronchiolite dans le groupe des GP est présentée dans le tableau 3.

L'allaitement maternel semble être un facteur protecteur de bronchiolite chez le GP car, parmi les enfants n'ayant pas présenté de bronchiolite, 50% bénéficiaient d'un allaitement maternel exclusif vs 14 % dans le groupe ayant présenté une bronchiolite (p=0,01). Aucun des autres facteurs étudiés n'est significativement associé à la survenue d'une bronchiolite chez le GP. Par contre, il y a une tendance non significative à une plus grande fréquence de traitement par palivizumab dans le groupe n'ayant pas présenté de bronchiolite (60% vs 36%, p=0,08).

Bronchiolite	Oui (n=14)	Non (n=58)	p
Sexe masculin	8 (57%)	32 (55%)	p=0,89
Dysplasie broncho-pulmonaire	1 (7%)	15 (26%)	p=0,12
CPAP>7 jours	6 (43%)	23 (40%)	p=0,83
Surfactant	2 (14%)	16 (28%)	p=0,25
Allaitement maternel	2 (14%)	29 (50%)	p=0,01
Fratrie	7 (50%)	23 (40%)	p=0,55
Garde en collectivité	1 (7%)	8 (14%)	p=0,48
Palivizumab(n=40)	5 (36%)	35 (60%)	p=0,08

Tableau 3 : Facteurs associés à la survenue d'une bronchiolite chez le grand prématuré, analyse univariée

e) Facteurs associés à la survenue d'une bronchiolite chez le prématuré tardif

L'analyse des associations des différents facteurs étudiés avec la survenue d'une bronchiolite dans le groupe des PT est présentée dans le tableau 4.

L'utilisation d'une VNI pour une durée supérieure à 7 jours en période néonatale est le seul facteur significativement associé à la survenue d'une bronchiolite chez le PT.

Bronchiolite	Oui (n=85)	Non (n=189)	p
Sexe masculin	44 (52%)	91 (48%)	p=0,58
Dysplasie broncho-pulmonaire	3 (4%)	2 (1%)	p=0,18
CPAP>7 jours	5 (6%)	2 (1%)	p=0,03
Surfactant	11 (13%)	15 (8%)	p=0,19
Allaitement maternel	28 (33%)	75 (40%)	p=0,27
Fratrie	51 (61%)	107 (57%)	p=0,98
Garde en collectivité	18 (21%)	38 (20%)	p=0,84

Tableau 4 : Facteurs associés à la survenue d'une bronchiolite chez le prématuré tardif, analyse univariée

f) Evaluation des pratiques professionnelles en 2015

Concernant le respect des indications de traitement par palivizumab

Dans le groupe des GP, 28 enfants parmi 37 avaient une indication théorique de traitement par palivizumab, selon le protocole du CHUGA. Or seulement 22 enfants soit 79% des enfants ayant une indication ont été effectivement été traité. Les 6 enfants restants (21%) avaient une indication théorique mais n'ont pas bénéficié du traitement effectif.

Dans le groupe des PT, 2 enfants ont été traités par excès.

Concernant le respect du nombre de doses

Pour les 22 GP traités par palivizumab, 18 d'entre eux ont bénéficié d'un nombre de doses en adéquation avec le protocole théorique du CHUGA, soit 82%.

2 enfants ont reçu trop de doses, et 2 pas assez de doses.

4) Discussion

Notre étude montre que le PT est significativement plus concerné que le GP par la survenue d'une bronchiolite dans la première année de vie (31% vs 19%, $p=0,05$). En revanche, le taux d'hospitalisation est plus important chez le GP que chez le PT (86% vs 60%, $p=0,06$).

De plus, de manière générale, la population d'enfants prématurés étudiée (GP et PT) est très concernée par la survenue d'une bronchiolite dans la première année de vie, bien plus que l'enfant né à terme pour lequel l'incidence est estimée à 2% en France, en période épidémique à VRS (9). La prématurité est bien un facteur de risque de bronchiolite, comme le suggère la littérature (10).

La prématurité tardive (définie entre 32 et 36SA) représente 5,9% de l'ensemble des naissances en France (11). Ainsi chaque année, sur 60 000 naissances avant 37 SA, 48 000 enfants naissent à un AG supérieur ou égal à 32SA (12).

