



**HAL**  
open science

# Protocole d'étude de cohorte : les facteurs de risque de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire

François Kermiche

► **To cite this version:**

François Kermiche. Protocole d'étude de cohorte : les facteurs de risque de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02397176

**HAL Id: dumas-02397176**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02397176>**

Submitted on 6 Dec 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.



**UNIVERSITÉ DE ROUEN**  
**UFR SANTÉ**



**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

ANNÉE 2019

N°

Par François KERMICHE

Né le 22 juillet 1989 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 24 octobre 2019

**PROCOLE D'ÉTUDE DE COHORTE :**  
**LES FACTEURS DE RISQUE DE L'ASTHME**  
**DE L'ENFANT D'ÂGE PRÉSCOLAIRE**

Président du jury : Professeur Christophe MARGUET

Membre du jury : Professeur Jacques BÉNICHOU

Membre du jury : Docteur Lucille PELLERIN

Membre du jury : Docteur Marie-Pierre TAVOLACCI

Directeur de thèse : Docteur Matthieu SCHUERS

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019**  
**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

**DOYEN :** **Professeur Benoît VEBER**

**ASSESEURS :** **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Agnès LIARD-ZMUDA**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	HCH-CB Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN Cardiologie

Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie

Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail

Mr Mathieu **SALAUN** HCN Pneumologie  
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER** HCN Génétique  
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN** HCN Anatomie  
Mr David **WALLON** HCN Neurologie  
Mr Julien **WILS** HCN Pharmacologie

### **PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES**

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication  
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR Anglais

## **II - PHARMACIE**

### **PROFESSEURS**

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique

Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> de la santé	Législation pharmaceutique et économie
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Gilles <b>GARGALA (MCU-PH)</b>	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
M. Jérémie <b>MARTINET (MCU-PH)</b>	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Anaïs <b>SOARES</b>	Bactériologie
-------------------------	---------------

### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Sophie <b>MOHAMED</b>	Chimie Organique
---------------------------	------------------



## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## III – MEDECINE GENERALE

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

### MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale  
Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale  
Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale  
Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale  
Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS  
GENERALISTES**

Mr Pascal <b>BOULET</b>	UFR Médecine générale
Mr Emmanuel <b>HAZARD</b>	UFR Médecine Générale
Mme Marianne <b>LAINE</b>	UFR Médecine Générale
Mme Lucile <b>PELLERIN</b>	UFR Médecine générale
Mme Yveline <b>SEVRIN</b>	UFR Médecine générale

**ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS**

**PROFESSEURS**

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

**MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**  
*HCN - Hôpital Charles Nicolle*                      *HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*                      *CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen*

# Table des matières

INTRODUCTION.....	3
1. Définition de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire .....	4
2. La physiopathologie de l'asthme .....	5
3. L'asthme de l'enfant d'âge préscolaire est fréquent, handicapant et couteux .....	6
4. Le diagnostic clinique de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire est controversé.....	8
5. Les phénotypes de l'asthme d'âge préscolaire .....	11
6. Les nombreux diagnostics différentiels de l'asthme d'âge préscolaire compliquent son diagnostic .....	12
7. Les facteurs de risque ou de protection de l'asthme d'âge préscolaire et de ses exacerbations.....	13
7.1. Les études sur les facteurs de risque ou de protection de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire .....	13
7.2. Les limites de ces études.....	14
8. Il n'y a pas d'examen complémentaire en routine pour le diagnostic d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire .....	15
9. La thérapeutique.....	15
9.1. Les principes du traitement.....	15
9.2. L'efficacité du traitement .....	17
10. Justification de l'étude .....	18
10.1. L'asthme de l'enfant d'âge préscolaire est sous diagnostiqué et sous-traité malgré sa gravité .....	18
10.2. Intérêt et objectif de l'étude .....	19
PROTOCOLE D'ÉTUDE.....	20
1. Objectifs de l'étude .....	21
1.1. Objectif principal .....	21
1.2. Objectifs secondaires .....	21
2. Plan expérimental.....	25
3. Population étudiée .....	25
3.1. Patients atteints de bronchiolite .....	26
3.2. Patients témoins, non atteints de bronchiolite.....	30
3.3. Lieu de recrutement .....	31

4. Facteurs de risque ou de protection étudiés .....	31
4.1. Facteurs personnels .....	31
4.2. Facteurs familiaux.....	32
4.3. Facteurs environnementaux .....	34
4.4. Facteurs non étudiés.....	41
5. Évènements d'intérêt .....	41
5.1. Évènement d'intérêt principal .....	41
5.2. Évènements d'intérêt secondaires .....	42
5.3. Méthode de suivi.....	43
6. Mesures de réduction des biais.....	48
6.1. Réduction des biais de sélection .....	48
6.2. Réduction des biais d'information.....	48
6.3. Réduction des biais de classement.....	49
7. Déroulement de l'étude.....	49
7.1. La sélection .....	49
7.2. L'inclusion.....	49
7.3. Le suivi.....	49
7.4. La fin de l'étude.....	50
7.5. Durée de participation à l'étude par patient.....	50
7.6. Participation à une autre étude .....	50
8. Nombre de sujets nécessaires .....	51
CONCLUSION .....	52
Liste des abréviations .....	54
Liste des figures .....	55
Liste des tableaux .....	56
Références .....	62
Annexes .....	75

# **INTRODUCTION**

Le document ci-après est le protocole d'une étude de cohorte prospective en cours d'élaboration au département de médecine générale de l'Unité de Formation et de Recherche de médecine de Rouen. Cette étude a pour objectif la mise en place et le suivi d'une cohorte d'enfants ayant présenté une première bronchiolite afin d'identifier les différents facteurs de risque de passage à l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire. L'asthme de l'enfant d'âge préscolaire est une maladie très prévalente, dont la nosologie est mal définie et dont le diagnostic est incertain. L'intérêt de ce travail est d'améliorer le diagnostic, le traitement et le pronostic de la maladie. Cette étude s'inscrit dans le champ des pathologies respiratoires de l'enfant, l'un des axes de recherches principaux du département de médecine générale de Rouen (1-5).

## **1. Définition de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire**

L'asthme est une maladie hétérogène habituellement caractérisée par une inflammation chronique des voies respiratoires basses (6). Il s'agit de la maladie chronique la plus fréquente de l'enfant (6). Malgré cela, elle est encore mal connue, sa définition reste controversée et elle est souvent sous-diagnostiquée et mal traitée (7).

L'asthme de l'enfant d'âge préscolaire correspond à l'asthme de l'enfant de moins de 6 ans (6,8,9). Cette limite correspond aux définitions internationales. En France, le terme d'asthme du nourrisson est préféré, avec une limite à 36 mois (10).

## 2. La physiopathologie de l'asthme

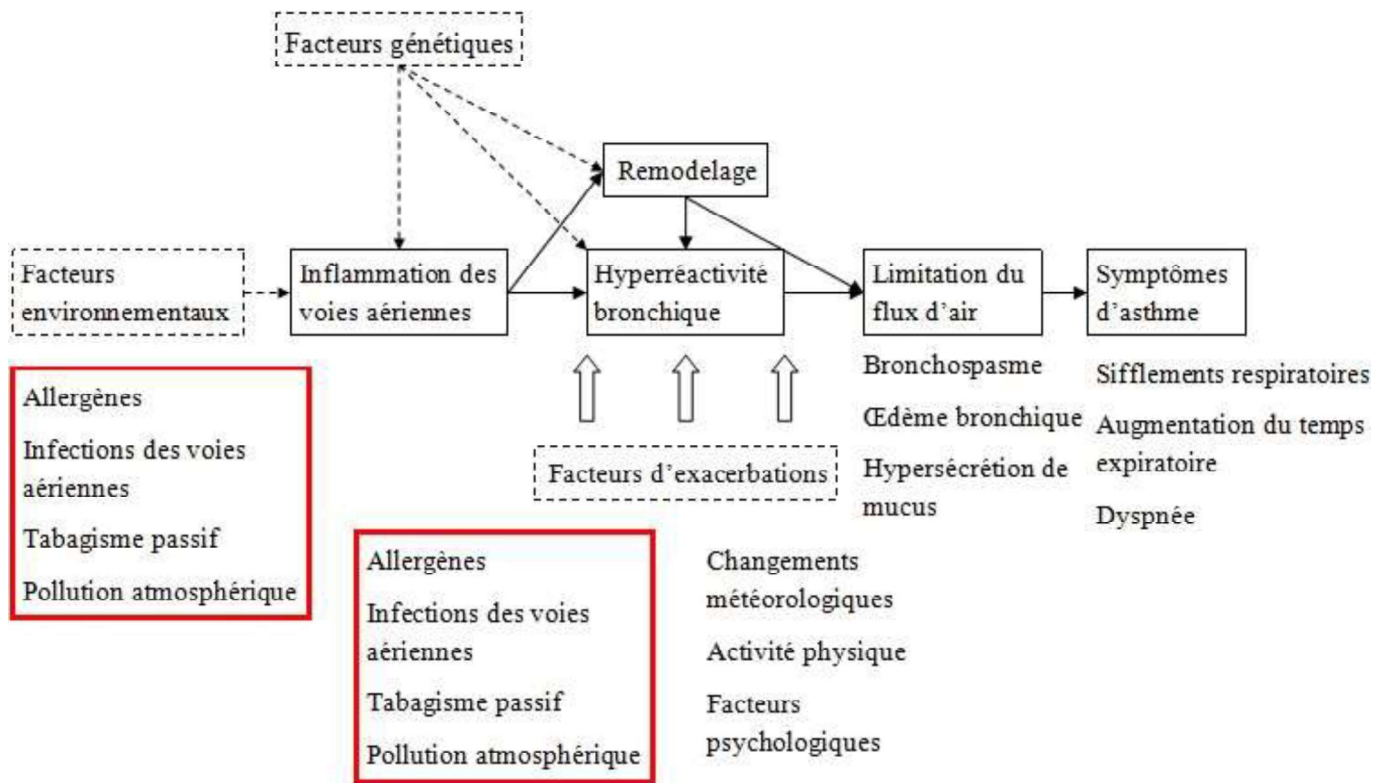


Figure 1 : la physiopathologie de l'asthme (11).

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique due à une obstruction diffuse mais variable et réversible des voies aériennes inférieures. Elle résulte d'une interaction complexe entre facteurs génétiques et environnementaux. Le terrain polygénique favorise l'action des facteurs environnementaux dont les infections virales, l'hypersensibilité de type 1 ou encore le tabac et la pollution atmosphérique qui entraînent une cascade inflammatoire. Celle-ci est initiée notamment par les lymphocytes T helper et les cellules lymphocytaires innées de type 2 qui vont elles-mêmes stimuler la production d'IgE par les lymphocytes B. Parallèlement, la production d'interleukine va provoquer le recrutement et l'activation d'autres cellules de l'inflammation (mastocytes, polynucléaires éosinophiles, ...) qui produiront à leur tour des médiateurs inflammatoires favorisant exacerbation et chronicité de l'asthme (12–14).

Cette réaction inflammatoire va entraîner des modifications structurelles sur les voies aériennes : anomalies de l'épithélium bronchique, épaississement de la membrane basale, hyperperméabilité vasculaire (responsable d'un œdème bronchique), hyperplasie et hypertrophie des cellules musculaires lisses.



Ces modifications structurelles sont responsables des symptômes chroniques de la maladie (toux, expectorations, etc.). Elles provoquent également une hyperréactivité de la paroi bronchique, qui, lors de stimuli extérieurs (exercice physique, émotions, infections, ...) va provoquer une limitation du flux d'air (par bronchoconstriction et hypersécrétion bronchique) entraînant les poussées, aussi appelées "exacerbations" (12–14).

Certains facteurs environnementaux sont des causes de la maladie mais aussi celles des exacerbations (tels les infections, les allergènes ou encore la pollution) provoquant une spirale d'aggravation.

La physiopathologie décrite ci-dessus est celle de l'asthme de l'adulte et du grand enfant. Pour l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire, des différences existent au niveau de la cascade inflammatoire et des médiateurs de l'inflammation responsables de la maladie (15). Ces mécanismes sont encore mal compris et nécessitent de nouvelles études (16).

### **3. L'asthme de l'enfant d'âge préscolaire est fréquent, handicapant et couteux**

La prévalence de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire varie entre 5 % et 40 % dans le monde (11,17–20). En France, elle est estimée en grande section de maternelle à 11 % (21). L'hétérogénéité de ces données s'explique en partie par la variabilité des définitions à travers le monde (cf. infra) ainsi que l'existence de diagnostics différentiels cliniquement proches. Cependant, cela a aussi pu conduire à une sous-évaluation de la fréquence de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire (22).

L'incidence de la maladie est en progression. Selon une étude canadienne, entre 1993 et 2000, elle a augmenté, chez les enfants de moins de 3 ans, de 1,3 % à 13,7 % (23).

En France, en 2017, la prévalence était de 3450 malades pour 100 000 enfants avec une incidence de 1 400 malades pour 100 000 enfants par an, selon le *Global Health Data Exchange* (24). Loin devant le déficit en G6PD (deuxième maladie chronique en France pour ce groupe d'âge) avec une prévalence de 900 malades pour 100 000 enfants et une incidence de 175 malades pour 100 000 enfants par an en 2017 (24). La Sécurité Sociale retrouve, qu'en 2017, les maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose) sont les plus fréquemment prises en charge chez les 0 à 14 ans. Elles touchaient 5,24 % de la population générale contre seulement 1,22 % pour les maladies psychiatriques et 0,13 % pour le diabète (25).

De nombreux patients présentent de manière répétée des exacerbations sévères qui peuvent entraîner des passages aux urgences, des hospitalisations voire nécessiter des manœuvres de réanimation (7). En 2010, 36 385 hospitalisations liées à l'asthme ont été comptabilisées en France. 69 % d'entre-elles concernaient des enfants de moins de 5 ans dont 4,1 % se faisaient en unités de soins aigus (26). La gravité et le non-contrôle de l'asthme semblent augmenter. Entre 2002 et 2010, en France métropolitaine, les taux annuels standardisés d'hospitalisation ont augmenté de 2,5 % par an en moyenne avec une augmentation plus importante pour les patients âgés de 0 à 4 ans que pour ceux âgés de 5 à 14 ans (26). Les *Disability-Adjusted Life Years* (ou DALYs, qui reflètent le nombre d'années de vie en bonne santé perdues par rapport à l'espérance de vie théorique) sont en 2017 pour les patients de moins de 5 ans à 5 400 par an, l'essentiel en *Years Lived with Disability* (ou YLDs qui reflètent le nombre d'année de vie vécues avec un handicap). En comparaison, les cancers représentent 12 500 DALYs par an (24). Cela fait de l'asthme l'une des pathologies chroniques les plus handicapantes de l'enfant. Le taux de létalité reste faible, de l'ordre de 0,02 % des hospitalisations (26).

Chez les patients ayant présenté des sifflements respiratoires avant 3 ans, 40 à 50 % siffleront toujours après 6 ans (11,27). Chez les adultes asthmatiques, l'âge moyen d'apparition des symptômes d'asthme est autour de 3 ans et 80 à 90 % d'entre eux ont des symptômes apparus avant 5 ans (28). L'asthme de l'enfant, persistant à l'âge adulte, pourrait prédisposer à la bronchopneumopathie chronique obstructive (29).

Le coût annuel de l'asthme en France, tous âges confondus, est de 1,5 milliards d'euros (l'essentiel en coûts directs : hospitalisation, thérapeutique et consultation) (12) et de 17,7 milliards d'euros en Europe (7). Les exacerbations de l'asthme semblent être le déterminant majeur du coût direct de l'asthme et leur prévention est donc essentielle du point de vue économique (30). Le coût indirect est dû à la perte de productivité liée à l'absentéisme d'une part et à la réduction des performances malgré la présence au travail d'autre part. Cette seconde cause semble être beaucoup plus importante du point de vue du fardeau économique que la première (30). Les enfants atteints d'asthme sont plus susceptibles d'avoir des besoins éducatifs particuliers et présentent des résultats scolaires inférieurs aux non asthmatiques. Ces données sont surtout liés à un absentéisme scolaire plus important (31). Une augmentation de 10 % d'un non contrôle de l'asthme (cf. thérapeutique) est responsable d'une augmentation de 18 % du fardeau économique et sanitaire de la maladie (32). Il n'a pas été retrouvé de chiffre sur les coûts de santé spécifiques à l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire.

L'asthme de l'enfant d'âge préscolaire est une maladie de plus en plus fréquente, handicapante, parfois grave (rarement mortelle) et présentant un coût en santé important.

#### **4. Le diagnostic clinique de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire est controversé**

La clinique de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire est encore controversée. Selon la Global Initiative for Asthma (GINA), son diagnostic est basé sur un faisceau d'arguments parmi lesquels : des sifflements respiratoires, une toux et/ou une dyspnée (manifestée par une limitation d'activité), des symptômes ou réveils nocturnes, la présence de facteurs de risque de développer un asthme et une réponse thérapeutique au traitement de contrôle. L'accent est mis sur la différence entre l'asthme et le *recurrent wheezing*, qui est défini comme une maladie récurrente avec sifflements respiratoires mais de cause infectieuse (6). En France, l'asthme du nourrisson ne concerne que les enfants de moins de 36 mois et est définie par tout épisode dyspnéique avec râles sibilants, qui s'est produit au moins 3 fois depuis la naissance, quels que soient l'âge de début, la cause déclenchante et l'existence ou non d'une atopie (10). La France étant le seul pays à utiliser la limite d'âge à 36 mois et l'âge de 6 ans étant un âge pivot dans l'asthme, la définition française ne sera pas utilisée ici. De plus, cette limite a été défini il y a plus de 30 ans (33). Enfin, la limite de 6 ans est liée à la possibilité ou non de réaliser une spirométrie et à l'évolution spontanément favorable de nombreux patients (6).

On peut résumer l'ensemble des définitions selon les recommandations (en langue anglaise) parues depuis 2010 sur l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire selon le tableau 1 suivant.

Institution	GINA Thoracic Society (6)	British Thoracic Society (8)	National Asthma Council Australia (9)	Japanese Society of Allergy (11)	iCAALL (27)	Canadian Thoracic Society (34)	National Heart Lung and Blood Institute (35)	Kaiser Permanente (36)	Asthma and Respiratory Foundation NZ (37)	Année de parution	Prévalence de citation
<b>Histoire familiale ou personnelle d'atopie</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	2018	<u>100%</u>
<b>Symptômes</b>											
Sifflements respiratoires	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	2017	<u>100%</u>
Toux	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	2015	<u>100%</u>
Essoufflement / dyspnée	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	2012	<u>100%</u>
Oppression thoracique	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	2012	<u>89%</u>
Obstruction bronchique						✓	✓	✓	✓	2012	33%
Hyperréactivité				✓		✓	✓	✓	✓	2012	33%
Expectorations						✓				2012	11%
<b>Sibilants confirmés par professionnel de santé</b>	✓	✓	✓		✓				✓	2015	<u>56%</u>
<b>Facteurs déclenchants</b>											
Symptômes nocturnes	✓	✓	✓		✓		✓	✓	✓	2012	<u>67%</u>
Activité	✓	✓	✓	✓	✓		✓		✓	2012	<u>67%</u>
Allergènes/irritants (dont tabac)			✓	✓	✓		✓	✓	✓	2012	<u>67%</u>
Rires/pleurs/stress	✓		✓	✓	✓		✓		✓	2012	<u>67%</u>
Infections virales	✓			✓	✓		✓	✓	✓	2012	<u>67%</u>
Changements météorologiques			✓	✓	✓		✓			2012	44%
<b>Notion de récurrence</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	2012	<u>100%</u>
<b>Notion de persistance</b>	✓					✓	✓	✓	✓	2012	<u>56%</u>
<b>Notion de faisceau d'arguments</b>	✓	✓	✓		✓	✓			✓	2012	<u>56%</u>
<b>Test thérapeutique aux CSI</b>	✓				✓		✓		✓	2012	44%
<b>Exclusion des diagnostics différentiels</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	2012	<u>89%</u>

Tableau 1 : Éléments cliniques participant au diagnostic d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire.