L'enjeu est donc de cibler les enfants prématurés les plus à risque de présenter une bronchiolite afin d'optimiser la prévention de cette maladie et de ses conséquences à moyen terme sur la morbidité respiratoire. Pour cela, nous avons dégager plusieurs axes :

- D'une part, la sélection des enfants à risque sur les critères néonataux de fragilité respiratoire : notre étude suggère que la VNI prolongée (> 7 jours) en période néonatale pourrait être un facteur à prendre en compte chez le PT.
- D'autres part, sur les mesures environnementales, notre étude suggère plusieurs pistes d'amélioration :
 - Tout d'abord, encourager l'allaitement maternel qui est facteur protecteur chez les GP dans notre étude, comme dans la littérature (13).

- Modifier l'environnement de ces enfants nés prématurément, notamment les PT dont les mesures de « cocooning » sont peut-être sous effectuées, comparés aux enfants GP. En effet, dans notre étude, le PT est plus souvent gardé en collectivité que le GP. Or la garde en collectivité est un facteur de risque de bronchiolite bien connu dans la littérature (14) (15).

Il y aurait donc une place, dès la sortie de la néonatalogie, pour les mesures préventives simples du type éviction de la collectivité et des lieux publics confinés, l'éviction des contagions virales, l'aération quotidienne des pièces à vivre, l'hygiène des mains, et enfin l'arrêt du tabac chez les parents.

Enfin, concernant la prophylaxie médicamenteuse, cette étude n'a pas pu mettre en évidence l'effet protecteur du palivizumab sur la survenue de la bronchiolite chez le GP, probablement lié aux effectifs faibles et à une analyse seulement univariée. Elle ne permet pas de trancher sur la nécessité d'élargir les indications de traitement par palivizumab aux PT.

Les avantages de l'extension de traitement aux prématurés tardifs seraient de diminuer les hospitalisations pour bronchiolite à VRS. En effet, le traitement a démontré son efficacité pour réduire de 55% le taux d'hospitalisation pour bronchiolite à VRS chez le prématuré (16). L'efficacité va jusqu'à une réduction de 80% des hospitalisations dans le sous-groupe des enfants nés entre 32 et 35SA, contre 47% chez les enfants nés à un âge gestationnel inférieur à 32SA (16).

Il pourrait aussi permettre de prévenir les complications à moyen terme engendrées par une infection précoce à VRS notamment chez le prématuré tardif, comme les épisodes sifflants à répétition ou l'asthme, nécessitant de nombreuses consultations ambulatoires, la consommation de médicaments tels que les corticoïdes systémiques ou inhalés ou les bronchodilatateurs (17).

Certains pays, comme le Japon, utilisent le palivizumab chez les PT. Une étude japonaise cas-témoins, prospective, multicentrique, montre que le traitement des enfants nés entre 33 et 35 SA réduit l'incidence des épisodes sifflants à répétition dans les trois premières années de vie, en comparaison à ceux non traités (18).

Cependant, le coût d'extension des indications de traitement aux prématurés tardifs est important, étant donné le nombre d'enfants nés entre 32 et 35 SA en France chaque année. Des études coût efficacité semblent nécessaires pour évaluer l'intérêt de l'extension de ces indications.

D'autre part, l'efficacité démontrée du palivizumab dans la réduction des hospitalisations pour bronchiolites à VRS est supérieure dans la population d'enfants prématurés sans DBP (réduction de 78% (8,1% vs 1,8%)), comparée à celle des enfants porteurs de DBP (réduction de 39% (12,8% vs 7,9%)) (15). Or ce sont principalement chez ces enfants porteurs de DBP, plus fragiles sur le plan respiratoire, que la prévention est primordiale. La prophylaxie médicamenteuse, dans ce contexte, n'est donc pas suffisante.

L'évaluation des pratiques professionnelles, réalisée pour l'année 2015, met en évidence que 16% des enfants GP suivis dans le réseau Naitre et Devenir et ayant une indication de traitement par palivizumab ne bénéficient pas de cette prophylaxie. Il s'agit principalement des enfants nés entre le 1^{er} avril et le 30 juin, soit les mois d'été précédant la période épidémique de VRS. Ceci s'explique partiellement par l'absence de mention de l'indication de traitement par palivizumab dans le CRH.