Ainsi, selon la recommandation choisie, la clinique varie (6,8,9,11,27,34–37). Plusieurs éléments se retrouvent systématiquement : la notion de récurrence des symptômes (c'est-à-dire la survenue de plusieurs épisodes étalés dans le temps), le *wheezing*, la toux, l'essoufflement et l'histoire personnelle et/ou familiale d'atopie.

Le terme de *wheezing* est central dans cette maladie mais n'est pas lui-même consensuel. Selon Brand et al. (38), le *wheezing* est un son continu et aigu provenant de la poitrine pendant l'expiration qui peut être diagnostiqué par l'auscultation d'un professionnel. S'il n'est rapporté que par les parents, l'efficacité d'un bronchodilatateur est alors nécessaire pour le confirmer. En France, le terme *wheezing* n'est pas utilisé, et pourrait se traduire par "sifflements respiratoires". Ce terme présente des limites d'interprétation comparables à *wheezing* car il peut s'appliquer aux sibilants ou au stridor (39). Les collègues des enseignants de pneumologie (39) et de séméiologie (40) traduisent *wheezing* par sibilants ou râles sibilants et proposent une définition proche de celle de Brand et al.. D'autres considèrent qu'il s'agit d'un sifflement continu lors de la respiration suggérant un rétrécissement ou une obstruction d'une partie des voies aériennes, sans présumer de la localisation de l'atteinte (41). Et pour GINA le symptôme retrouvé dans l'asthme est l'*expiratory wheezing* se définissant à l'auscultation par des *rhonchi*, sons similaires aux sibilants mais de tonalité plus grave (6).

Le terme de *wheezing* lorsqu'il est employé par les parents, ne correspond pas toujours aux définitions médicales (42). Ceci met en évidence la complexité et les biais engendrés par l'utilisation de questionnaires sur des signes cliniques auprès des parents.

Parallèlement, d'autres éléments sont majoritairement cités par différentes recommandations : l'oppression thoracique et l'exclusion des diagnostics différentiels (citées dans 89 % des recommandations), la recrudescence nocturne et le déclenchement des symptômes par l'activité, les allergènes/irritants, les infections virales et/ou les émotions (67 %), et enfin, la persistance des symptômes (c'est-à-dire en dehors des exacerbations), la confirmation des sibilants par un professionnel et la notion de faisceau d'argument (56 %). Les autres éléments ne sont majoritairement pas cités.

Il n'existe pas de diagnostic consensuel et, concernant les éléments majoritairement cités dans les recommandations, ils sont nombreux et parfois de définition controversée (*wheezing*).

L'application de ces définitions, notamment en soins primaires, est donc difficile. Pour les médecins généralistes, le diagnostic d'asthme est "*un grand flou artistique*" (43). Pour eux, il existe des "*asthme(s) mal diagnostiqué(s) et sous-évalué(s) sûrement*" et des "*diagnostics d'asthme un peu à tort*" (43). Le diagnostic d'asthme en soins primaire a cependant une spécificité de 99 % mais une sensibilité de 59 % (44).

## **5. Les phénotypes de l'asthme d'âge préscolaire**

Deux classifications de phénotypes ont été proposées. La première correspond au *transient early wheezing* (présence de sifflements respiratoires avant 3 ans puis disparition des symptômes), au *late onset wheezing* (pas de sifflement respiratoire avant 3 ans mais apparition secondaire) et au *persistent wheezing* (présence de sifflements respiratoires avant 3 ans et persistance après) (45). La seconde correspond à l'*episodic wheezing* (sifflements liés uniquement à des épisodes infectieux, sans symptôme intercurrent) et au *multiple-trigger wheezing* (sifflements en présence sur différents facteurs déclenchants dont les infections mais non-exclusivement) (38). Cependant, ces classifications sont peu utilisées dans les différentes recommandations et sont même rejetées par GINA (6) qui les considère déconnectées de la vie réelle et d'un intérêt clinique modéré.

## **6. Les nombreux diagnostics différentiels de l'asthme d'âge préscolaire compliquent son diagnostic**

L'asthme d'âge préscolaire présente de nombreux diagnostics différentiels qui sont résumés dans le tableau 2 suivant.

<i>Diagnostiques différentiels</i>	<i>Symptômes pouvant faire évoquer le diagnostic</i>
<b>Rétrécissement des voies respiratoires supérieures (laryngite, tumeur, ...)</b>	Stridor, dysphonie, ...
<b>Inhalation d'un corps étranger</b>	Symptômes respiratoires aigus lors de l'alimentation, ...
<b>Pneumopathie, tuberculose</b>	Notion de contact, signes radiographiques, ...
<b>Coqueluche</b>	Toux paroxystique "chant du coq", ...
<b>Dysplasie bronchopulmonaire</b>	Prématurité, oxygénothérapie prolongée, ...
<b>Malformation pulmonaire congénitale</b>	Symptômes néonataux, pneumopathies récurrentes, signes radiographiques, ...
<b>Bronchiectasie, fibrose kystique</b>	Toux chronique, retard staturopondéral, pneumopathie récurrente, ...
<b>Dyskinésie ciliaire primaire</b>	Détresse respiratoire néonatale, toux quotidienne, situs inversus, ...
<b>Reflux gastro-oesophagien pathologique</b>	Toux en décubitus, vomissements après l'alimentation, ...
<b>Oesophagite éosinophilique</b>	Dysphagie, toux durant l'alimentation, ...
<b>Trouble de déglutition</b>	Intolérance alimentaire, toux ou respiration bruyante après l'alimentation, ...
<b>Dysfonction immunitaire</b>	Infections récurrentes, persistantes, graves ou inhabituelles, ...
<b>Œdème pulmonaire (sur myocardite, péricardite ou cardiopathie)</b>	Souffle cardiaque, insuffisance cardiaque, cyanose, retard staturo-pondéral, ...
<b>Pathologie neurodégénérative</b>	Antécédents familiaux de maladie thoracique inhabituelle, ...
<b>Sarcoïdose</b>	Hémoptysie, symptômes systémiques, ...

Tableau 2 : Diagnostics différentiels de l'asthme (6,27,37,46).

Les nombreux diagnostics différentiels compliquent le diagnostic positif d'asthme d'âge préscolaire du fait de leur fréquence parfois importante. Pour certains médecins, la limite entre l'asthme et ses diagnostics différentiels est floue *"tant qu'il n'y a pas un terrain allergique on ne peut pas parler d'asthme mais de bronchite asthmatiforme, bronchiolite"* (43). Il est également difficile de faire la distinction entre de multiples épisodes de rhinopharyngite et la maladie asthmatique *"Soudain on se rend compte que les nombreux rhume pourrait être liés à une maladie asthmatique"* (47).

## **7. Les facteurs de risque ou de protection de l'asthme d'âge préscolaire et de ses exacerbations**

### **7.1. Les études sur les facteurs de risque ou de protection de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire**

Les facteurs de risque de développer un asthme de l'enfant d'âge préscolaire se regroupent en deux catégories. Les principaux facteurs intrinsèques au patient sont : la génétique, le sexe masculin, l'obésité, le faible poids de naissance et la prématurité, (6,30)... Et les principaux facteurs extrinsèques au patient sont : les allergies respiratoires et alimentaires, les polluants (tabac et la pollution intérieure et extérieure), le stress, un bas niveau socio-économique, les infections (notamment à rhinovirus et au virus respiratoire syncytial) et la consommation de paracétamol et l'alimentation (tant durant la grossesse qu'après) (6,30).

Les facteurs de risque d'exacerbations sont l'exposition aux polluants (tabac, pollution intérieure et extérieure), aux allergènes et aux infections et la survenue de difficultés psychosociales chez l'enfant ou dans sa famille. Il est aussi considéré qu'un asthme non contrôlé, qu'un antécédent d'exacerbation sévère dans l'année précédente et qu'une mauvaise adhésion au traitement de fond sont aussi des facteurs de risque d'exacerbation (6).

Ces facteurs sont parfois des facteurs de la maladie et de ses exacerbations du fait de la physiopathologie de l'asthme qui peut se représenter comme une "spirale d'aggravation".

Après une revue de la littérature, plusieurs études concernant les facteurs de risque ou de protection d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire (ou de ses différents phénotypes et/ou symptômes) ont été mises en évidence et résumées dans l'annexe 1.

Parmi les facteurs personnels, le sexe masculin est corrélé au *persistent wheezing* (OR = 2,78) (48).

Parmi les facteurs familiaux, une catégorie socio-économique moins favorable est associée à un diagnostic d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire (OR = 2,07) (49).

Parmi les facteurs liés au mode de vie, le tabagisme actif de la mère après la naissance est associé aux sifflements respiratoires récidivants (OR = 1,73) (50).

Parmi les facteurs alimentaires, l'allaitement maternel d'au moins 3 mois est négativement corrélé au *persistent wheezing* (OR = 0,61) (51).



Parmi les facteurs liés aux maladies de l'enfant, des sifflements respiratoires avant 3 ans liés à rhinovirus (OR = 9,80) ou à une co-infection rhinovirus-Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (OR = 10,0) sont associées au diagnostic médical d'asthme durant la 6<sup>ème</sup> année de vie (52).

Parmi les facteurs liés à la grossesse, le diabète gestationnel et la prééclampsie sont associés à l'utilisation de traitements anti-asthmiques (OR = 1,19, OR = 1,19) (53).

Parmi les facteurs liés à l'accouchement, la prématurité < 37 SA (OR = 1,52) et le poids de naissance inférieurs à 2500 g (OR = 1,52) sont corrélés à la prescription de médicaments anti-asthmiques avant l'âge de 12 ans (53)

## 7.2. Les limites de ces études

Les études qui ont permis d'obtenir ces résultats présentent plusieurs limites. D'abord, l'ensemble de ces études utilisent soit des questionnaires administrés aux parents pour le diagnostic de l'asthme (environ 90 % de ces études) (associés à un examen médical (48,54)), soit un registre de données (19,53,55). Plusieurs de ces études sont rétrospectives (19,53,55–57).

De plus, les critères de jugement principaux sont biaisés : certaines études utilisent les phénotypes de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire qui ne sont pas reconnus internationalement tel que le *persistent* ou le *recurrent wheezing* (48,51,58–60). De nombreuses études utilisent la survenue de *wheezing*, récurrent ou non, comme critère de jugement principal (54,61–73). Cela ne prend pas en compte les autres symptômes d'asthme et ne permet pas de faire la différence entre la maladie et ses exacerbations ni entre l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire et ses diagnostics différentiels. D'autres utilisent la prescription d'anti-asthmiques (53,55,74–76) qui peuvent être utilisés dans d'autres pathologies que l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire.

Enfin, ces études ne sont pas des études en soins primaires. Or, l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire est une pathologie ambulatoire en dehors des formes sévères.

Une étude en soins primaires, avec un diagnostic précis et établi par un médecin est utile.

## **8. Il n'y a pas d'examen complémentaire en routine pour le diagnostic d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire**

Les examens complémentaires ont un intérêt modéré pour le diagnostic de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire. Selon certaines recommandations (9,11,34–37), la spirométrie est nécessaire pour le diagnostic positif d'asthme mais n'est pas réalisable chez les enfants de moins de 6 ans (6,34,35). D'autres examens sont considérés utiles en cas de doute diagnostique, comme le dosage des éosinophiles dans les expectorations (34) ou la fraction expirée en monoxyde d'azote (FeNO) qui est réalisable dès 1 an (6). La radiographie de thorax sert à éliminer certains diagnostics différentiels (6) mais n'est recommandée en routine qu'en Australie (9). Les prick-tests peuvent être réalisés après 3 ans pour rechercher des allergies, notamment aux pneumallergènes (6).

Ainsi, le diagnostic positif d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire ne s'appuie sur aucun examen complémentaire comme chez le grand enfant ou l'adulte.

## **9. La thérapeutique**

### **9.1. Les principes du traitement**

Les objectifs du traitement de l'asthme sont multiples mais peuvent se résumer à l'obtention du contrôle de la maladie qui se traduit par une quasi absence de symptômes (8). Un traitement optimal permet de minimiser les risques à court et long terme de complications et de morbi-mortalité (34) :

- Diminuer le risque d'exacerbation, la consommation de traitement d'appoint, les passages aux urgences, les hospitalisations et les consultations non programmées (8,35).
- Maintenir une fonction et un développement pulmonaire normal avec une conservation de la qualité de vie (11,35). Le Volume Expiratoire Maximal en une seconde (VEMS) à 6 ans est, par exemple, diminué d'environ 10 % chez les patients ayant présenté des épisodes de respiration sifflante en âge préscolaire (46).
- Diminuer les pertes d'apprentissage liées d'une part à l'absentéisme scolaire (11) et d'autre part aux diminutions des performances, même sans absentéisme (30).
- Maintenir une activité physique normale (importante à cet âge pour le développement physique et social de l'enfant) (6).

Les recommandations britanniques considèrent que la morbidité liée à l'asthme est fortement corrélée à une mauvaise prise en charge du traitement préventif (8).

Sur le plan non-pharmacologique, il est recommandé de rechercher et d'évincer tous les facteurs déclenchants ou favorisant d'exacerbations (6,8,35,36). Par exemple, GINA recommande d'éviter l'exposition au tabac pendant la grossesse et la première année de vie, d'encourager la délivrance par voie basse, de favoriser l'allaitement maternel et d'éviter la consommation de paracétamol et d'antibiotique à large spectre durant la première année de vie (6).

Sur le plan pharmacologique, les recommandations s'accordent sur l'utilisation de broncho-dilatateurs de courte durée d'action (BDCA) en traitement d'appoint en cas de symptômes. L'utilisation d'un traitement de fond est à adapter au niveau de contrôle (cf. tableau 1) selon une démarche par pallier. Les corticostéroïdes inhalés (CSI) sont, pour la plupart des recommandations (6,27,34,36,37), le traitement de fond de référence, parfois associé à un antagoniste des leucotriènes (LTRA). Les broncho-dilatateurs de longue durée d'action ne sont quasiment jamais recommandés chez les patients d'âge préscolaire (6,9,27,36). D'autres thérapeutiques existent mais sont rarement proposées pour cette population, voire parfois contre-indiquées (6,8,9,11,34).

Les exacerbations peuvent survenir quel que soit le niveau de contrôle mais un bon contrôle limite ce risque (6).

Selon GINA, les indications pharmacologiques sont surtout basées sur un consensus d'expert du fait de niveau de preuve limité chez les enfants d'âge préscolaire. Dans la majorité des essais cliniques, le contrôle de l'asthme est obtenu chez une majorité de patients (30). Cependant, ces essais divergent quant à leur définition des symptômes et des exacerbations (6).

Il est recommandé, pour obtenir le traitement le plus efficace possible, d'acquiescer l'adhésion du patient et de sa famille au plan de soin. Ils doivent être éduqués, notamment à l'utilisation des dispositifs d'inhalation. Pour cela, le projet de soins doit être partagé entre le patient et le professionnel de santé (6,11).

Les effets secondaires du traitement de fond sont à prendre en compte dans le plan de soin (11,35). À faible dose, les CSI sont considérés comme sûrs, car ils ne semblent pas avoir d'effet secondaire grave (30). À dose plus élevée, ils peuvent avoir un effet de ralentissement de la croissance et des effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (30,35), il faut donc les surveiller. Il est à noter qu'un asthme mal contrôlé peut aussi avoir une incidence sur la croissance (35).

## 9.2. L'efficacité du traitement

Les traitements de fond de référence de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire sont les corticostéroïdes inhalés et les antagonistes des leucotriènes. Cependant, les preuves quant à leur efficacité divergent (77,78) et des études complémentaires sont nécessaires (78). L'efficacité des CSI semble supérieure à celle des LTRA (79).

Les corticostéroïdes inhalés diminuent significativement les symptômes diurnes et nocturnes (80), le risque d'exacerbation (environ inférieur à 30 %) (81–83) et notamment les exacerbations nécessitant l'utilisation de corticostéroïde par voie générale (*Number Needed to Treat* ou NNT = 9) (80,82,84). Ils permettent aussi de diminuer significativement la consommation de traitement d'appoint (81,84) et augmentent le nombre de jours sans symptômes (+ 20 jours/an) (84). Ils permettent, de plus, une amélioration significative de la fonction respiratoire (80,83).

Les LTRA diminuent significativement la consommation de corticostéroïdes par voie générale, la consommation de traitement d'appoint et les symptômes diurnes et nocturnes (85,86). Ils permettent une augmentation du nombre de jours sans symptômes (86) ainsi que l'activité physique du patient (85). Enfin, ils réduisent les jours d'absence de la crèche mais aussi les jours "enfant-malade" des parents (87).

L'efficacité des traitements de fond sur l'évolution à long terme, notamment sur l'évolution de la fonction pulmonaire, n'est pas certaine. Ainsi Bisgaard et Bønnelykke (28) considèrent qu'ils stoppent l'évolution de la maladie alors qu'Anselmo (88) considère qu'aucune preuve n'existe en ce sens.

L'introduction d'un traitement précoce peut permettre de limiter les impacts de la maladie sur la qualité de vie du patient. Mais pour cela, il est nécessaire d'obtenir un diagnostic précoce. L'identification de patient à risque d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire pourrait répondre, en partie, à cette problématique.

## **10. Justification de l'étude**

### **10.1. L'asthme de l'enfant d'âge préscolaire est sous diagnostiqué et sous-traité malgré sa gravité**

Bien que l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire soit fréquent et parfois grave, il est mal diagnostiqué et mal traité. En soins primaires, il peut y avoir jusqu'à 54 % de sous-diagnostic et jusqu'à 34 % de sur-diagnostic (89). Cela s'explique par plusieurs aspects.

La physiopathologie est encore mal connue et n'est pas complètement équivalente à celle de l'asthme de l'enfant d'âge scolaire ou de l'adulte (15,16).

L'asthme est une maladie dont le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques qui ne sont pas toujours faciles à déceler à l'examen et qui s'appuient essentiellement sur les éléments rapportés par les parents (6,90). Il n'y a pas de définition consensuelle de la maladie (90).

Compte-tenu des nombreux diagnostics différentiels, en particulier pour les épisodes de sifflements ou de toux liés aux infections, il est difficile de faire la différence entre des épisodes aigus isolés et une pathologie respiratoire chronique avec exacerbations (6). La toux ou les sifflements respiratoires sont des symptômes très fréquents chez les enfants de cette tranche d'âge même en dehors d'un asthme (6,90).

Alors que la majorité des diagnostics d'asthme sont réalisés en soins primaires, le médecin ne peut pas s'appuyer sur des examens paracliniques de confirmation car il n'en existe aucun qui soit accessible en ville chez l'enfant d'âge préscolaire (78,90).

Malgré ces difficultés, obtenir un diagnostic précoce est nécessaire. La perte en capacité pulmonaire est d'autant plus importante que l'atteinte des voies aériennes est précoce (avant 3 à 5 ans) (45). L'asthme peut donc être plus handicapant s'il débute précocement (27,41). Selon l'étude *ALSPAC birth cohort*, tous les phénotypes avec des sifflements respiratoires chez l'enfant d'âge préscolaire sont associés à une fonction respiratoire altérée à l'âge scolaire (28). Et l'étude *Manchester Asthma and Allergy Study* a retrouvé une association entre la réduction de la fonction respiratoire et le *persistent wheezing* et le *transient early wheezing* (28).

Le diagnostic positif et l'introduction d'un traitement le plus précocement possible semblent donc utiles pour limiter une gravité future (11,28,41).

## **10.2.Intérêt et objectif de l'étude**

L'ambition de notre étude est d'aider les praticiens de soins primaires à identifier des patients à risque élevé d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire. L'identification de ces patients permettra aux praticiens d'être plus sensibilisés aux différents symptômes, à leurs récurrences et à leurs impacts. Elle permettra un diagnostic clinique avec une meilleure spécificité et sensibilité et permettra une meilleure prise en charge.

Une approche fondée sur la probabilité diagnostique est nécessaire pour améliorer l'identification des patients à risque (6). Cependant, un approfondissement des preuves est nécessaire, car celles sur lesquelles sont fondées les recommandations actuelles sont limitées (29,90). L'asthme de l'enfant d'âge préscolaire est une maladie essentiellement ambulatoire car seuls 11 % des enfants siffleurs consulteraient aux urgences et seulement 6,4 % sont hospitalisés (91).

Cette étude se situe dans ce contexte d'approfondissement des preuves sur une maladie de soins primaires. Il s'agit d'identifier ou de confirmer des facteurs de risque ou de protection de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire. Dans ce contexte, une cohorte sera construite, avec un suivi régulier, un diagnostic médical et une puissance suffisante. La cohorte permettra d'établir un profil de patient type, facilement identifiable en pratique courante et de diminuer les difficultés inhérentes au diagnostic de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire.

L'objectif principal est de mesurer les facteurs de risque et de protection personnels, familiaux et environnementaux de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire à 60 mois de l'inclusion.

# **PROTOCOLE D'ÉTUDE**

**Les encadrés présents dans cette partie constituent une discussion, une argumentation et/ou une justification du paragraphe qui le précède.**

## **1. Objectifs de l'étude**

### **1.1. Objectif principal**

L'objectif principal est de mesurer les facteurs de risque et de protection personnels, familiaux et environnementaux de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire à 60 mois de l'inclusion.

### **1.2. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires sont de :

- Évaluer la validité du diagnostic d'asthme proposé par les médecins investigateurs par un collège d'experts se basant sur la définition de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire de GINA (6).

Les médecins investigateurs vont retenir ou non le diagnostic d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire, indépendamment des données recueillies par l'étude. En fin d'investigation, les dossiers seront étudiés par un collège de pairs, à l'aveugle du diagnostic du médecin investigateur. Ce collège, en se basant sur la définition de GINA, posera ou non un diagnostic d'asthme (6). Les diagnostics seront comparés pour évaluer les différences entre les approches. L'intérêt est d'évaluer de potentiels biais d'information liés à un sur ou sous-diagnostic de la pathologie. La définition de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire de GINA a été choisi car il s'agit d'une définition réalisée par un organisme international, utilisée comme référence dans plusieurs pays, dont la France (92). Une étude qualitative pourra être intégrée secondairement pour mieux comprendre ces potentiels biais.



- Évaluer la validité de la définition française de l'asthme du nourrisson par un collège d'experts.

Les patients seront considérés atteints ou non d'asthme du nourrisson, selon la définition française (10). Pour cela, les épisodes dyspnéiques avec râles sibilants de la naissance jusqu'à l'âge de 36 mois, seront rapportés par les médecins investigateurs. Les diagnostics seront comparés aux diagnostics du collège d'expert qui utilisera la définition de GINA (6) en se basant sur le dossier, à 36 mois, de chaque patient. L'objectif est d'évaluer la valeur diagnostique de la définition française et ses conséquences en termes de sur ou sous diagnostic. Les diagnostics de la définition française seront aussi comparés aux diagnostics réalisés par les médecins investigateurs pour évaluer l'impact de cette définition dans leurs diagnostics.

- Décrire la sévérité et le niveau de contrôle de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire chez les patients atteints ainsi que leur évolution dans le temps.

Il s'agit de mesurer le nombre, l'intensité et la durée des exacerbations, la présence de symptômes intercurrents diurnes ou nocturnes et la consommation des traitements pour connaître le niveau de contrôle de l'asthme (cf. tableau 3) et la sévérité (cf. tableau 4).

Le contrôle de l'asthme se définit par un asthme "bien contrôlé", un asthme "partiellement contrôlé" ou un asthme "mal contrôlé" en se basant sur le tableau suivant.

Au cours des 4 semaines précédentes, le patient a-t-il :	Réponse	Bien contrôlé	Partiellement contrôlé	Mal contrôlé
Présenté des symptômes diurnes plus de 2 fois par semaine ?	Oui	Aucun		
Été réveillé la nuit par son asthme ?	/	des	1 à 2 items	3 à 4 items
Eu besoin d'un traitement aigu plus de 2 fois par semaine ?	Non	items		
Présenté une limitation de son activité due à l'asthme ?				

Tableau 3 : Contrôle de l'asthme selon GINA (92).

La sévérité de l'asthme se définit selon le palier de traitement du patient (cf. tableau 4) (6). Les patients sous traitement de palier 1 ou palier 2 seront considérés comme ayant un asthme léger. Les patients sous traitement de palier 3 seront considérés comme ayant un asthme modéré et les patients sous traitement de palier 4 seront considérés comme ayant un asthme modéré à sévère.

	<b>Pallier 1</b>	<b>Pallier 2</b>	<b>Pallier 3</b>	<b>Pallier 4</b>
<b>Choix du traitement de contrôle préféré</b>		CSI à faible dose	"Double dose" de CSI à faible dose	Traitement de contrôle en continu et adresser à un spécialiste
<i>Autres options de traitement de contrôle</i>		LTRA CSI intermittent	CSI à faible dose + LTRA	Ajouter LTRA Augmenter la fréquence des CSI Ajouter des CSI intermittent
<b>Traitement</b>	BDCA à la demande			

CSI : CorticoStéroïdes Inhalés ; LTRA : LeucoTriènes Receptor Antagonist ;  
BDCA : Broncho-Dilatateurs de Courte durée d'Action

Tableau 4 : Paliers thérapeutiques du traitement de l'asthme (6).

L'évolution du contrôle et de la sévérité de l'asthme seront analysées sur les 60 mois de suivi et en fonction de la saisonnalité.

- Décrire, pour l'ensemble des patients de la cohorte, la consommation de soins et de biens médicaux et la comparer entre les patients atteints d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire et les non atteints.

D'une part, le nombre de consultations en médecine générale, le nombre de consultations pour d'autres spécialités et le nombre d'hospitalisations du patient seront mesurés. Les parcours de soins seront comparés entre les patients atteints d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire et les patients non atteints.

D'une part, le nombre de consultations en médecine générale, le nombre de consultations pour d'autres spécialités et le nombre d'hospitalisations du patient seront mesurés. Les parcours de soins seront comparés entre les patients atteints d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire et les patients non atteints.

D'autre part, la consommation médicamenteuse (non spécifique à l'asthme), de dispositifs médicaux, d'actes paramédicaux (kinésithérapie, soins infirmiers) et d'examens complémentaires (biologiques, radiologiques) sera mesurée. Ces consommations seront comparées entre les patients atteints d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire et les patients non atteints.

Les données seront recueillies via un chainage avec le Système National de Données de Santé (SNDS). Son utilisation permet de recueillir les données de remboursements de l'Assurance Maladie, les données des hôpitaux, les causes de décès et les données relatives au handicap. L'utilisation du SNDS se justifie car il permet de limiter les informations recueillies par les médecins investigateurs, les Attachés de Recherche Clinique (ARC) (il a pour rôle de mettre en place et de suivre les études cliniques et de garantir la qualité des données recueillies) et les parents. Il permet aussi d'obtenir des données objectives sur les prescriptions médicamenteuses et limite les biais de mémorisation.

L'intérêt est d'analyser si la maladie influence ou non la consommation de soins. Cela permet aussi de mesurer le coût direct de la maladie.

- Décrire la consommation médicamenteuse rapportée des patients atteints d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire.

Il s'agit de mesurer la consommation médicamenteuse des patients atteints d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire. Seuls les médicaments en lien avec l'asthme et en ambulatoire seront étudiés (BDCA, BDLA, LTRA et CSI (en pulvérisateur et aérosols) et corticostéroïdes systémiques).

Les données seront recueillies par auto-questionnaires des parents via une application pour téléphone multifonction. Elles seront comparées aux données issues du SNDS.

L'intérêt de décrire la consommation rapportée de traitement anti-asthmatique est de savoir ce que les patients déclarent consommer en termes de traitement et de le comparer à ce qu'il leur est prescrit. Cela permettra de voir le niveau d'adhésion et d'observance au traitement.

- Déterminer la prévalence de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire à chaque âge dans la population générale de l'étude et chez les patients atteints de bronchiolite.

Il s'agit de confirmer la prévalence de la maladie, tant chez les patients atteints de bronchiolite qu'en population générale.

Elle sera calculée en fonction du diagnostic ou non d'asthme qui sera recueilli tous les ans auprès des médecins investigateurs.

Les patients seront inclus lors d'une consultation pour bronchiolite aiguë (cf. critères d'inclusion). Afin de déterminer la fréquence de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire en population générale, pour chaque patient inclus, un enfant n'ayant jamais eu de bronchiolite sera inclus dans l'étude. Cela permettra aussi de déterminer le risque relatif de la bronchiolite pour l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire.

## **2. Plan expérimental**

Il s'agit d'une étude observationnelle longitudinale prospective type cohorte réalisée en soins primaires en France métropolitaine avec une durée de suivi de 60 mois.

## **3. Population étudiée**

Deux populations différentes seront incluses dans cette étude. Deux groupes seront constitués. Le premier sera constitué de patients atteints de bronchiolite. Le second sera constitué de patients témoins, non atteints de bronchiolite. Cette construction en deux groupes permettra d'augmenter la puissance de l'étude en augmentant la fréquence de l'asthme du nourrisson tout en permettant une représentativité en population générale.

## 3.1. Patients atteints de bronchiolite

### 3.1.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus doivent présenter l'ensemble des critères suivants :

- Consultation spontanée chez l'un des médecins généralistes libéraux participant à l'étude.
- Le ou l'un des diagnostics finaux retenus doit être une bronchiolite.
- 1<sup>er</sup> épisode de bronchiolite retenu pour le patient.
- 1<sup>ère</sup> consultation pour cette bronchiolite.
- Enfants de moins de 12 mois.
- Consultation durant la période d'inclusion.
- Patients inclus dans la structure de soins où il est suivi habituellement.
- Consentement du représentant légal.

Bronchiolite : ce critère d'inclusion a été choisi car la fréquence de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire est plus élevée chez les patients atteints de bronchiolite. Elle est, dans cette population, de 30 à 40 % (19,45,52,93–97) contre 11 % en population générale (21). La fréquence des bronchiolites chez les patients considérés asthmatiques en préscolaire est importante, environ 30 à 40 % (19,45,52,93,96,98–100). En utilisant la bronchiolite comme critère d'inclusion dans l'étude, cela nous permet d'augmenter la fréquence de l'asthme dans la cohorte par rapport à une cohorte en population générale. La limite à la représentativité en population générale de ce point est compensée par l'inclusion de patients non atteints de bronchiolite

En France, le terme de bronchiolite aiguë englobe l'ensemble des bronchopathies obstructives d'origine virale, le plus souvent liées au VRS. Elles surviennent en période épidémique chez les nourrissons de 1 mois à 2 ans (101). Cependant, les définitions retrouvées dans la littérature varient significativement concernant l'âge, la symptomatologie spécifique, le virus en cause et les antécédents et les comorbidités de l'enfant atteint (102). L'ensemble des recommandations en langue anglaise parues depuis 2010 sont retrouvées dans le tableau 5 qui suit (103–109). Les recommandations françaises sont exclues car parues en 2000 (101).

Institution	PREDICT (103) 2016	Canadian Thoracic Society (104) 2014	Finnish Pediatric Association (105) 2016	Inter-society Consensus (106) 2014	South African Thoracic Society (107) 2010	NICE Academy of Pediatrics (108) 2015	American Academy of Pediatrics (109) 2014	Prévalence de citation
Année de parution	2016	2014	2016	2014	2010	2015	2014	
Tachypnée	✓	✓		✓	✓	✓	✓	<u>86%</u>
Crépitants	✓	✓	✓	✓		✓	✓	<u>86%</u>
Sibilants	✓	✓		✓	✓	✓	✓	<u>86%</u>
Infection ORL initiale	✓	✓		✓	✓	✓	✓	<u>86%</u>
Age (< 12 mois)	✓	✓	✓	✓				57%
Toux	✓	✓				✓	✓	57%
Période épidémique	✓		✓	✓				43%
1 <sup>er</sup> épisode de détresse respiratoire		✓	✓	✓				43%
Entonnoir xyphoïdien	✓	✓		✓				43%
Battements des ailes du nez		✓		✓			✓	43%
Muscle accessoires				✓			✓	29%
Notion de contagé		✓		✓				29%
Apnée							✓	14%
Désaturation				✓				14%
Fièvre				✓				14%
Cyanose				✓				14%
Geignement expiratoire							✓	14%
Balance thoraco-abdominale							✓	14%

PREDICT : Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative ; NICE : National Institute for Health and Care Excellence ; ORL : OtoRhinoLaryngée

Tableau 5 : Éléments cliniques participant diagnostic de bronchiolite parues depuis 2010.

Comme pour l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire, la clinique de la bronchiolite n'est pas consensuelle. Cependant, certains symptômes sont cités à la quasi-unanimité : l'infection ORL initiale, la tachypnée, les crépitants ou les sibilants à l'auscultation, cités dans 86 % des recommandations. D'autres sont majoritairement cités comme l'âge de moins de 12 mois et la toux, dans 57 % des cas. Et d'autres sont peu cités comme, par exemple, la survenue en période épidémique et la notion de 1<sup>er</sup> épisode de détresse respiratoire de l'enfant (43 %) ou

la notion de fièvre (cités dans 14 % des recommandations). On peut tirer de ce tableau une définition possible de la bronchiolite : infection d'origine virale, touchant essentiellement les enfants de moins de 12 mois, de diagnostic clinique, débutant typiquement par une infection des voies respiratoires hautes suivi des symptômes suivants : toux, tachypnée et présence de sibilants et/ou de crépitations diffus à l'auscultation. Elle survient essentiellement en période épidémique et peut présenter différents niveaux de gravité. Il s'agit donc de la définition retenue pour l'inclusion dans cette étude.

1<sup>ère</sup> consultation : ce critère a été choisi car il permettra d'obtenir la virologie initiale de la bronchiolite et d'estimer la gravité initiale de la bronchiolite comme facteur de risque. De plus, s'il s'agissait d'une 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> consultation pour une bronchiolite, il ne pourrait pas être exclu qu'il s'agisse en fait d'un 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> épisode.

Age d'inclusion : la limite d'inclusion à 12 mois se justifie par plusieurs raisons. Une majorité des recommandations sur la bronchiolite proposent cette limite d'âge (103–106) et certaines considèrent qu'il doit s'agir du 1<sup>er</sup> épisode de détresse respiratoire (104–106). Dans deux études, environ 85 % patients diagnostiqués pour une bronchiolite avaient moins de 1 an (5,110). L'inclusion de patients plus âgés pourrait faire omettre des épisodes antérieurs de dyspnée ou de sifflements respiratoires et entraîner un biais d'information pour le diagnostic de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire. C'est dans cette optique que le patient doit être diagnostiqué pour son 1<sup>er</sup> épisode. Enfin, une inclusion précoce permet de réduire le risque de biais d'information sur les informations pré ou péri-natales.

Période d'inclusion : l'épidémiologie virale évolue au long de l'année, avec des prédominances épidémiologiques pour VRS, human MétaPneumo Virus ou adénovirus et une répartition annuelle des bronchiolites à rhinovirus (111). Il est nécessaire que l'inclusion se déroule sur 12 mois, afin de voir l'effet des différents diagnostics virologiques sur l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire.

Patients suivis dans la structure : des patients "de passage" dans le cabinet inclus dans l'étude pourraient augmenter fortement le risque de perdus de vue et de biais d'information. Ce critère permet d'obtenir plus aisément un suivi au long cours du patient.



### 3.1.2. Critères d'exclusion

Les patients inclus ne doivent présenter aucun des critères suivants :

- Patients atteints d'une maladie chronique respiratoire, cardiovasculaire, neurologique ou immunitaire.
- Représentant légal absent.
- Echec ou refus par le représentant légal du prélèvement virologique.
- Refus ou impossibilité de l'utilisation de l'application de recueil des données (pas de téléphone multifonction, application non accessible, etc.).
- Représentants légaux ne parlant, ni ne comprenant le français.

Maladies chroniques : certaines maladies chroniques sont des diagnostics différentiels de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire et sont exclues de l'étude pour risque de biais d'information et de confusion. Il s'agit : de maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque sur cardiopathies congénitales, malformations vasculaires thoraciques, etc.), de maladies respiratoires basses chroniques (bronchiectasie, mucoviscidose, dysplasie bronchopulmonaire, tumeurs thoraciques, dyskinésie ciliaire primitive, trachéobronchomalacie, etc.), de maladies respiratoires hautes chroniques (laryngomalacie, sténose trachéale, anneau vasculaire, tumeur ORL, etc.), de maladies neurologiques dégénératives ou de déficits immunitaires (6,8).

Impossibilité d'utilisation de l'application : pour le bon déroulement de l'étude, il est nécessaire que les parents de l'enfant inclus puissent utiliser une application pour téléphone multifonction car elle sera utilisée tout au long du suivi pour le recueil de données. Une impossibilité entrainera un biais d'information important. Ce critère d'exclusion entrainera peu de biais de sélection puisqu'environ 87 % des 25 – 55 ans en France utilisent un téléphone multifonction (112).



## 3.2. Patients témoins, non atteints de bronchiolite

### 3.2.1. Critères d'inclusion

Pour chaque patient atteint de bronchiolite inclus, chaque médecin devra inclure un nouveau patient non atteint.

Ils doivent présenter l'ensemble des critères suivants :

- Consultation spontanée chez l'un des médecins généralistes libéraux participant à l'étude.
- Le ou l'un des diagnostics finaux retenus ne doit pas être une bronchiolite ou un asthme.
- Aucun antécédent de bronchiolite.
- Enfants de moins de 12 mois.
- Consultation durant la période d'inclusion.
- Patients suivis dans la structure de soins incluant l'enfant.
- Consentement du représentant légal.

Cette population est recrutée pour permettre une représentativité en population générale. Elle aide à la réalisation de l'objectif principal. Car elle permet d'évaluer la bronchiolite comme facteur de risque et le nombre d'infection respiratoire avant 12 mois. Elle permet aussi de réaliser un objectif secondaire, celui de déterminer la fréquence de l'asthme en population générale.