Une piste pour optimiser l'application des protocoles de traitement par palivizumab serait donc de le faire apparaître systématiquement dans les CRH, particulièrement chez les enfants nés pendant le printemps et l'été précédents la saison épidémique.

En revanche, une fois le traitement débuté, le nombre de dose était bien respecté dans la majorité des cas.

Les limites de notre étude résident dans son caractère rétrospectif, avec des données manquantes, et un faible nombre de patients. Le diagnostic de bronchiolite ambulatoire repose principalement sur des données déclaratives des parents reportées lors du suivi dans le cahier du réseau Naitre et Devenir. Il a pu être sous ou sur estimé selon le biais de mémorisation ou de déclaration. Cependant les enfants nés prématurément sont majoritairement suivis par des pédiatres libéraux formés à cette pathologie dans le cadre du Réseau et les consultations assez rapprochées dans la première année de vie diminuent le risque de sous-estimation.

THÈSE SOUTENUE PAR : MARTINOD Marie, Simone, Henriette

TITRE : Bronchiolites de prématuré tardif et du grand prématuré : Incidence, facteurs de risque.

CONCLUSION :

Dans la première année de vie, 31 % des prématurés tardifs présentent une bronchiolite, contre 19% des grands prématurés ($p=0,05$). Ces bronchiolites justifient une hospitalisation pour 60% des cas vs 86% chez le grand prématuré ($p=0,06$). Les conséquences sur la morbidité respiratoire à moyen terme font de la prévention de cette maladie un enjeu primordial. Elle est tout aussi nécessaire chez le prématuré tardif que chez le grand prématuré, alors qu'actuellement elle est surtout ciblée chez le grand prématuré.

Elle pourrait être optimisée dans cette population par le rappel dès la sortie de la néonatalogie des mesures d'éviction du mode de garde en collectivité, d'hygiène des mains et d'éviction des contagés viraux. La promotion de l'allaitement maternel est aussi un axe important car c'est un facteur protecteur de la bronchiolite significativement retrouvé dans notre étude chez le grand prématuré. Ces mesures concernent aussi bien le prématuré tardif que le grand prématuré.

La prophylaxie par palivizumab chez le prématuré tardif pourrait être aussi un outil intéressant, mais en raison du nombre important d'enfants nés prématurés tardifs en France chaque année et du coût élevé du produit, cette prophylaxie nécessite d'être ciblée sur les enfants les plus à risque de développer une bronchiolite. D'autres études sont néanmoins nécessaires pour le démontrer.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 28/02/19

LE DOYEN
DE L'UFR DE MÉDECINE

our le Président
et par délégation
Pr. Patrice MORAND
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND



LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
JURY DE MÉDECINE

Pr. Thierry DEBILLON



Marie, Simone, Henriette MARTINOD

**BRONCHIOLITES DU PREMATURE TARDIF ET DU GRAND PREMATURE :
INCIDENCE, FACTEURS DE RISQUE**

II. RESUME :

Introduction :

La prématurité est un facteur de risque de bronchiolite, avec des bronchiolites plus fréquentes et plus sévères que chez le nouveau-né à terme. Or, une bronchiolite à VRS précoce chez un ancien prématuré est associée à une morbidité respiratoire importante, à savoir des épisodes sifflants à répétition, une altération de la qualité de vie. L'enjeu de prévention est important dès la période néonatale. Même si le traitement préventif par palivizumab de la bronchiolite à VRS à une AMM à partir d'un âge gestationnel inférieur à 35 SA, les indications en vigueur au CHU de Grenoble Alpes limitent les indications aux enfants nés avant 32 SA.

L'objectif de cette étude est de documenter l'incidence de la bronchiolite chez les prématurés tardifs, et de la comparer à celle chez les prématurés d'âge gestationnel immédiatement inférieur.

Nous nous sommes aussi intéressés aux facteurs associés à la survenue d'une bronchiolite dans ces populations, afin de mieux cibler la prévention de ces infections.

Méthodes :

Nous avons réalisé une étude épidémiologique, rétrospective, observationnelle, au CHU de Grenoble sur les années 2014 et 2015. Les enfants nés entre 30 et 34+6SA, appartenant au réseau local de suivi de la prématurité étaient inclus. Nous avons recueilli les informations

néonatales, environnementales, le diagnostic de bronchiolite et le traitement par palivizumab au sein de différentes sources de données recoupées : les dossiers médicaux, les comptes rendus d'hospitalisation du CHU de Grenoble et de Voiron, les comptes rendus des visites du réseau, les dossiers médicaux et les données de la pharmacie hospitalière.