Lors du suivi, la survenue d'une bronchiolite après l'inclusion sera recherchée jusqu'au 12<sup>ème</sup> mois de l'enfant. S'il est atteint, le patient sera considéré comme faisant partie de la population de patients atteints de bronchiolite pour les calculs statistiques. Si l'un des témoins est atteint d'une bronchiolite après son 12<sup>ème</sup> mois, il ne sera pas transféré dans le groupe malade. Dans ce cas, il ne respecterait pas les critères d'inclusion. De plus, il y aurait un risque de biais avec des patients ayant déjà subis plusieurs épisodes.

### 3.2.2. Critères d'exclusion

Ils ne doivent présenter aucun des critères suivants :

- Patients atteints d'une pathologie chronique respiratoire, cardiovasculaire, neurologique ou immunitaire.
- Représentant légal absent.
- Echec ou refus par le représentant légal du prélèvement virologique.
- Refus ou impossibilité de l'utilisation de l'application de recueil des données (pas de de téléphone multifonction, application non accessible, etc.).
- Représentants légaux ne parlant, ni ne comprenant le français.

### 3.3. Lieu de recrutement

Le recrutement des patients se fera dans des cabinets libéraux de médecins généralistes volontaires en France métropolitaine.

L'asthme est une maladie ambulatoire. Seulement 2,6 % des patients atteints de bronchiolite sont adressés aux urgences par les médecins les ayant pris en charge (5). Une étude en soins primaires est plus représentative de la population générale.

## 4. Facteurs de risque ou de protection étudiés

Les facteurs de risque/de protection de l'enfant d'âge préscolaire étudiés sont listés et définis ci-après.

### 4.1. Facteurs personnels

- Genre

Ce facteur est défini par le genre de l'enfant. Le groupe de référence sera le groupe féminin.

- Prise de poids durant les 6 premiers mois de vie

Ce facteur est défini par prise de poids entre la naissance et l'âge de 6 mois. Les groupes seront comparés par rapport à leur vitesse de prise de poids, le groupe de référence sera le groupe médian.

- Maladie allergique associée de l'enfant

Ce facteur est défini par l'une des maladies suivantes : dermatite atopique ou eczéma, rhinite allergique, allergie aux protéines de lait de vache, allergie médicamenteuse objectivée par des tests allergologiques, allergie à un pneumallergène ou un trophallergène objectivée par des tests allergologiques. Le groupe de référence sera celui sans maladies allergiques.

- Âge gestationnel

Ce facteur est défini par les réponses inscrites dans le carnet de santé de l'enfant, page 8, partie "accouchement", sous-partie "âge gestationnel" en semaine d'aménorrhée (SA). Le groupe de référence sera celui des enfants nés à terme, soit  $\geq 37$  SA et sera comparé aux groupes 32 à 36 SA, 27 à 32 SA et 22 à 27 SA.

- Poids de naissance

Ce facteur est défini par les réponses inscrites dans le carnet de santé de l'enfant, page 8, partie "examen de l'enfant à la naissance". Le groupe de référence sera des poids [3000;3500[ g car le poids moyen à la naissance en 2007 est de 3270 g (113) et sera comparé aux groupes  $< 2000$  g, 2000 à 2500 g, 2500 à 3000 g, 3500 à 4000 g, 4000 à 4500 g et  $\geq 4500$  g. Une autre analyse sera réalisée pour évaluer le poids de naissance en fonction du terme.

- APGAR à la naissance

Ce facteur est défini par les réponses inscrites dans le carnet de santé de l'enfant, page 8, partie "examen de l'enfant à la naissance". Le groupe de référence sera celui avec "APGAR à 5 minutes" = 10 et sera comparé au groupe "APGAR à 5 min"  $< 10$ .

## **4.2. Facteurs familiaux**

- Présence d'une fratrie plus âgée

Ce facteur est défini par la présence d'une fratrie plus âgée ainsi que le nombre de frères/sœurs plus âgées que le patient inclus. Le groupe de référence sera celui avec une absence de fratrie. Une analyse en sous-groupe sera réalisée pour étudier la relation dose-effet de chaque frère/sœur supplémentaire.

- Catégorie socio-professionnelle des parents

Ce facteur est défini par la catégorisation de chaque parent dans l'une des catégories socio-professionnelles telles que définies par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (114).

- Agriculteurs exploitants
- Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
- Cadres et professions intellectuelles supérieures
- Professions intermédiaires
- Employés
- Ouvriers
- Retraités
- Autres personnes sans activité professionnelle

Le groupe de référence sera le groupe représenté par la catégorie la plus fréquente. Il s'agit, en France en 2018, celle des employés, qui représente 27,2 % de la population (115).

- Antécédent familial d'asthme

Ce facteur est défini par la présence d'un diagnostic médical asthme chez le père, la mère ou l'un des frères et sœurs. Le groupe de référence sera celui sans antécédent. Une analyse en sous-groupe sera réalisée pour chaque type de personne affectée (asthme chez la mère, chez le père et chez un frère ou une sœur).

- Antécédent familial de maladie allergique (hors asthme)

Ce facteur est défini par la présence d'une maladie allergique chez le père, la mère ou l'un des frères et sœurs. Les maladies recherchées sont : la dermatite atopique ou eczéma, la rhinite allergique, les allergies alimentaires, médicamenteuses ou respiratoires objectivées par des tests allergologiques. Le groupe de référence sera celui sans antécédent. Une analyse en sous-groupe sera réalisée pour chaque maladie et chaque type de personne atteintes.

### **4.3. Facteurs environnementaux**

#### **4.3.1. Facteurs liés au mode de vie**

- Tabagisme passif de l'enfant.

Ce facteur est défini par la présence d'un tabagisme actif à l'intérieur du domicile et sur le lieu de garde principal, quel que soit la personne fumeuse et en présence de l'enfant ou non. Les données seront fournies par interrogatoire des parents par un ARC. Le groupe de référence sera celui sans tabagisme passif. Une analyse en sous-groupe sera réalisée. En fonction du lieu du tabagisme passif, domicile ou lieu de garde. Et de l'intensité du tabagisme passif mesurée en fonction du nombre de cigarette par jour et du nombre de jours d'exposition par semaine.

- Animal au domicile

Ce facteur est défini par la présence à l'intérieur du domicile d'un animal, quel qu'il soit. Le groupe de référence sera celui sans animal. Une analyse en sous-groupe sera réalisée pour chaque espèce animale.

- Tapis dans la chambre

Ce facteur est défini par la présence d'un tapis dans la chambre où dort l'enfant rapportée par les parents. Le groupe de référence sera celui sans tapis dans la chambre.

- Travaux de rénovation au domicile

Ce facteur est défini par des travaux de rénovation réalisés au domicile (changement peinture, papiers peints ou encore construction d'une extension, etc.) après la naissance de l'enfant, rapporté par les parents. Le groupe de référence sera celui sans travaux de rénovation.

- Moisissure dans la chambre de l'enfant

Ce facteur est défini par la présence de moisissure sur les murs de la chambre de l'enfant rapportée par les parents. Le groupe de référence sera celui sans moisissure.

- Mode de couchage

Ce facteur est défini par le mode de couchage principal rapporté par les parents lors des premiers mois de vie. Il sera déterminé en fonction du type de lit (lit individuel, lit partagé avec les parents, lit partagé avec un frère ou une sœur) et de la pièce (chambre individuelle, chambre des parents, chambre partagée avec un frère ou une sœur). Le groupe de référence sera le groupe "lit individuel et chambre des parents". Compte-tenu du probable changement de mode de couchage durant la 1<sup>ère</sup> année de vie, une analyse en sous-groupe sera réalisée en fonction de la durée d'exposition.

- Mode de garde

Ce facteur est défini par le mode de garde principal rapporté par les parents (assistante maternelle, crèche, maison d'assistante maternelle, gardé par l'un des parents, autre). Le groupe de référence sera le groupe "gardé par l'un de ses parents".

- Humidité

Ce facteur est défini par le taux d'humidité annuel moyen retrouvé en fonction du code postal du domicile de l'enfant. Le groupe de référence sera celui avec le taux d'humidité médian.

#### **4.3.2. Facteurs alimentaires**

- Allaitement

Ce facteur est défini par un allaitement maternel rapporté par les parents ainsi que sa durée et son caractère exclusif ou non. Le groupe de référence sera le groupe "lait artificiel exclusif". L'analyse sera réalisée en fonction de la durée de l'allaitement et de son caractère exclusif ou mixte.

- Âge de début de diversification

Ce facteur est défini par l'âge de début de diversification rapporté par les parents. Le groupe de référence sera le groupe où la diversification sera intervenue à 4 mois. Il sera comparé au groupe 5 mois et 6 mois.

- Consommation de lait entier

Ce facteur est défini par une consommation de lait entier par l'enfant rapporté par les parents. Le groupe de référence sera le groupe n'en consommant pas et sera comparé au groupe en consommant rarement (< 1 fois par mois), mensuellement ( $\geq 1$  fois par mois), hebdomadairement ( $\geq 1$  fois par semaine), quotidiennement ( $\geq 1$  fois par jour).

- Consommation de beurre

Ce facteur est défini par une consommation de beurre par l'enfant rapporté par les parents. Le groupe de référence sera le groupe n'en consommant pas et sera comparé au groupe en consommant rarement (< 1 fois par mois), mensuellement ( $\geq 1$  fois par mois), hebdomadairement ( $\geq 1$  fois par semaine), quotidiennement ( $\geq 1$  fois par jour).

- Consommation de pain complet

Ce facteur est défini par une consommation de pain complet par l'enfant rapporté par les parents. Le groupe de référence sera le groupe n'en consommant pas et sera comparé au groupe en consommant rarement (< 1 fois par mois), mensuellement ( $\geq 1$  fois par mois), hebdomadairement ( $\geq 1$  fois par semaine), quotidiennement ( $\geq 1$  fois par jour).

#### **4.3.3. Facteurs liés aux maladies de l'enfant**

- 1<sup>ère</sup> infection avant l'âge de 6 mois

Ce facteur est défini par la présence d'un 1<sup>er</sup> épisode infectieux avant l'âge de 6 mois. Le groupe de référence sera le groupe sans pathologie infectieuse. Une analyse en sous-groupe sera réalisée en fonction de l'infection.

- Nombre d'épisodes d'infections respiratoires avant l'âge de 12 mois

Ce facteur est défini par le nombre cumulé d'épisodes des pathologies suivantes : rhinopharyngite, rhinosinusite, angine, otite congestive, otite séro-muqueuse, otite moyenne aiguë, pneumopathie, bronchiolite, bronchoalvéolite, bronchite, coqueluche. Le groupe de référence sera le groupe n'ayant présenté aucune infection.

- Virologie de la 1<sup>ère</sup> bronchiolite

Ce facteur est défini par le résultat de la virologie réalisée par le médecin investigateur. Le groupe de référence sera le groupe VRS. Cette analyse ne sera réalisée que chez les patients recrutés lors de leur épisode de bronchiolite.

- Gravité de la 1<sup>ère</sup> bronchiolite

Ce facteur est défini par une catégorisation en "sans gravité", "gravité modérée" ou "bronchiolite sévère" réalisée par le médecin traitant et basé le score de Wang, qui mesure la fréquence respiratoire, le sifflement respiratoire, le tirage et l'état général du patient (116). Le groupe de référence sera le groupe " sans gravité ". Cette analyse ne sera réalisée que chez les patients recrutés lors de leur épisode de bronchiolite.

- Prescription d'antibiotique

Ce facteur est défini par le nombre de boîte d'antibiotique remboursées au patient durant la 1<sup>ère</sup> année de vie. Le groupe de référence sera le groupe qui n'a pas reçu de remboursement pour des antibiotiques. Une analyse en sous-groupe sera réalisée pour chaque classe d'antibiotique.

- Consommation de paracétamol

Ce facteur est défini par une consommation de paracétamol rapporté pendant la 1<sup>ère</sup> année de vie. Le groupe de référence sera celui qui n'a pas consommé de paracétamol. Une analyse en sous-groupe sera réalisée en fonction de la fréquence de consommation ( $\leq 1$  prise par an,  $< 3$  prises par an,  $< 6$  prises par an,  $< 1$  prise par mois,  $\geq 1$  prise par mois).

- Consommation d'Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS)

Ce facteur est défini par une consommation d'AINS rapporté pendant la 1<sup>ère</sup> année de vie. Le groupe de référence sera celui qui n'a pas consommé d'AINS. Une analyse en sous-groupe sera réalisée en fonction de la fréquence de consommation ( $\leq 1$  prise par an,  $< 3$  prises par an,  $< 6$  prises par an,  $< 1$  prise par mois,  $\geq 1$  prise par mois).



- Hospitalisation en néonatalogie

Ce facteur est défini par une hospitalisation en néonatalogie à la naissance rapportée par les parents. Le groupe de référence est celui sans hospitalisation.

- Ictère néonatal

Ce facteur est défini par les réponses inscrites dans le carnet de santé de l'enfant, page 9, partie "examen clinique". Le groupe de référence sera celui sans ictère.

- Photothérapie néonatale

Ce facteur est défini par une mise sous photothérapie rapportée par les parents. Le groupe de référence sera celui n'ayant pas reçu de photothérapie.

- Ventilation mécanique néonatale (période post-accouchement uniquement)

Ce facteur est défini par une mise sous ventilation mécanique (avec ou sans intubation) lors de la période néonatale rapportée par les parents. Le groupe de référence sera celui sans ventilation mécanique

#### **4.3.4. Facteurs liés à la grossesse**

- Âge maternel à l'accouchement

Ce facteur est défini par l'âge, en année, de la mère à l'accouchement. L'analyse statistique se fera en comparaison des groupes suivants : < 15 ans, 15 à 19 ans, 20 à 24 ans, 25 à 29 ans, 30 à 34 ans, 35 à 39 ans, 40 à 44 ans, 45 à 49 ans et  $\geq$  50 ans. Le groupe de référence sera le groupe 30 à 34 ans car il représente 34 % des naissances (117).

- IMC maternel en début de grossesse

Ce facteur est défini par l'IMC en kg/m<sup>2</sup> de la mère lors de la déclaration de grossesse. Il sera calculé à partir des données de poids et de taille rapportées par la mère. L'analyse statistique comparera les groupes IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>, 18,5 à 24,9 kg/m<sup>2</sup>, 25,0 à 29,9 kg/m<sup>2</sup>, 30,0 à 34,9 kg/m<sup>2</sup>, 35,0 à 39,9 kg/m<sup>2</sup> et  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>. Le groupe de référence sera le groupe 18,5 à 24,9 kg/m<sup>2</sup>.

- Tabagisme maternel durant la grossesse

Ce facteur est défini par un tabagisme actif et/ou passif de la mère ainsi que par sa fréquence ( $\leq 1$  cigarette par mois,  $\leq 1$  cigarettes par semaine,  $\leq 1$  cigarettes par jour, 1 à 5 cigarettes par jour, 6 à 10 cigarettes par jour, 11 et 15 cigarettes par jour, 16 à 20 cigarettes par jour,  $> 20$  cigarettes par jour en moyenne pendant la grossesse). L'analyse statistique portera sur tabagisme actif et tabagisme passif contre pas de tabagisme, puis une analyse en sous-groupe sera réalisée pour rechercher une relation dose-effet en fonction du niveau d'exposition.

- Maladie de la grossesse

Ce facteur est défini par la présence, durant la grossesse, de l'une des maladies suivantes.

- Dysthyroïdie
- Diabète gestationnel
- Pré-éclampsie
- Menace d'accouchement prématuré
- Rupture prématurée des membranes
- Hémorragie génitale durant la grossesse, quel que soit la cause

L'ARC aura à disposition des définitions pour aider les parents à répondre à ces questions et limiter les biais d'information. Le groupe de référence sera le groupe sans maladie liée à la grossesse. Les maladies seront analysées individuellement.

- Prescription d'antibiotique durant la grossesse

Ce facteur est défini par au moins un remboursement d'antibiotique à la mère durant la grossesse qui sera calculée en fonction de la date de naissance de l'enfant et son terme. Le groupe de référence sera celui qui n'a pas reçu de remboursement pour des antibiotiques. Une analyse en sous-groupe sera réalisée pour chaque classe d'antibiotique.

- Prescription d'antiépileptique durant la grossesse

Ce facteur est défini par au moins un remboursement d'antiépileptique à la mère durant la grossesse. Le groupe de référence sera le groupe qui n'a pas reçu de remboursement pour des antiépileptiques.

- Consommation d'AINS durant la grossesse

Ce facteur est défini par une consommation rapportée d'AINS durant la grossesse. Le SNDS n'est ici pas utilisé compte tenu de la possibilité d'achat sans ordonnance et de consommation hors prescription. Le groupe de référence sera celui qui n'a pas consommé d'AINS. Une analyse en sous-groupe sera réalisée en fonction de la fréquence de consommation ( $\leq 1$  prise par an,  $< 3$  prises par an,  $< 6$  prises par an,  $< 1$  prise par mois,  $\geq 1$  prise par mois).

- Consommation de paracétamol durant la grossesse

Ce facteur est défini par une consommation rapportée de paracétamol durant la grossesse. Le groupe de référence sera celui qui n'a pas consommé de paracétamol. Une analyse en sous-groupe sera réalisée en fonction de la fréquence de consommation ( $\leq 1$  prise par an,  $< 3$  prises par an,  $< 6$  prises par an,  $< 1$  prise par mois,  $\geq 1$  prise par mois).

#### **4.3.5. Facteurs liés à l'accouchement**

- Mode de début de travail

Ce facteur est défini par les réponses inscrites dans le carnet de santé de l'enfant, page 8, partie "accouchement", sous-partie "début de travail". Le groupe de référence sera le groupe "début de travail spontané" et sera comparé au groupe "déclenché" et "césarienne avant travail".

- Mode de naissance

Ce facteur est défini par les réponses inscrites dans le carnet de santé de l'enfant, page 8, partie "accouchement", sous-partie "naissance par". Le groupe de référence sera le groupe "voie basse non instrumentale" et sera comparé au groupe "extraction voie basse instrumentale", "césarienne programmée" et "césarienne en urgence". Pour ces deux derniers groupes, une analyse en sous-groupe "cause maternelle" et "cause fœtale" sera réalisée.

- Analgésie d'accouchement

Ce facteur est défini par les réponses inscrites dans le carnet de santé de l'enfant, page 8, partie "accouchement", sous-partie "analgésie". Le groupe de référence sera le groupe "aucune" et sera comparé aux groupes "anesthésie générale", "péridurale", "rachianesthésie" et "autre".

#### **4.4. Facteurs non étudiés**

La pollution extérieure ne sera pas étudiée car l'obtention de données au niveau national et réparties dans les milieux urbains et ruraux n'est pas réalisable compte tenu de son coût élevé. Une étude plus approfondie de la pollution intérieure n'est pas réalisable car elle nécessite soit d'équiper les domiciles de détecteurs soit de déplacer des opérateurs au domicile pour réaliser des prélèvements. Ce qui représente aussi un coût élevé.

### **5. Évènements d'intérêt**

#### **5.1. Évènement d'intérêt principal**

L'évènement d'intérêt principal est défini par un diagnostic positif d'asthme d'âge préscolaire retenu par le médecin investigateur lors de la dernière consultation de suivi du patient.

Le médecin investigateur va réaliser un total de 6 consultations dans le cadre de l'étude. La consultation d'inclusion puis une consultation annuelle pendant les 60 mois de suivis. Lors de chaque consultation, le questionnaire contiendra la question "considérez-vous actuellement votre patient comme atteint d'asthme? ". Les réponses seront analysées pour évaluer l'évolution du diagnostic dans le temps. Le diagnostic principal d'asthme sera retenu si le médecin répond positivement lors de la dernière consultation dédiée à M+60 de l'inclusion.

Le choix de s'arrêter sur le diagnostic du médecin investigateur se justifie car l'étude a pour ambition d'évaluer en vie réelle le diagnostic d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire. Un diagnostic basé sur des recommandations, un codage hospitalier ou un score combiné sur les médicaments consommés réduirait fortement l'impact des conclusions de l'étude pour la prise en charge en soins primaires.

Le médecin investigateur n'aura pas accès aux antécédents des recueils qu'il aura effectué durant le suivi. Il ne connaîtra pas les données recueillies par l'ARC et l'application. Il n'aura accès qu'au dossier médical de son cabinet.

## 5.2. Évènements d'intérêt secondaires

Les évènements d'intérêt secondaires sont :

- Un diagnostic d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire retenu par un collège de pairs sur le faisceau d'argument suivant :
  - Une histoire de récurrence et de persistance des symptômes
  - Des sifflements respiratoires, une toux et/ou une dyspnée
  - Une présence de sibilants à l'auscultation
  - Une recrudescence nocturne des symptômes et la présence de facteurs déclenchants (activité, rires/pleurs, infections virales, ...)
  - Une histoire personnelle ou familiale d'atopie
  - Une exclusion des diagnostics différentiels

Ce diagnostic sera validé à l'aveugle du diagnostic du médecin investigateur et des facteurs de risque étudiés (en dehors de ceux rentrant dans le diagnostic) du fait de l'anonymisation des patients. Il sera posé par un collège de pairs constitués de médecins généralistes, médecins généralistes "experts" (qui ont participé à des publications sur les pathologies respiratoires de l'enfant), des pédiatres et des pneumo-pédiatres. Les symptômes seront recherchés régulièrement via l'application dédiée.

Cet évènement se justifie pour évaluer la validité du diagnostic des médecins investigateurs du point de vue des recommandations internationales et permettre une généralisation des conclusions.

- La présence de  $\geq 3$  épisodes dyspnéiques avec sibilants quels que soient l'âge de début, la cause déclenchante, l'existence ou non d'une atopie avant l'âge de 36 mois.

Cela permettra de connaître le nombre de patient pour lesquels le diagnostic d'asthme de l'enfant de moins de 36 mois aurait été retenu en fonction de la définition française (10). Elle sera comparée au diagnostic retenu par les médecins investigateurs lors de la consultation dédiée à M+36 de l'inclusion. Cet évènement sera validé à l'aveugle des autres diagnostics par un collège restreints de pair. Il se fera sur les données issues de l'application et sur les questionnaires des médecins investigateurs et des ARC.

Cet évènement se justifie pour mesurer l'impact sur les sur et sous-diagnostic d'utiliser cette définition qui est la référence en France. Cette mesure permettra de connaître la validité de cette définition.

- La survenue d'hospitalisations et de consultations spécialisées auprès d'un pneumopédiatre.

Cet évènement sera validé grâce au chainage avec le SNDS via les codages des consultations et des hospitalisations. Cela permettra d'obtenir les données sur le parcours de soins des patients.

### 5.3. Méthode de suivi

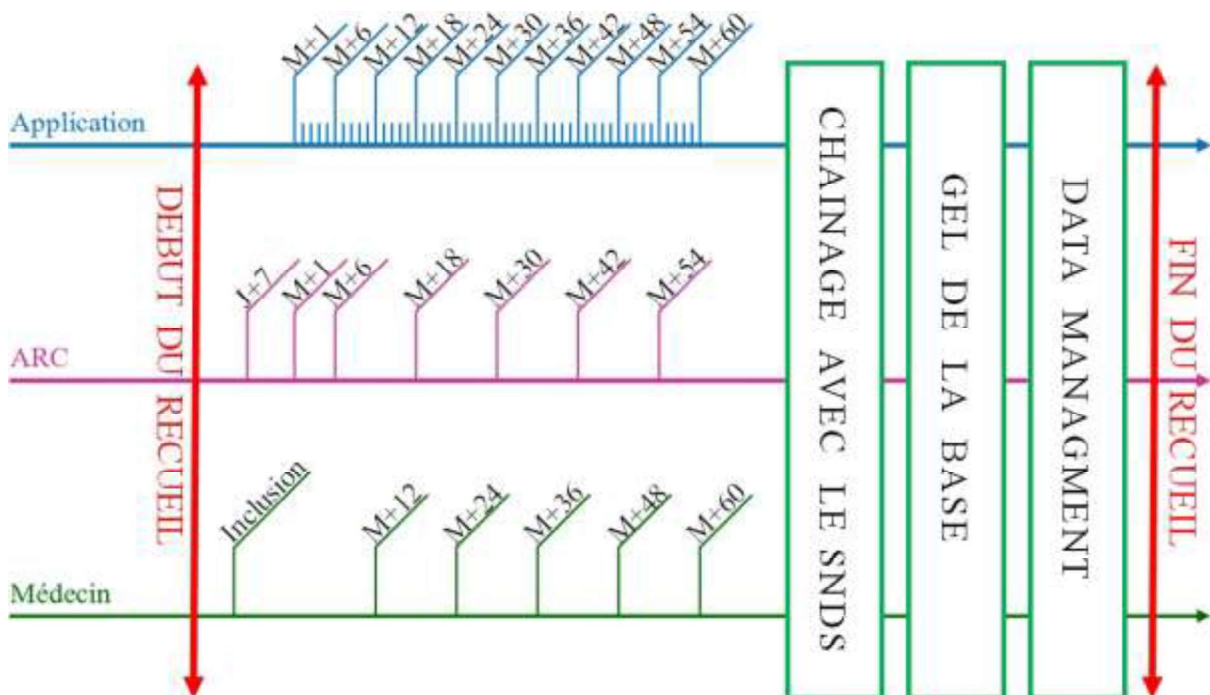


Figure 2 : Flow chart du recueil de données

Avant l'inclusion, un questionnaire sera rempli par les médecins participants à l'étude pour connaître certaines données épidémiologiques et géographiques les concernant.

Au moment de l'inclusion (J0), un questionnaire sera rempli par le médecin réalisant l'inclusion afin de recueillir des données sur l'épisode de bronchiolite, sa gravité et les critères

d'inclusion et d'exclusion. Pour les patients non atteints de bronchiolite, le questionnaire initial permettra le recueil des critères d'inclusion et d'exclusion.

Un recueil sera réalisé par un ARC, via appel téléphonique, à J+7 puis J+30 de l'inclusion pour évaluer l'évolution de l'épisode initial de bronchiolite et recueillir plusieurs données concernant les facteurs recherchés. Pour les patients non atteints de bronchiolite, il permettra de recueillir des données sur les facteurs de risque.

Ensuite, les données seront recueillies mensuellement selon les modalités suivantes.

Un recueil annuel (à M+6, M+18, M+30, M+42 et M+54 de l'inclusion) sera réalisé par un ARC, via appel téléphonique auprès des parents, pour recueillir des données sur plusieurs facteurs de risque recherchés évolutifs dans le temps tels que la consommation alimentaire ou le mode de garde principal de l'enfant. Ils seront appelés "suivis longs"

Une consultation médicale annuelle (à M+12, M+24, M+36, M+48 et M+60 de l'inclusion) sera réalisée par le médecin investigateur ayant inclus l'enfant ou son médecin traitant. Elle aura pour objectif de recueillir des données cliniques. Elles seront appelées "consultations dédiées".

Pour les autres mois, le recueil sera réalisé via une application pour téléphone multifonction afin de d'obtenir des données sur les symptômes d'asthme, la présence de pathologie intercurrente et la consommation médicamenteuse de l'enfant. Ils seront appelés "suivis courts".

Après une période de 60 mois, le SNDS sera interrogé pour obtenir les données sur les remboursements, la consommation de soins et de biens médicaux et les hospitalisations et les consultations et leur codage.

	Médecin J0	ARC M+1	ARC M+6	ARC M+18	ARC M+30	ARC M+42	ARC M+54	ARC M+12	ARC M+24	ARC M+36	ARC M+48	ARC M+60	Mensuel	SNDS
<b>Diagnostics et symptômes</b>														
Diagnostic médical d'asthme								✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Episode de dyspnée avec sibilants								✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Résultat d'examen complémentaire								✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Acte paramédical														✓
Symptôme d'asthme	✓													✓
<b>Facteurs de risque étudiés</b>														
<b>Facteurs personnels</b>														
Genre	✓													
Prise de poids durant les 6 premiers mois de vie								✓						
Âge gestationnel								✓						
Poids de naissance								✓						
APGAR à la naissance								✓						
Maladie allergique associée de l'enfant								✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Facteurs familiaux</b>														
Présence d'une fratrie plus âgée	✓													
Catégorie socio-professionnelle des parents	✓													
Antécédent familial d'asthme														✓
Antécédent familial de pathologie allergique (hors asthme)														✓
<b>Facteurs environnementaux</b>														
<b>Facteurs liés au mode de vie</b>														
Tabagisme passif de l'enfant	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Animal au domicile		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tapis dans la chambre de l'enfant		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Travaux de rénovation au domicile		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Moississure au domicile		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mode de couchage		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mode de garde		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Taux d'humidité annuel (code postal)	✓													
<b>Facteurs alimentaires</b>														
Allaitement maternel	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Alimentation (hors allaitement)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓



	J0	J+7	M+1	M+6	M+18	M+30	M+42	M+54	M+12	M+24	M+36	M+48	M+60	Mensuel	SNDS	
<b>Facteurs liés aux maladies de l'enfant</b>																
1ère infection avant l'âge de 6 mois		✓		✓												
Infection respiratoire		✓												✓		
Virologie de la 1ère bronchiolite	✓															
Gravité de la 1ère bronchiolite	✓															
Prescription d'antibiotique															✓	
Consommation d'AINS		✓												✓		
Consommation de paracétamol		✓												✓		
Hospitalisation en néonatalogie		✓														
Ictère néonatal		✓														
Photothérapie néonatale		✓														
Ventilation mécanique néo-natale		✓														
<b>Facteurs liés à la grossesse</b>																
Âge maternel à l'accouchement		✓														
IMC maternel en début de grossesse		✓														
Tabagisme maternel durant la grossesse		✓														
Maladie de la grossesse		✓														
Prescription d'anti-épileptique durant la grossesse															✓	
Prescription d'antibiotique durant la grossesse															✓	
Consommation de paracétamol durant la grossesse		✓														
Consommation d'AINS durant la grossesse		✓														
<b>Facteurs liés à l'accouchement</b>																
Mode de début de travail		✓														
Mode de naissance		✓														
Analgésie d'accouchement		✓														
<b>Parcours de soins de l'enfant</b>																
Hospitalisation																✓
Prescription médicamenteuse																✓
Consultation spécialisée																✓
Prescription d'examen complémentaire																✓

ARC : Attaché de Recherche Clinique ; SNDS : Système National des Données de Santé ; AINS : Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien

Tableau 6 : Recueil de données.

Le recueil par administration directe permet des questionnaires plus longs et plus complexes. Il permet aussi de limiter les biais de compréhension.

Les "suivis téléphoniques" à J+7 et J+30 par un ARC ont pour objectif de permettre un premier contact rapide avec les familles, de répondre à des questions ou des attentes particulières et de recueillir un changement d'avis des parents quant à leur participation à l'étude. Ils permettront aussi d'obtenir les données sur les facteurs pré ou périnataux et sur l'évolution de l'épisode de bronchiolite initial.

Les "suivis longs", annuels, par un ARC, permettront le recueil de certains facteurs pour lesquels une notion de persistance ou de récurrence à l'exposition est nécessaire. Comme certains facteurs sur les données alimentaires qui sont très variables aux âges concernés. L'utilisation d'un administrateur permet d'adapter le questionnaire à l'âge concerné plus simplement qu'avec une application.

Les "consultations dédiées", par le médecin investigateur, permettront d'obtenir des données cliniques (sur l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire, le poids et la taille, etc.), mais aussi sur certains résultats d'examens complémentaires (prick-tests, radiographie, etc.).

Les "suivis courts" ont une fréquence mensuelle pour limiter le risque de non-réponse des parents. En effet, un recueil hebdomadaire serait sans doute vécu comme invasif alors qu'un questionnaire trimestriel ou plus pourrait entraîner des biais de mémorisation. De plus, les questionnaires de contrôle de l'asthme de GINA portent sur les 4 dernières semaines (92). Le questionnaire sera identique tout au long du recueil afin d'en faciliter le remplissage, la compréhension et le codage.

Le recueil via le SNDS permet d'obtenir des données sur les médicaments dispositifs médicaux remboursés, les actes paramédicaux, les consultations spécialisées et les hospitalisations et les codages s'y référant.

La durée de suivi de 60 mois a été choisie car elle permet une fin de recueil avant l'âge de 6 ans, soit la limite de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire.

La rémunération du recueil permet de limiter le biais d'information, bien qu'il puisse entraîner un biais de sélection en ne motivant que des personnes pour qui, un revenu supplémentaire, même modeste, peut être important.

## **6. Mesures de réduction des biais**

### **6.1. Réduction des biais de sélection**

Pour réduire les biais de sélection, le recrutement des médecins investigateurs se fera au niveau national pour augmenter la représentativité. Les médecins seront formés aux différents critères d'inclusion et d'exclusion avant le début du recueil, avec une attention particulière à la définition retenue de la bronchiolite. Les inclusions seront contrôlées par un questionnaire informatique standardisé. Le questionnaire rempli sera contrôlé secondairement pour valider définitivement l'inclusion. Les médecins investigateurs seront contactés régulièrement pour leur rappeler que la période d'inclusion est en cours, en particulier pour la période d'été. Cela permettra un recrutement consécutif, c'est-à-dire d'inclure tous les patients qui se présentent en consultation et qui respectent les critères d'inclusion et d'exclusion. Cependant, compte-tenu des possibles remplacements des médecins investigateurs effectués lors de la période d'inclusion, il y aura un biais de recrutement irréductible.

Les médecins seront rémunérés à chaque inclusion lors de la validation du questionnaire compte-tenu du travail supplémentaire engendré.

### **6.2. Réduction des biais d'information**

Pour limiter les biais d'information, chaque questionnaire sera rémunéré selon une grille préétablie tant pour les parents que pour le médecin investigateur.

Concernant les facteurs étudiés, leur recueil se fera en administration direct par un ARC ou le médecin investigateur via un questionnaire standardisé après une formation sur ce dernier. Les facteurs pré ou périnataux seront recherchés entre J+7 et J+30 afin de limiter les biais de mémorisation. Le questionnaire mensuel sur l'évolution des symptômes limitera aussi ce biais. Chaque questionnaire sera testé avant l'étude pour limiter le risque d'erreur de compréhension. Avant chaque consultation dédiée, plusieurs rappels auprès du médecin et des parents seront effectués. Les parents seront appelés à plusieurs reprises lors des suivis avec un ARC et des notifications régulières auront lieu sur le téléphone pour les suivis via l'application jusqu'à validation du questionnaire.

### **6.3. Réduction des biais de classement**

Pour réduire les biais de classement, les questionnaires seront standardisés. Chaque facteur sera défini avant le début de l'étude. Le diagnostic d'asthme s'appuiera sur la clinique et les compétences diagnostics des médecins investigateurs pour être un reflet de la vie réelle. Les diagnostics d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire et d'asthme de l'enfant de moins de 36 mois selon les recommandations seront posés par un collègue d'experts.

## **7. Déroulement de l'étude**

### **7.1. La sélection**

Le médecin investigateur devra inclure des patients consécutifs se présentant spontanément en consultation et dont l'un des diagnostics de fin de consultation sera une bronchiolite. Il pourra alors inclure le patient s'il répond aux critères d'inclusion et d'exclusion, un contrôle secondaire des critères sera effectué via le questionnaire d'inclusion. A la suite de chacune de ces inclusions, le médecin investigateur devra inclure le premier patient répondant aux critères d'inclusion de la population témoin.

### **7.2. L'inclusion**

Une fois la sélection effectuée, le médecin investigateur présentera la documentation sur l'étude aux représentants légaux de l'enfant et recueillera leur consentement. Il procédera au prélèvement nasopharyngé à visée virologique puis il remplira le questionnaire d'inclusion qui confirmera ou non si l'inclusion est possible. Le prélèvement nasopharyngé ne concerne que les patients atteints de bronchiolite initialement.

Lors du suivi à J+7 de l'inclusion, après un temps de réflexion, l'ARC demandera si le consentement des représentants est maintenu.

### **7.3. Le suivi**

Concernant les "suivis longs", ils seront réalisés par un ARC. Ils s'effectueront au téléphone avec une durée d'environ 30 minutes. Après chaque suivi, une indemnité sera versée aux représentants légaux du patient.

Concernant les "consultations dédiées", le médecin recevra un mois avant la date prévue de consultation, une notification pour qu'il puisse la planifier. Elle durera environ 30 minutes. Le médecin investigateur sera indemnisé. Dans le même temps, les représentants du patient recevront aussi une notification pour prendre un rendez-vous avec leur médecin. Il leur sera rappelé que la consultation n'est pas à leur charge et qu'elle sera indemnisée. Lors de la consultation, le médecin aura un questionnaire à remplir pour relever différentes données cliniques tant sur les symptômes d'un asthme que sur certains facteurs étudiés.

Concernant les "suivis courts", les représentants recevront une notification d'application pour répondre à leur questionnaire avec un rappel régulier si celui-ci n'est pas rempli. Tous les 5 questionnaires, une indemnisation sera effectuée.

La récupération des données auprès du SNDS se fera en une seule fois pour l'ensemble des patients après la fin du suivi de l'ensemble des patients, soit 5 ans après le début de l'étude.

Aucun examen complémentaire spécifique ne sera demandé durant le suivi.

#### **7.4. La fin de l'étude**

La sortie de l'étude aura lieu, pour chaque patient, 60 mois après la date d'inclusion. Elle sera effective à l'issue de la dernière "consultation dédiée" avec le médecin investigateur et l'envoi du dernier questionnaire.

#### **7.5. Durée de participation à l'étude par patient**

Chaque patient sera suivi pour une durée de 60 mois.

#### **7.6. Participation à une autre étude**

Il sera possible pour chaque patient de participer à d'autres études descriptives simultanément. Concernant les études interventionnelles, il leur sera possible d'y participer si elles n'ont pas de lien avec les pathologies respiratoires de l'enfant ou avec l'un des diagnostics différentiels de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire (cf. tableau 2).

## **8. Nombre de sujets nécessaires**

L'estimation du nombre de sujets nécessaires varie entre 72 et 66 000 patients. Cette variation s'explique en partie par l'inclusion en deux groupes de patients (patients atteints d'une bronchiolite et témoins) ainsi que la recherche de nombreux facteurs de risque ou de protection. Cette estimation est trop variable pour être utilisable, il faut donc réfléchir en termes de potentiel d'inclusion.

Lors de la période épidémique 2017-2018, en Haute-Normandie, une étude descriptive a permis d'inclure 215 patients grâce à 197 médecins investigateurs (avec 45 % de participation active) (5). Selon la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques, il y a 1 700 médecins généralistes libéraux en Haute-Normandie au 1<sup>er</sup> janvier 2018 (118). Il y a donc 11,6 % des médecins généralistes hauts-normands qui ont participé à cette étude.