L'objectif de cette étude était de déterminer l'incidence de la bronchiolite dans la première année de vie chez les enfants prématurés tardifs nés entre 32 et 34+6SA, et chez ceux nés entre 30 et 31+6SA faisant partie du groupe des grands prématurés.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer des facteurs néonataux ou environnementaux associés à la survenue d'une bronchiolite. Nous nous sommes intéressés à l'influence du traitement par palivizumab chez les grands prématurés.

Résultats :

346 enfants nés entre 30SA et 34+6SA en 2014 et 2015 ont été inclus, 72 dans le groupe des grands prématurés (GP) et 274 dans celui des prématurés tardifs (PT). Les deux groupes ne sont pas comparables. Le grand prématuré est plus fragile sur le plan respiratoire avec plus de dysplasie broncho pulmonaire, une durée de ventilation non invasive en période néonatale plus longue et la nécessité de surfactant plus fréquente. En revanche, le prématuré tardif est plus gardé en collectivité que le grand prématuré.

Dans le groupe des grands prématurés, 19% ont présenté une bronchiolite dans la première année de vie, dont 86% ont nécessité une hospitalisation et 14% ont été traités en ambulatoire.

Dans celui des prématurés tardifs, 31% des enfants ont présenté une bronchiolite, 60% ont été hospitalisés et 40% ont été traités en ambulatoire.

Parmi les facteurs associés à la survenue d'une bronchiolite, l'allaitement maternel était retrouvé comme facteur significativement protecteur chez le GP. La VNI de plus de 7 jours en période néonatale était un facteur associé à la survenue d'une bronchiolite chez le PT.

Conclusions :

Dans la première année de vie, un tiers des prématurés tardifs présente une bronchiolite. L'incidence de la bronchiolite est supérieure chez le prématuré tardif par rapport au grand prématuré.

La prévention de la bronchiolite chez le prématuré tardif est tout aussi nécessaire que chez le grand prématuré. Les mesures environnementales de prévention de la bronchiolite sont intéressantes à rappeler dès la sortie de néonatalogie, notamment chez le prématuré tardif. Le rôle du palivizumab reste à définir dans cette population.

MOTS CLÉS : Bronchiolite, Prématurité, Prévention

FILIÈRE : Pédiatrie

Marie, Simone, Henriette MARTINOD

**BRONCHIOLITIS IN MODERATE PRETERM AND VERY PRETERM INFANTS:
PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS**

I. ABSTRACT:

Objective:

Preterm infants are at higher risk of RSV bronchiolitis that increases respiratory morbidity, and persistent wheezing, decreases lung function and alters quality of life. Palivizumab, a monoclonal antibody, can be used for prophylaxis against RSV infection in children at high risk. However, there is no clear recommendation on its indications in moderate-late preterm (MLP) infants. Those born after 32 wGA do not receive Palivizumab treatment in the University Hospital of Grenoble. The objective of this study was to analyse the prevalence and factors associated with bronchiolitis in very preterm (VP) infants (30-31+6 GA), and in MLP infants (32-34+6 GA) in the University Hospital of Grenoble.

Methods:

This observational retrospective study included preterm infants born between 30 wGA and 34+6 wGA from the follow-up organisation “Naitre et Devenir” from 1st January 2014 to 31st December 2015. Collected data were neonatal and environmental background, diagnosis of bronchiolitis and treatment with Palivizumab. Data were obtained from hospitalisation and pharmacy reports, medical file and infants follow-up records of “Naitre et Devenir”.

The primary outcome was the prevalence of bronchiolitis among groups, during the first year after discharge.

The secondary outcomes were to determine risk factors of bronchiolitis in preterm infants.

Results:

A total of 346 children were enrolled, 72 in the VP group and 274 in the MLP group. VP group was characterized by more frequent bronchopulmonary dysplasia, more frequent use of surfactant and more frequent intubation in early life, while MLP group had a higher community attendance. The prevalence of bronchiolitis during the first year of life was 19% (n=14/72) in VP group and 31% (n=85/274) in MLP group (p=0,05). Hospitalisation rate was 86% in VP group and 60% in MLP group (p=0,064). Exclusive breast feeding in VP infants was associated with a significantly lower prevalence of bronchiolitis in VP group (50% vs 14%, p=0,01). Long term non-invasive ventilation in the early life is associated with more frequent bronchiolitis in MLP (6% vs 1%, p=0,03).

Conclusions:

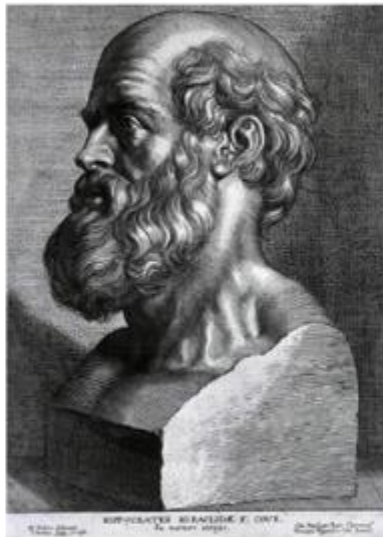
Our results suggest that MLP infants have a high prevalence of bronchiolitis. A program of prevention of bronchiolitis in this population, including Palivizumab prophylaxis should be evaluated.

III. BIBLIOGRAPHIE:

1. Iacobelli S, Combier E, Roussot A, Cottenet J, Gouyon J-B, Quantin C. Gestational age and 1-year hospital admission or mortality: a nation-wide population-based study. *BMC Pediatr*. 18 2017;17(1):28
2. Townsi N, Laing IA, Hall GL, Simpson SJ. The impact of respiratory viruses on lung health after preterm birth. *Eur Clin Respir J*. 2018;5(1):1487214
3. Carbonell-Estrany X, Pérez-Yarza EG, García LS, Guzmán Cabañas JM, Bòria EV, Atienza BB, et al. Long-Term Burden and Respiratory Effects of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Preterm Infants-The SPRING Study. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0125422
4. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. sept 1998;102(3 Pt 1):531-7
5. Capizzi A, Silvestri M, Orsi A, Cutrera R, Rossi GA, Sacco O. The impact of the recent AAP changes in palivizumab authorization on RSV-induced bronchiolitis severity and incidence. *Ital J Pediatr [Internet]*. 14 août 2017 [cité 8 déc 2018];43
- 6 : Commission de Transparence du 5 avril 2017, Synagis HAS (internet) : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2756580/fr/synagis
7. Thèse de Charlotte Pétriat 2015 : Evaluation des pratiques d'utilisation du Palivizumab (SYNAGIS®) en France. Implication des réseaux de santé en périnatalité. Université de Bordeaux.
8. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. oct 2015;44(8):723-31

9. 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
10. Haataja P, Korhonen P, Ojala R, Hirvonen M, Korppi M, Gissler M, et al. Hospital admissions for lower respiratory tract infections in children born moderately/late preterm. *Pediatr Pulmonol.* févr 2018;53(2):209-17
11. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births - An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med.* 18 sept 2018
12. Torchin H, Rousseau J, Marchand-Martin L, Truffert P, Jarreau P-H, Ancel P-Y. Palivizumab administration in preterm infants in France: EPIPAGE-2 cohort study. *Arch Pediatr.* févr 2018;25(2):89-94
13. Dixon D-L. The Role of Human Milk Immunomodulators in Protecting Against Viral Bronchiolitis and Development of Chronic Wheezing Illness. *Children (Basel).* 7 juill 2015;2(3):289-304
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). *PLoS ONE.* 2016;11(6):e0157446
15. Mauskopf J, Margulis AV, Samuel M, Lohr KN. Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Healthy Preterm Infants: Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(7):e229-238
16. Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Hum Vaccin Immunother.* 02 2017;13(9):2138-49

17. Korsten K, Blanken MO, Buiteman BJM, Nibbelke EE, Naaktgeboren CA, Bont LJ, et al. RSV hospitalization in infancy increases the risk of current wheeze at age 6 in late preterm born children without atopic predisposition. *Eur J Pediatr.* 12 janv 2019
18. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões EAF, et al. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics.* nov 2013;132(5):811-8



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie 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 gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y 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.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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.