Pour notre étude, l'inclusion va s'étaler sur l'ensemble de l'année et doit se tenir au niveau national.

En France, en 2018, il y a 68 070 médecins généralistes libéraux (118). On peut recruter sans difficulté environ 500 médecins investigateurs avec environ 225 médecins actifs. Ils pourraient inclure environ 250 patients atteints de bronchiolite et 250 témoins, lors de la période épidémique. Selon une étude de l'Institut National de Veille Sanitaire, environ 64 % des diagnostics hospitaliers annuels de bronchiolite surviennent en période épidémique (119). On peut estimer que durant la période non-épidémique, le nombre d'inclusion va baisser avec une inclusion d'environ 150 patients atteints de bronchiolite et environ 150 témoins.

Cela nous permet d'estimer un potentiel d'inclusion à 800 patients, 400 patients atteints de bronchiolite et 400 témoins.

# CONCLUSION

Les enjeux qui entourent notre étude sur l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire sont ambitieux. C'est une maladie chronique fréquente, handicapante et parfois grave qui peut avoir des conséquences à très long terme. Elle comporte des taux de sur et de sous-diagnostic importants et les données scientifiques sur cette maladie sont insuffisantes.

Notre étude a pour objectif de mettre en évidence des facteurs d'influence de cette maladie afin de compléter ces données. Pour cela, elle présente de nombreuses forces. L'élément central est la triangulation des données via les questionnaires aux représentants légaux des patents, les consultations avec le médecin et la base de données du SNDS. Cette triangulation, associée à un suivi long, permet une exhaustivité des données sur chaque patient. Cette étude se déroule en soins primaires, ce qui permet d'obtenir des données de vie réelle sur une maladie essentiellement ambulatoire.

Notre étude présente quelques faiblesses. Il s'agit d'une étude observationnelle avec un niveau de preuve intermédiaire. Le risque de perdu de vue est important compte-tenu du suivi sur 60 mois. Elle présente aussi plusieurs obstacles. La reproductibilité de certains facteurs étudiés peut-être difficile à obtenir car leur exposition peut-être très variable dans le temps. Certains facteurs importants ne seront pas pris en compte tel que l'étude de la pollution extérieure qui ne pourra pas être évaluée du fait de la complexité de son recueil. Certains sont moins cohérents que d'autres, telle la présence d'un tapis dans la chambre, qui apporte peut-être une information peu exploitable.

Pour limiter ces faiblesses et ces difficultés, plusieurs procédures de contournement seront mises en place. La triangulation des données permettra d'obtenir un croisement des données et d'attribuer la méthode la plus adaptée à l'étude d'un facteur ou d'un objectif donné. Ensuite, la présence de questionnaires réguliers permettra de limiter certains biais de mémorisation. Enfin, la rémunération des questionnaires pourra permettre de limiter, en partie, le biais de perdu de vue.

Cette étude ne pourra pas être réalisée sans financement. Des financement institutionnels (le Programme Hospitalier de Recherche Clinique National ou via l'Agence Nationale de la Recherche) ou industriels seront recherchés. Ces partenariats financiers ne seront pas contraignants pour les investigateurs afin de garantir l'indépendance des données et des conclusions de l'étude.

Cette étude vise à identifier plus efficacement des patients à risque d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire afin d'améliorer la prise en charge globale en soins primaires de ces patients. Ces données pourront peut-être servir à la mise en place de recommandation en soins primaires. Mais de telles modifications des pratiques auront-elles un impact positif sur l'évolution de la maladie ? Il faudra poursuivre ce travail pour évaluer cet impact.



# Liste des abréviations

ARC : Attaché de Recherche Clinique

BDCA : bronchodilatateur de courte durée d'action

CSI : CorticoStéroïdes Inhalés

DALYs : *Disability-Adjusted Life Years*

FeNO : Fraction expirée en monoxyde d'azote

GINA : *Global Initiative for Asthma*

IMC : Indice de Masse Corporelle

LTRA : antagoniste des leucotriènes

NNT : Nombre Nécessaire à Traiter / *Number Needed to Treat*

SA : Semaine d'Aménorrhée

SNDS : Système National des Données de Santé

VEMS : Volume Expiratoire Maximal en une Seconde

VRS : Virus Respiratoire Syncitial

YLDs : *Years Lived with Disability*

# Liste des figures

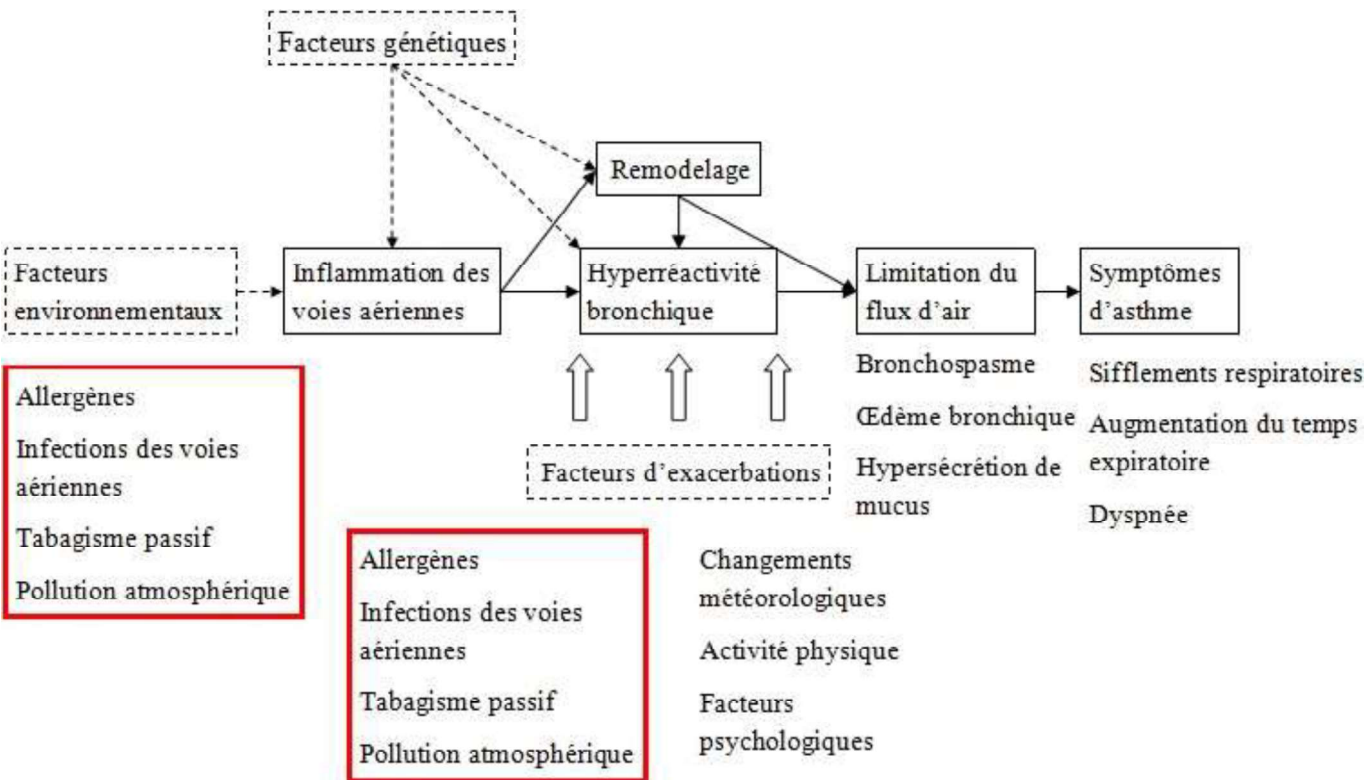


Figure 1 : Physiopathologie de l'asthme (11).

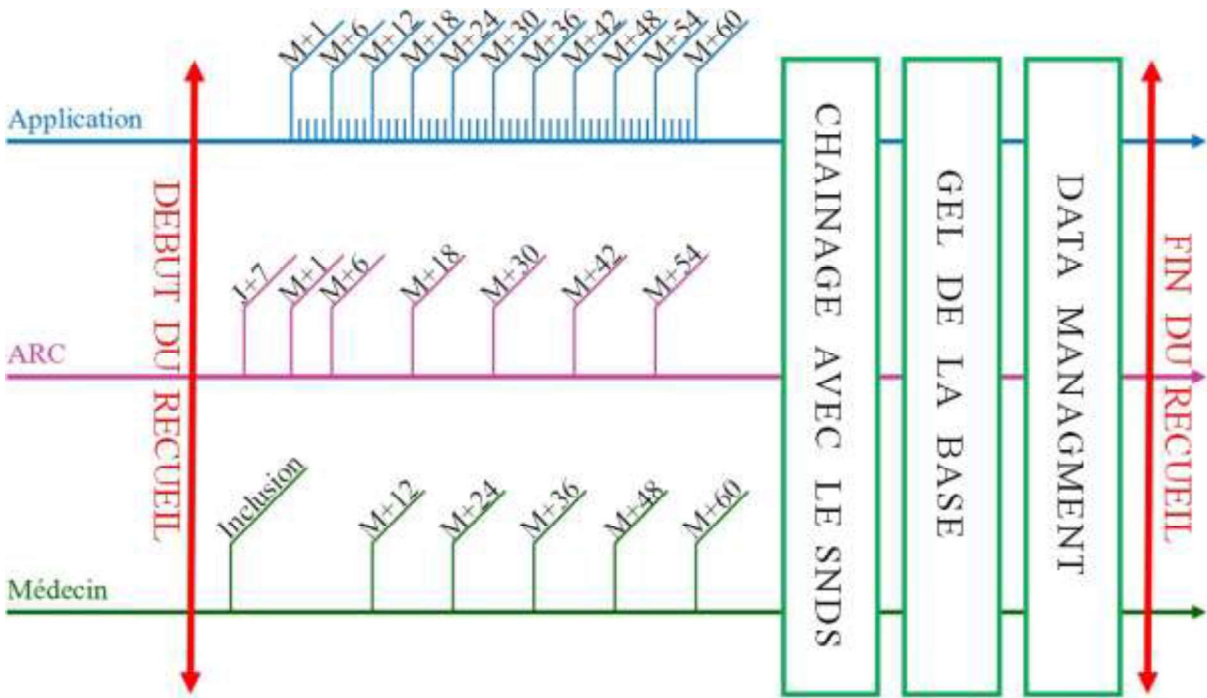


Figure 2 : Flow chart du recueil de données.

# Liste des tableaux

Institution	GINA (6)	British Thoracic Society (8)	National Asthma Council Australia (9)	Japanese Society of Allergology (11)	iCAALL (27)	Canadian Thoracic Society (34)	National Heart Lung and Blood Institute (35)	Kaiser Permanente (36)	Asthma and Respiratory Foundation NZ (37)	Prévalence de citation
Année de parution	2018	2016	2017	2017	2012	2012	2012	2015	2017	
<b>Histoire familiale ou personnelle d'atopie</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	<u>100%</u>
<b>Symptômes</b>										
Sifflements respiratoires	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	<u>100%</u>
Toux	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	<u>100%</u>
Essoufflement / dyspnée	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	<u>100%</u>
Oppression thoracique	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	<u>89%</u>
Obstruction bronchique						✓	✓	✓	✓	33%
Hyperréactivité				✓		✓		✓		33%
Expectorations						✓				11%
<b>Sibilants confirmés par professionnel de santé</b>	✓	✓	✓		✓				✓	<u>56%</u>
<b>Facteurs déclenchants</b>										
Symptômes nocturnes	✓		✓		✓		✓	✓	✓	67%
Activité	✓		✓	✓	✓		✓		✓	67%
Allergènes/irritants (dont tabac)			✓	✓	✓		✓	✓	✓	67%
Rires/pleurs/stress	✓		✓	✓	✓		✓		✓	67%
Infections virales	✓			✓	✓		✓	✓	✓	67%
Changements météorologiques			✓	✓	✓					44%
<b>Notion de récurrence</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	<u>100%</u>
<b>Notion de persistance</b>	✓					✓	✓	✓	✓	<u>56%</u>
<b>Notion de faisceau d'arguments</b>	✓	✓	✓			✓			✓	<u>56%</u>
<b>Test thérapeutique aux CSI</b>	✓				✓		✓		✓	44%
<b>Exclusion des diagnostics différentiels</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	<u>89%</u>

GINA : Global Initiative for Asthma ; iCAALL : International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology ; NZ : New Zealand ; CSI : CorticoStéroïdes Inhalés

Tableau 1 : Éléments cliniques participant diagnostic d'asthme de l'enfant d'âge préscolaire.

<i>Diagnosics différentiels</i>	<i>Symptômes pouvant faire évoquer le diagnostic</i>
<b>Rétrécissement des voies respiratoires supérieures (laryngite, tumeur, ...)</b>	Stridor, dysphonie, ...
<b>Inhalation d'un corps étranger</b>	Symptômes respiratoires aigus lors de l'alimentation, ...
<b>Pneumopathie, tuberculose</b>	Notion de contact, signes radiographiques, ...
<b>Coqueluche</b>	Toux paroxystique "chant du coq", ...
<b>Dysplasie bronchopulmonaire</b>	Prématurité, oxygénothérapie prolongée, ...
<b>Malformation pulmonaire congénitale</b>	Symptômes néonataux, pneumopathies récurrentes, signes radiographiques, ...
<b>Bronchiectasie, fibrose kystique</b>	Toux chronique, retard staturopondéral, pneumopathie récurrente, ...
<b>Dyskinésie ciliaire primaire</b>	Détresse respiratoire néonatale, toux quotidienne, situs inversus, ...
<b>Reflux gastro-oesophagien pathologique</b>	Toux en décubitus, vomissements après l'alimentation, ...
<b>Oesophagite éosinophilique</b>	Dysphagie, toux durant l'alimentation, ...
<b>Trouble de déglutition</b>	Intolérance alimentaire, toux ou respiration bruyante après l'alimentation, ...
<b>Dysfonction immunitaire</b>	Infections récurrentes, persistantes, graves ou inhabituelles, ...
<b>Œdème pulmonaire (sur myocardite, péricardite ou cardiopathie)</b>	Souffle cardiaque, insuffisance cardiaque, cyanose, retard staturo-pondéral, ...
<b>Pathologie neurodégénérative</b>	Antécédents familiaux de maladie thoracique inhabituelle, ...
<b>Sarcoïdose</b>	Hémoptysie, symptômes systémiques, ...

Tableau 2 : Diagnostics différentiels de l'asthme (6,27,37,46).



Au cours des 4 semaines précédentes, le patient a-t-il :	Réponse	Bien contrôlé	Partiellement contrôlé	Mal contrôlé
Présenté des symptômes diurnes plus de 2 fois par semaine ?				
Été réveillé la nuit par son asthme ?	Oui	Aucun		
Eu besoin d'un traitement aigu plus de 2 fois par semaine ?	/	des	1 à 2 items	3 à 4 items
Présenté une limitation de son activité due à l'asthme ?	Non	items		

Tableau 3 : Contrôle de l'asthme selon GINA (92).

	Pallier 1	Pallier 2	Pallier 3	Pallier 4
<b>Choix du traitement de contrôle préféré</b>		CSI à faible dose	"Double dose" de CSI à faible dose	Traitement de contrôle en continu et adresser à un spécialiste
<i>Autres options de traitement de contrôle</i>		LTRA CSI intermittent	CSI à faible dose + LTRA	Ajouter LTRA Augmenter la fréquence des CSI Ajouter des CSI intermittent
<b>Traitement</b>	BDCA à la demande			

CSI : CorticoStéroïdes Inhalés ; LTRA : LeucoTriènes Receptor Antagonist ;  
BDCA : Broncho-Dilatateurs de Courte durée d'Action

Tableau 4 : Paliers thérapeutiques du traitement de l'asthme (6).

<i>Institution</i>	<i>Canadian Thoracic Society (103) 2016</i>	<i>FINNISH Pediatric Association (105) 2016</i>	<i>Inter-society Consensus (106) 2014</i>	<i>South African Thoracic Society (107) 2010</i>	<i>NICE Academy of Pediatrics (108) 2015</i>	<i>American Academy of Pediatrics (109) 2014</i>	<i>Prévalence de citation</i>
<i>Année de parution</i>	2016	2016	2014	2010	2015	2014	
Tachypnée	✓	✓	✓	✓	✓	✓	86%
Crépitants	✓	✓	✓		✓	✓	86%
Sibilants	✓	✓	✓	✓	✓	✓	86%
Infection ORL initiale	✓	✓	✓	✓	✓	✓	86%
Age (< 12 mois)	✓	✓	✓				57%
Toux	✓	✓			✓	✓	57%
Période épidémique	✓	✓	✓				43%
1er épisode de détresse respiratoire		✓	✓				43%
Entonnoir xyphoïdien	✓	✓	✓				43%
Battements des ailes du nez		✓	✓			✓	43%
Muscle accessoires			✓			✓	29%
Notion de contag	✓		✓				29%
Apnée		✓					14%
Désaturation			✓				14%
Fièvre			✓				14%
Cyanose			✓				14%
Geignement expiratoire			✓				14%
Balance thoraco-abdominale		✓					14%

PREDICT : Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative ; NICE : National Institute for Health and Care Excellence ; ORL : OtoRhinoLaryngée

Tableau 5 : Éléments cliniques participant diagnostic de bronchiolite parues depuis 2010.

Médicins ARC ARC ARC ARC ARC ARC ARC ARC ARC ARC ARC											
Médicins Médecin Médecin Médecin Médecin Médecin Médecin Médecin Médecin Médecin Médecin Application											
J0 J+7 M+1 M+6 M+18 M+30 M+42 M+54 M+12 M+24 M+36 M+48 M+60 Mensuel SNDS											
<b>Diagnostics et symptômes</b>											
Diagnostic médical d'asthme											
Episode de dyspnée avec sibilants	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Résultat d'examen complémentaire	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Acte paramédical											✓
Symptôme d'asthme	✓										✓
<b>Facteurs de risque étudiés</b>											
<b>Facteurs personnels</b>											
	Genre	✓									
Prise de poids durant les 6 premiers mois de vie		✓		✓							
Âge gestationnel		✓									
Poids de naissance		✓									
APGAR à la naissance		✓									
Maladie allergique associée de l'enfant		✓		✓		✓		✓		✓	✓
<b>Facteurs familiaux</b>											
Présence d'une fratrie plus âgée		✓									
Catégorie socio-professionnelle des parents		✓									
Antécédent familial d'asthme				✓							
Antécédent familial de pathologie allergique (hors asthme)				✓							
<b>Facteurs environnementaux</b>											
<b>Facteurs liés au mode de vie</b>											
Tabagisme passif de l'enfant		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Animal au domicile		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tapis dans la chambre de l'enfant		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Travaux de rénovation au domicile		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Moissure au domicile		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mode de couchage		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mode de garde		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Taux d'humidité annuel (code postal)		✓									
<b>Facteurs alimentaires</b>											
Allaitement maternel		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Alimentation (hors allaitement)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

	J0	J+7	M+1	M+6	M+18	M+30	M+42	M+54	M+12	M+24	M+36	M+48	M+60	Mensuel	SNDS	
<b>Facteurs liés aux maladies de l'enfant</b>																
1ère infection avant l'âge de 6 mois		✓		✓												
Infection respiratoire		✓												✓		
Virologie de la 1ère bronchiolite	✓															
Gravité de la 1ère bronchiolite	✓															
Prescription d'antibiotique															✓	
Consommation d'AINS		✓												✓		
Consommation de paracétamol		✓												✓		
Hospitalisation en néonatalogie		✓														
Ictère néonatal		✓														
Photothérapie néonatale		✓														
Ventilation mécanique néo-natale		✓														
<b>Facteurs liés à la grossesse</b>																
Âge maternel à l'accouchement		✓														
IMC maternel en début de grossesse		✓														
Tabagisme maternel durant la grossesse		✓														
Maladie de la grossesse		✓														
Prescription d'anti-épileptique durant la grossesse															✓	
Prescription d'antibiotique durant la grossesse															✓	
Consommation de paracétamol durant la grossesse		✓														
Consommation d'AINS durant la grossesse		✓														
<b>Facteurs liés à l'accouchement</b>																
Mode de début de travail		✓														
Mode de naissance		✓														
Analgésie d'accouchement		✓														
<b>Parcours de soins de l'enfant</b>																
Hospitalisation																✓
Prescription médicamenteuse																✓
Consultation spécialisée																✓
Prescription d'examen complémentaire																

ARC : Attaché de Recherche Clinique ; SNDS : Système National des Données de Santé ; AINS : Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien

Tableau 6 : Recueil de données.



# Références

1. Brassat D, Schuurs M, Hermil J-L, Marguet C, Pellerin L. Prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson en médecine générale : taux de guérison et facteurs associés à la guérison. [France]: UFR Médecine Rouen; 2017.
2. Heude B, Pellerin L, Hermil J-L, Schuurs M, Marguet C. Prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson en médecine générale : étude descriptive. [France]: UFR Médecine Rouen; 2017.
3. Auger M, Marguet C, Castanet M, Gueudin M, Schuurs M. PCR virale et sévérité des épisodes respiratoires sifflants chez les enfants de moins de trois ans. [France]: UFR Médecine Rouen; 2017.
4. Schuurs M, Chopinaud P-A, Guihard H, Mercier A. Prevalence of asthma consultations in general practice. *Rev Mal Respir.* nov 2016;33(9):781-8.
5. Proteau P-É, Pellerin L, Hermil J-L, Marguet C, Schuurs M. Prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson en médecine générale : étude descriptive. [France]: UFR Médecine Rouen; 2017.
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update) [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2018 [cité 3 mai 2018]. Disponible sur: <http://ginasthma.org/>
7. Kupczyk M, Haahtela T, Cruz AA, Kuna P. Reduction of asthma burden is possible through National Asthma Plans. *Allergy.* 1 avr 2010;65(4):415-9.
8. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma : a national clinical guideline. [Internet]. Edinburgh, Great Britain: SIGN; 2016. Disponible sur: <https://www.brit-thoracic.org.uk/>
9. National Asthma Council Australia. Australian Asthma Handbook [Internet]. Australian Asthma Handbook. 2016 [cité 9 mai 2018]. Disponible sur: <https://astmahandbook.org.au/>
10. Haute Autorité de Santé. Asthme de l'enfant de moins de 36 mois : diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus [Internet]. 2009 [cité 3 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/>
11. Arakawa H, Hamasaki Y, Kohno Y, Ebisawa M, Kondo N, Nishima S, et al. Japanese guidelines for childhood asthma 2017. *Allergol Int.* 1 avr 2017;66(2):190-204.

12. Collège des Enseignants de Pneumologie. Item 182 : Hypersensibilités et Allergies Respiratoires chez l'adulte : aspects physiopathologiques, épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement. [Internet]. Collège des Enseignants de Pneumologie; 2017 [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://cep.splf.fr/>
13. Collège des Enseignants de Pneumologie. Item 184 : Hypersensibilité et allergies respiratoires chez l'adulte. Asthme, Rhinite. [Internet]. Collège des Enseignants de Pneumologie; 2017 [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://cep.splf.fr/>
14. Collège National des Pédiatres Universitaires. L'asthme chez l'enfant [Internet]. Campus Cerimes. 2014 [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/>
15. Papadopoulos NG, Čustović A, Cabana MD, Lee PR, Dell SD, Deschildre A, et al. Pediatric asthma : an unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 12 oct 2018;
16. Martin Alonso A, Saglani S. Mechanisms Mediating Pediatric Severe Asthma and Potential Novel Therapies. *Front Pediatr*. 5 juill 2017;5:154.
17. Bloom B, Jones L, Freeman G. Summary Health Statistics for U.S. Children : National Health Interview Survey, 2012 [Internet]. Hyattsville, Maryland: US Departement of Health and Human Services; 2013 déc [cité 20 sept 2018]. (Vital and Health Statistics). Report No.: 10 (258). Disponible sur: <https://www.cdc.gov/nchs/>
18. Bercedo-Sanz A, Lastra-Martínez L, Pellegrini-Belinchón J, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, García-Marcos L. Wheezing and risk factors in the first year of life in Cantabria, Spain. The EISL study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. déc 2015;43(6):543-52.
19. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, et al. Season of Infant Bronchiolitis and Estimates of Subsequent Risk and Burden of Early Childhood Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2009;123(4):964-6.
20. Dela Bianca ACC, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Prevalence and severity of wheezing in the first year of life. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. août 2010;36(4):402-9.
21. Delmas M-C, Guignon N, Leynaert B, Moisy M, Marguet C, Fuhrman C. Augmentation de la prévalence de l'asthme chez le jeune enfant en France. *Rev Mal Respir*. mai 2017;34(5):525-34.

22. Lawson JA, Brozek G, Shpakou A, Fedortsiv O, Vlaski E, Beridze V, et al. An international comparison of asthma, wheeze, and breathing medication use among children. *Respir Med.* 2017;133:22-8.
23. Gershon AS, Guan J, Wang C, To T. Trends in asthma prevalence and incidence in Ontario, Canada, 1996-2005 : a population study. *Am J Epidemiol.* 15 sept 2010;172(6):728-36.
24. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Results Tool [Internet]. Global Health Data Exchange, Seattle. 2018 [cité 15 déc 2018]. Disponible sur: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
25. Rivière S, Lesuffleur T. Effectifs et pourcentages de personnes prises en charges pour différentes pathologies ou traitements ou événements de santé, par classe d'âge, en 2017 [Internet]. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie; 2019 [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/>
26. Delmas M-C, Marguet C, Raheison C, Nicolau J, Fuhrman C. Les hospitalisations pour asthme chez l'enfant en France, 2002–2010. *Arch Pédiatrie.* 1 juill 2013;20(7):739-47.
27. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International Consensus On (ICON) Pediatric Asthma. *Allergy.* août 2012;67(8):976-97.
28. Bisgaard H, Bønnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1 août 2010;126(2):187-97.
29. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018 [Internet]. Auckland, New Zealand; 2018 [cité 5 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.globalasthmareport.org/>
30. Global Initiative for Asthma. Appendix to GINA Report 2018 [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2018 [cité 22 déc 2018]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/>
31. Fleming M, Fitton CA, Steiner MFC, McLay JS, Clark D, King A, et al. Educational and health outcomes of children treated for asthma : Scotland-wide record linkage study of 683,716 children. *Eur Respir J.* 13 juin 2019;
32. Zafari Z, Sadatsafavi M, Chen W, FitzGerald JM. The projected economic and health burden of sub-optimal asthma control in Canada. *Respir Med.* 2018;138:7-12.
33. Tabachnik E, Levison H. Infantile bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1 mai 1981;67(5):339-47.

34. Lougheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, Licskai C, Dell SD, Rowe BH, et al. Canadian Thoracic Society 2012 Guideline Update : Diagnosis and Management of Asthma in Preschoolers, Children and Adults: Executive Summary. *Can Respir J.* 2012;19(6):e81-8.
35. Asthma Care Quick Reference : Diagnosing and Managing Asthma [Internet]. National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012 [cité 3 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.nhlbi.nih.gov/>
36. Asthma Diagnosis and Treatment Guideline [Internet]. Kaiser Permanente; 2015. Disponible sur: <https://wa.kaiserpermanente.org/>
37. Asher I, McNamara D, Davies C, Demetriou T, Fleming T, Harwood M, et al. Asthma and Respiratory Foundation NZ child and adolescent asthma guidelines : a quick reference guide. *NZMA.* déc 2017;130(1466):10-33.
38. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children : an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 1 oct 2008;32(4):1096-110.
39. Référentiel National de Sémiologie Respiratoire [Internet]. Collège des Enseignants de Pneumologie; 2009 [cité 21 juill 2018]. Disponible sur: <http://cep.splf.fr/>
40. Sémiologie de l'appareil respiratoire [Internet]. Collège des enseignants en sémiologie; 2013 [cité 21 juill 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/>
41. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *The Lancet.* 3 mai 2014;383(9928):1593-604.
42. Elphick HE, Sherlock P, Foxall G, Simpson EJ, Shiell NA, Primhak RA, et al. Survey of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child.* 1 janv 2001;84(1):35-9.
43. Thibault A, Renoux C. Difficultés des médecins généralistes dans la prescription du traitement de fond dans l'asthme de l'enfant : enquête qualitative. [Tours, France]: SCD de l'université de Tours; 2013.
44. Montnémery P, Hansson L, Lanke J, Lindholm L-H, Nyberg P, Löfdahl C-G, et al. Accuracy of a first diagnosis of asthma in primary health care. *Fam Pract.* 1 août 2002;19(4):365-8.
45. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 19 janv 1995;332(3):133-8.

46. Ducharme FM, Dell SD, Radhakrishnan D, Grad RM, Watson WT, Yang CL, et al. Le diagnostic et la prise en charge de l'asthme chez les enfants d'âge préscolaire : document de principes de la Société canadienne de thoracologie et de la Société canadienne de pédiatrie. *Paediatr Child Health*. oct 2015;20(7):362-71.
47. Østergaard MS. Childhood asthma : reasons for diagnostic delay and facilitation of early diagnosis — a qualitative study. *Prim Care Respir J*. févr 2005;14(1):25-30.
48. Ryan PH, Bernstein DI, Lockey J, Reponen T, Levin L, Grinshpun S, et al. Exposure to traffic-related particles and endotoxin during infancy is associated with wheezing at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 déc 2009;180(11):1068-75.
49. Lewis KM, Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, Porta D, Forastiere F, et al. Mother's education and offspring asthma risk in 10 European cohort studies. *Eur J Epidemiol*. sept 2017;32(9):797-805.
50. Devereux G, Turner SW, Craig LCA, McNeill G, Martindale S, Harbour PJ, et al. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2006;174(5):499-507.
51. Caudri D, Savenije OEM, Smit HA, Postma DS, Koppelman GH, Wijga AH, et al. Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. déc 2013;43(12):1395-405.
52. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing Rhinovirus Illnesses in Early Life Predict Asthma Development in High-Risk Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 2008;178(7):667-72.
53. Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Källén B. Confirmed association between neonatal phototherapy or neonatal icterus and risk of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. juin 2010;21(4 Pt 2):e733-739.
54. Litonjua AA, Milton DK, Celedon JC, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. A longitudinal analysis of wheezing in young children : The independent effects of early life exposure to house dust endotoxin, allergens, and pets. *J Allergy Clin Immunol*. 1 nov 2002;110(5):736-42.
55. Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. janv 2015;45(1):137-45.

56. Bråbäck L, Lodge CJ, Lowe AJ, Dharmage SC, Olsson D, Forsberg B. Childhood asthma and smoking exposures before conception-A three-generational cohort study. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(4):361-8.
57. Yon DK, Ha EK, Lee S-Y, Kim WK, Park YM, Kim J, et al. Hepatitis B immunogenicity after a primary vaccination course associated with childhood asthma, allergic rhinitis, and allergen sensitization. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(2):221-4.
58. Luijk MPCM, Sonnenschein-van der Voort AMM, Mileva-Seitz VR, Jansen PW, Verhulst FC, Hofman A, et al. Is parent-child bed-sharing a risk for wheezing and asthma in early childhood? *Eur Respir J*. mars 2015;45(3):661-9.
59. Gehring U, Wijga AH, Brauer M, Fischer P, de Jongste JC, Kerkhof M, et al. Traffic-related Air Pollution and the Development of Asthma and Allergies during the First 8 Years of Life. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mars 2010;181(6):596-603.
60. Brussee JE, Smit HA, Koopman LP, Wijga AH, Kerkhof M, Corver K, et al. Interrupter resistance and wheezing phenotypes at 4 years of age. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2004;169(2):209-13.
61. Rancière F, Bougas N, Viola M, Momas I. Early Exposure to Traffic-Related Air Pollution, Respiratory Symptoms at 4 Years of Age, and Potential Effect Modification by Parental Allergy, Stressful Family Events, and Sex : A Prospective Follow-up Study of the PARIS Birth Cohort. *Environ Health Perspect*. 2017;125(4):737-45.
62. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Pérez-Fernández V, Martinez-Torres A, Mallol J. Olive oil during pregnancy is associated with reduced wheezing during the first year of life of the offspring. *Pediatr Pulmonol*. avr 2010;45(4):395-402.
63. Adeyeye TE, Yeung EH, McLain AC, Lin S, Lawrence DA, Bell EM. Wheeze and Food Allergies in Children Born via Cesarean Section - The Upstate KIDS Study. *Am J Epidemiol*. 26 nov 2018;
64. Moraes LSL, Takano OA, Mallol J, Solé D. Risk factors associated with wheezing in infants. *J Pediatr (Rio J)*. déc 2013;89(6):559-66.
65. Almqvist C, Pershagen G, Wickman M. Low socioeconomic status as a risk factor for asthma, rhinitis and sensitization at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. mai 2005;35(5):612-8.

66. Zugna D, Galassi C, Annesi-Maesano I, Baiz N, Barros H, Basterrechea M, et al. Maternal complications in pregnancy and wheezing in early childhood : a pooled analysis of 14 birth cohorts. *Int J Epidemiol.* févr 2015;44(1):199-208.
67. Popovic M, Pizzi C, Rusconi F, Gagliardi L, Galassi C, Trevisan M, et al. The role of maternal anorexia nervosa and bulimia nervosa before and during pregnancy in early childhood wheezing : Findings from the NINFEA birth cohort study. *Int J Eat Disord.* 2 mai 2018;
68. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2004;114(4):755-60.
69. Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E, Martinez D, Henderson AJ, Granell R, et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Respir J.* 2016;48(1):115-24.
70. Gabriele C, Jaddoe VW, van Mastrigt E, Arends LR, Hofman A, Moll HA, et al. Exhaled nitric oxide and the risk of wheezing in infancy : the Generation R Study. *Eur Respir J.* mars 2012;39(3):567-72.
71. Wijga A, Tabak C, Postma DS, Kerkhof M, Wieringa MH, Hoekstra MO, et al. Sex differences in asthma during the first 8 years of life : The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 1 janv 2011;127(1):275-7.
72. Guerra S, Sartini C, Mendez M, Morales E, Guxens M, Basterrechea M, et al. Maternal prepregnancy obesity is an independent risk factor for frequent wheezing in infants by age 14 months. *Paediatr Perinat Epidemiol.* janv 2013;27(1):100-8.
73. Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec A-M, Giordanella J-P, et al. Influence of host and environmental factors on wheezing severity in infants : findings from the PARIS birth cohort. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* févr 2012;42(2):275-83.
74. Wijga AH, Smit HA, Kerkhof M, de Jongste JC, Gerritsen J, Neijens HJ, et al. Association of consumption of products containing milk fat with reduced asthma risk in pre-school children : the PIAMA birth cohort study. *Thorax.* juill 2003;58(7):567-72.

75. Virtanen SM, Kaila M, Pekkanen J, Kenward MG, Uusitalo U, Pietinen P, et al. Early introduction of oats associated with decreased risk of persistent asthma and early introduction of fish with decreased risk of allergic rhinitis. *Br J Nutr.* janv 2010;103(2):266-73.
76. Goksör E, Thengilsdottir H, Alm B, Norvenius G, Wennergren G. Prenatal paracetamol exposure and risk of wheeze at preschool age. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. déc 2011;100(12):1567-71.
77. Saglani S, Bush A. Asthma in preschool children: the next challenge. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* avr 2009;9(2):141-5.
78. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet Lond Engl.* 27 2018;391(10118):350-400.
79. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 mai 2012;(5):CD002314.
80. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ, Rodriguez-Martinez CE. Principal findings of systematic reviews for chronic treatment in childhood asthma. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* mai 2015;52(4):407-16.
81. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med.* oct 2000;162(4 Pt 1):1500-6.
82. Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, Rosenthal JL, Bakel LA, Parkin PC, et al. Preventing Exacerbations in Preschoolers With Recurrent Wheeze: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(6).
83. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics.* mars 2009;123(3):e519-525.
84. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-Term Inhaled Corticosteroids in Preschool Children at High Risk for Asthma. *N Engl J Med.* 11 mai 2006;354(19):1985-97.
85. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics.* sept 2001;108(3):E48.



86. Wahn U, Dass SB. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma. *Clin Ther.* 2008;30 Spec No:1026-35.
87. Bush A. Montelukast in paediatric asthma : where we are now and what still needs to be done? *Paediatr Respir Rev.* mars 2015;16(2):97-100.
88. Anselmo M. Pediatric asthma controller therapy. *Paediatr Drugs.* 1 févr 2011;13(1):11-7.
89. José BP de S, Camargos PAM, Cruz Filho ÁAS da, Corrêa R de A. Diagnostic accuracy of respiratory diseases in primary health units. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. déc 2014;60(6):599-612.
90. Cave AJ, Atkinson LL. Asthma in Preschool Children : A Review of the Diagnostic Challenges. *J Am Board Fam Med.* 7 janv 2014;27(4):538-48.
91. Herr M, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec AM, Giordanella JP, Just J, et al. [Management of wheezing disorders in infants participating in the PARIS birth cohort]. *Rev Mal Respir.* janv 2012;29(1):52-9.
92. Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2016 [cité 10 déc 2018]. Disponible sur: <https://ginasthma.org/>
93. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, et al. Evidence of a Causal Role of Winter Virus Infection during Infancy in Early Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 déc 2008;178(11):1123-9.
94. Amat F, Plantard C, Mulliez A, Petit I, Rochette E, Verdan M, et al. RSV-hRV co-infection is a risk factor for recurrent bronchial obstruction and early sensitization 3 years after bronchiolitis. *J Med Virol.* 2018;90(5):867-72.
95. Petrarca L, Nenna R, Frassanito A, Pierangeli A, Leonardi S, Scagnolari C, et al. Acute bronchiolitis : Influence of viral co-infection in infants hospitalized over 12 consecutive epidemic seasons. *J Med Virol.* 2018;90(4):631-8.
96. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy Is an Important Risk Factor for Asthma and Allergy at Age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mai 2000;161(5):1501-7.
97. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy

and wheeze : a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc*  
*Pediatr Allergy Immunol.* août 2005;16(5):386-92.

98. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, et al. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2009;123(5):1055-61, 1061.e1.

99. Voisin C, Sardella A, Marcucci F, Bernard A. Infant swimming in chlorinated pools and the risks of bronchiolitis, asthma and allergy. *Eur Respir J.* juill 2010;36(1):41-7.

100. Koponen P, Helminen M, Paassilta M, Luukkaala T, Korppi M. Preschool asthma after bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J.* 1 janv 2012;39(1):76-80.

101. Stagnara J, Balagny E, Cossalter B, Dommerges JP, Dournel C, Drahi E, et al. Conférence de consensus : prise en charge de la bronchiolite du nourrisson [Internet]. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé; 2000. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/>

102. Hancock DG, Charles-Britton B, Dixon D-L, Forsyth KD. The heterogeneity of viral bronchiolitis : A lack of universal consensus definitions. *Pediatr Pulmonol.* 52(9):1234-40.

103. Borland M, Cotterell E, Dalziel S, Oakley E, O'Brien S, Armstrong D, et al. Australasian bronchiolitis guideline [Internet]. Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative; 2016. Disponible sur: <http://www.predict.org.au/>

104. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. Bronchiolitis : Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age [Internet]. Canadian Paediatric Society; 2018 [cité 12 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.cps.ca/>

105. Duodecim, Finnish Pediatric Association, Finnish Society of General Practitioners. Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis and bronchiolitis in children. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. janv 2016;105(1):44-9.

106. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr.* 24 oct 2014;40:65.

107. South African Thoracic Society, South African Society of Paediatric Infectious Diseases, United South African Neonatal Association. South African guideline for the diagnosis, management and prevention of acute viral bronchiolitis in children. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 4 mai 2010;100(5):320, 322-5.

108. Bronchiolitis in children : diagnosis and management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2015 [cité 14 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/>
109. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline : the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. nov 2014;134(5):e1474-1502.
110. Che D, Caillère N, Jossieran L. Surveillance et épidémiologie de la bronchiolite du nourrisson en France. *Arch Pédiatrie*. 1 mars 2008;15(3):327-8.
111. BERNARD L. Virus respiratoires émergents [Internet]. 13ème journées nationales d'infectiologie; 2012 juin 14 [cité 26 janv 2019]; Tours, France. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/>
112. Which devices do people use ? [Internet]. Consumer barometer with Google. 2017 [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.consumerbarometer.com/en/graph-builder/?question=M1&filter=country:france%7CC1\\*:25\\_34,45\\_54,35\\_44&hidden=0,2,3,4,5,6,7,8,9](https://www.consumerbarometer.com/en/graph-builder/?question=M1&filter=country:france%7CC1*:25_34,45_54,35_44&hidden=0,2,3,4,5,6,7,8,9)
113. Moisy M. Poids à la naissance et origine sociale : qui sont les enfants les plus exposés au surpoids et à l'obésité ? *Etudes Résultats*. déc 2017;(1045):1-6.
114. Professions et catégories socioprofessionnelles [Internet]. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques; 2003. Disponible sur: <https://www.insee.fr/>
115. Catégorie socioprofessionnelle selon le sexe et l'âge en 2018 [Internet]. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques; 2019 [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/>
116. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis*. janv 1992;145(1):106-9.
117. Fécondité selon l'âge détaillé de la mère en 2018 [Internet]. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques; 2019 [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/>
118. Espace data.Drees [Internet]. Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques. 2018 [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.data.drees.sante.gouv.fr/>

119. Fortin N, Le Gras C, Picherot G, Guérin P, Moreau Klein A, Coste-Burel M, et al. Caractéristiques des épidémies de bronchiolite dans l'agglomération nantaise, 2007-2012 : apport de différentes sources de données. *Bull Epid Hebdo*. 21 janv 2014;2014:58-64.
120. Kerkhof M, Wijga AH, Brunekreef B, Smit HA, de Jongste JC, Aalberse RC, et al. Effects of pets on asthma development up to 8 years of age: the PIAMA study. *Allergy*. août 2009;64(8):1202-8.
121. Douwes J, van Strien R, Doekes G, Smit J, Kerkhof M, Gerritsen J, et al. Does early indoor microbial exposure reduce the risk of asthma? The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2006;117(5):1067-73.
122. Tischer CG, Hohmann C, Thiering E, Herbarth O, Müller A, Henderson J, et al. Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: an ENRIECO initiative. *Allergy*. déc 2011;66(12):1570-9.
123. Leermakers ETM, Sonnenschein-van der Voort AMM, Gaillard R, Hofman A, de Jongste JC, Jaddoe VWV, et al. Maternal weight, gestational weight gain and preschool wheezing : the Generation R Study. *Eur Respir J*. nov 2013;42(5):1234-43.
124. Amberbir A, Medhin G, Alem A, Britton J, Davey G, Venn A. The Role of Acetaminophen and Geohelminth Infection on the Incidence of Wheeze and Eczema. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2011;183(2):165-70.
125. Popovic M, Rusconi F, Zugna D, Galassi C, Merletti F, Migliore E, et al. Prenatal exposure to antibiotics and wheezing in infancy : a birth cohort study. *Eur Respir J*. mars 2016;47(3):810-7.
126. van Oeffelen A a. M, Bekkers MBM, Smit HA, Kerkhof M, Koppelman GH, Haveman-Nies A, et al. Serum micronutrient concentrations and childhood asthma : the PIAMA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. déc 2011;22(8):784-93.
127. Sordillo JE, Scirica CV, Rifas-Shiman SL, Gillman MW, Bunyavanich S, Camargo CA, et al. Prenatal and infant exposure to acetaminophen and ibuprofen and the risk for wheeze and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2015;135(2):441-8.
128. Brew BK, Lundholm C, Viktorin A, Lichtenstein P, Larsson H, Almqvist C. Longitudinal depression or anxiety in mothers and offspring asthma : a Swedish population-based study. *Int J Epidemiol*. 01 2018;47(1):166-74.

129. Lavigne E, Donelle J, Hatzopoulou M, Van Ryswyk K, van Donkelaar A, Martin RV, et al. Spatiotemporal Variations in Ambient Ultrafine Particles and the Incidence of Childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 20 févr 2019;
130. Norbäck D, Lu C, Zhang Y, Li B, Zhao Z, Huang C, et al. Sources of indoor particulate matter (PM) and outdoor air pollution in China in relation to asthma, wheeze, rhinitis and eczema among pre-school children : Synergistic effects between antibiotics use and PM10 and second hand smoke. *Environ Int*. 4 févr 2019;125:252-60.
131. Mikeš O, Vrbová M, Klánová J, Čupr P, Švancara J, Pikhart H. Early-life exposure to household chemicals and wheezing in children. *Sci Total Environ*. 25 janv 2019;663:418-25.

# Annexes

Annexe 1 : facteurs de risque ou de protection de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire ou de ses symptômes.

Auteur	Année	Pays	Type d'étude	Effectif	Période de suivi	Diagnostic	Facteurs étudiés	OR (IC 95 %)
Carroll et Al. (19)	2009	États-Unis d'Amérique	Étude de cohorte rétrospective	90000	De la naissance à 6 ans	Asthme	Bronchiolite hors période hivernale contre bronchiolite en période hivernale	1,15 (1,06;1,24)
							Tabagisme passif	2,14 (1,07;4,27)
Ryan et Al. (48)	2009	États-Unis d'Amérique	Étude de cohorte prospective	624	De la naissance à 3 ans	<i>Persistent wheezing</i>	Histoire parentale d'asthme	4,03 (2,25;7,23)
							Sexe masculin	2,78 (1,51;5,11)
							Exposition élevée au carbone élémentaire secondaire au trafic routier et présence d'endotoxine au domicile	5,85 (1,89;18,13)
Lewis et Al. (49)	2017	Europe	Méta-analyse	47099	De la naissance à 8 ans	Asthme	Tabagisme passif	2,47 (1,35;4,52)
							Histoire parentale d'asthme	2,12 (1,25;3,57)
							Sexe masculin	2,05 (1,20;3,50)
Devereux et Al. (50)	2006	Royaume-Uni	Étude de cohorte prospective	1159	De la naissance à 5 ans	Asthme	Indice relatif d'inégalité	1,46 (1,26;1,71)
							≥ 1 épisode de <i>wheezing</i> durant les 12 derniers mois	0,82 (0,71;0,95)
							Diagnostic d'asthme durant la vie de l'enfant	0,84 (0,72;0,98)
							Diagnostic d'asthme ou de <i>wheezing</i> durant les 12 derniers mois	0,79 (0,65;0,95)
Diagnostic d'asthme durant la vie de l'enfant							Apport maximal en Zinc durant la grossesse	0,83 (0,71;0,78)

<i>Auteur</i>	<i>Année</i>	<i>Pays</i>	<i>Type d'étude</i>	<i>Effectif</i>	<i>Période de suivi</i>	<i>Diagnostic</i>	<i>Facteurs étudiés</i>	<i>OR (IC 95 %)</i>
<b>Caudri et Al. (51)</b>	2013	Pays-Bas	Étude de cohorte prospective	2728	De la naissance à 8 ans	<i>Transient early wheezing</i>	Maladie allergique chez la mère	1,27 (1,02;1,59)
							Maladie allergique chez le père	1,46 (1,18;1,80)
							Sexe masculin	1,41 (1,15;1,73)
							Tabagisme actif de la mère durant la grossesse	1,51 (1,16;1,96)
							Fratrie plus âgée	1,31 (1,07;1,60)
							Garde en crèche durant la 1 <sup>ère</sup> année de vie	1,42 (1,14;1,77)
							Maladie allergique chez la mère	2,06 (1,36;3,12)
							Maladie allergique chez le père	
							Sexe masculin	2,06 (1,34;3,16)
							Allaitement maternel d'au moins 3 mois	0,61 (0,40;0,93)
<b>Jackson et Al. (52)</b>	2008	États-Unis d'Amérique	Étude de cohorte prospective	259	De la naissance à 6 ans	<i>Persistent wheezing</i>	Episode de <i>wheezing</i> avant 3 ans associé à rhinovirus seul	9,80 (4,3;22,0)
							Episode de <i>wheezing</i> avant 3 ans associé à rhinovirus et VRS	10,0 (4,5;22,2)
							Sensibilisation objectivée à un aéroallergène à 1 an	2,70 (1,2;6,2)
							Diagnostic médical d'asthme ou présence d'un traitement anti-asthmatique durant la 6 <sup>ème</sup> année de vie	
<b>Aspberg et Al. (53)</b>	2010	Suède	Étude cas-témoins	61256	De 2 à 15 ans	<i>Transient early wheezing</i>	Âge maternel < 20 ans	0,84 (0,79;0,90)
							Diabète maternel durant la grossesse	1,19 (1,12;1,28)
							Pré-éclampsie durant la grossesse	1,19 (1,19;1,29)
							Naissance par césarienne	1,30 (1,27;1,33)
							Prématurité < 37 SA	1,52 (1,47-1,57)
							Prématurité < 32 SA	2,18 (2,02-2,35)
							Poids de naissance < 2 500 g	1,52 (1,42-1,63)
							Poids de naissance < 1 500 g	2,23 (1,64-3,03)
							Petite taille pour l'âge gestationnel	1,22 (1,11-1,35)
							Score APGAR à 5 minutes < 7	1,50 (1,40-1,60)
Sepsis et/ou pneumopathie en période néonatale	1,42 (1,33-1,52)							
	Ventilation mécanique en période néonatale	2,47 (2,09-2,92)						
Ictère néonatale	1,45 (1,40-1,51)							
Photothérapie néonatale	1,35 (1,28-1,42)							



<i>Auteur</i>	<i>Année</i>	<i>Pays</i>	<i>Type d'étude</i>	<i>Effectif</i>	<i>Période de suivi</i>	<i>Diagnostic</i>	<i>Facteurs étudiés</i>	<i>OR (IC 95 %)</i>
<b>Litonjua et Al. (54)</b>	2002	États-Unis d'Amérique	Étude de cohorte rétrospective	226	De la naissance à 5 ans	$\geq 2$ épisodes de <i>wheezing</i> durant les 4 <sup>èmes</sup> années de vie	Exposition élevée à l'endotoxine au domicile	2,57 (1,00;6,62)
<b>Metsälä et Al. (55)</b>	2014	Finlande	Étude cas-témoins	13380	De la naissance à 5 ans	Diagnostic médical d'asthme et traitement anti-asthmatique entre 3 et 5 ans	Consommation maternelle de pénicilline durant la grossesse Consommation maternelle de céphalosporine durant la grossesse Consommation maternelle de macrolide durant la grossesse Consommation d'amoxicilline par l'enfant durant la 1 <sup>ère</sup> année de vie Consommation de macrolide par l'enfant durant la 1 <sup>ère</sup> année de vie Consommation de céphalosporine par l'enfant durant la 1 <sup>ère</sup> année de vie	1,23 (1,10;1,37) 1,46 (1,30;1,64) 1,28 (1,07;1,53) 1,46 (1,35;1,58) 1,61 (1,46;1,78) 1,79 (1,59;2,01)
<b>Bråbäck et Al. (56)</b>	2018	Suède	Étude de cohorte rétrospective	10329	De la naissance à 6 ans	$\geq 2$ prescriptions de traitement anti-asthmatique avant 3 ans et $\geq 2$ prescriptions après 3 ans	Tabagisme actif de la grand-mère maternelle durant le premier trimestre de sa grossesse	1,27 (1,08;1,49)
<b>Luijk et Al. (58)</b>	2015	Pays-Bas	Étude de cohorte prospective	6160	De la naissance à 6 ans	<i>Persistent wheezing</i> entre 1 et 6 ans Asthme à l'âge de 6 ans	Partage du lit avec les parents à 24 mois de vie	1,65 (1,17;2,35) 1,57 (1,03;2,38)
<b>Rancière et Al. (61)</b>	2017	France	Étude de cohorte prospective	2015	De la naissance à 4 ans	<i>Persistent wheezing</i>	Niveau de monoxyde d'azote augmenté (domicile et lieu de garde)	1,27 (1,09;1,47)
<b>Castro-Rodriguez et Al. (62)</b>	2010	Espagne	Étude de cohorte prospective	1409	De la naissance à 18 mois	$\geq 1$ épisode de <i>wheezing</i> durant les 12 premiers mois de vie	Sexe masculin Garde en crèche Dermatite atopique Asthme de la mère Tabagisme actif de la mère durant la grossesse Moississure sur les murs Utilisation d'huile d'olive pour la cuisson ou la salade durant la grossesse	1,81 (1,4;2,3) 2,16 (1,5;3,1) 1,95 (1,3;2,9) 2,16 (1,3;3,6) 1,83 (1,3;2,5) 1,72 (1,2;2,5) 0,57 (0,4;0,8)



<i>Auteur</i>	<i>Année</i>	<i>Pays</i>	<i>Type d'étude</i>	<i>Effectif</i>	<i>Période de suivi</i>	<i>Diagnostic</i>	<i>Facteurs étudiés</i>	<i>OR (IC 95 %)</i>
<b>Adeyeye et Al. (63)</b>	2018	États-Unis d'Amérique	Étude de cohorte prospective	5753	De la naissance à 36 mois	≥ 1 épisode de <i>wheezing</i>	Naissance par césarienne Naissance par césarienne en urgence	1,95 (1,17-3,25) 2,47 (1,31-4,66)
<b>Moraes et Al. (64)</b>	2013	Brésil	Étude de cohorte rétrospective	1060	De 12 et 15 mois	≥ 3 épisodes de <i>wheezing</i> durant la 1 <sup>ère</sup> année de vie	Premier épisode d'infection respiratoire haute après l'âge de 6 mois Utilisation d'antibiotique durant la 1 <sup>ère</sup> année de vie	0,38 (0,21;0,69) 2,36 (1,46;3,81)
<b>Almqvist et Al. (65)</b>	2005	Suède	Étude de cohorte prospective	4089	De la naissance à 4 ans	> 4 épisodes de <i>wheezing</i> durant les 12 derniers mois ou > 1 épisode et prescription de CSI	Hautes catégories socio-économiques	0,33 (0,17;0,66)
<b>Zugna et Al. (66)</b>	2015	Europe	Analyse poolée	85509	De la naissance à 24 mois	> 1 épisode de <i>wheezing</i> > 4 épisodes de <i>wheezing</i> ou > 2 épisodes lors de 2 périodes différentes	Pré-éclampsie durant la grossesse Surpoids maternel Obésité maternelle Pré-éclampsie durant la grossesse Surpoids maternel	1,09 (1,01;1,18) 1,08 (1,05;1,11) 1,12 (1,08;1,17) 1,23 (1,07;1,43) 1,19 (1,12;1,26)
<b>Popovic et Al. (67)</b>	2018	Italie	Étude de cohorte prospective	5150	De la naissance à 10 ans	≥ 1 épisode de <i>wheezing</i> entre 6 et 18 mois (± confirmé par un médecin)	Troubles de comportement alimentaire pré-partum Troubles de comportement alimentaire per-partum	1,68 (1,08;2,60) 2,52 (1,23;5,19)
<b>Kull et Al. (68)</b>	2004	Suède	Étude de cohorte prospective	4089	De la naissance à 4 ans	> 4 épisodes de <i>wheezing</i> durant les 12 derniers mois ou > 1 épisode de <i>wheezing</i> et prescription de CSI	Allaitement maternel d'au moins 4 mois Allaitement maternel exclusif d'au moins 3 ou 4 mois puis allaitement maternel non exclusif	0,72 (0,53;0,97) 0,44 (0,21;0,87)

<i>Auteur</i>	<i>Année</i>	<i>Pays</i>	<i>Type d'étude</i>	<i>Effectif</i>	<i>Période de suivi</i>	<i>Diagnostic</i>	<i>Facteurs étudiés</i>	<i>OR (IC 95 %)</i>
Vardavas et AL. (69)	2016	Europe	Méta-analyse	27993	De la naissance à 2 ans	≥ 1 épisode de <i>w/eezing</i> durant les 12 derniers mois	Tabagisme passif prénatal de la mère	1,11 (1,03;1,20)
							Tabagisme passif prénatal de la mère et post-natal de l'enfant	1,29 (1,19;1,40)
							Tabagisme actif prénatal de la mère et tabagisme passif post-natal de l'enfant	1,73 (1,59;1,88)
Gabriele et AL. (70)	2012	Pays-Bas	Étude de cohorte prospective	428	De la naissance à 24 mois	Episode de <i>w/eezing</i> durant la 2 <sup>ème</sup> année de vie	Chaque augmentation de ppm de FeNO mesuré à 6 mois	1,06 (1,01;1,11)
Guerra et AL. (72)	2012	Espagne	Étude de cohorte prospective	1107	De la naissance à 14 mois	≥ 4 épisodes de <i>w/eezing</i> durant les 14 premiers mois de vie	Mother pre-pregnancy obesity	4,20 (1,5;11,3)
Herr et AL. (73)	2012	France	Étude de cohorte prospective	1879	De la naissance à 18 mois	≥ 1 épisode de <i>w/eezing</i>	Tapis sur le sol de la chambre de l'enfant	1,39 (1,12;1,73)
							Présence d'un chat au domicile	0,65 (0,47;0,89)
							Travaux de rénovation au domicile après la naissance	1,42 (1,08;1,86)
Wijga et AL. (74)	2003	Pays-Bas	Étude de cohorte prospective	2978	De la naissance à 3 ans	Diagnostic médical d'asthme et prescription de traitement anti-asthmatique durant les 12 derniers mois	Consommation quotidienne de lait entier	0,53 (0,30;0,92)
							Consommation quotidienne de beurre	0,25 (0,07;0,82)
							Consommation quotidienne de pain complet	0,60 (0,39;0,93)
							Sexe masculin	2,26 (1,55;3,29)
							Maladie allergique chez la mère	2,16 (1,44;3,23)
Virtanen et AL. (75)	2009	Finlande	Étude de cohorte prospective	1293	De la naissance à 5 ans	Diagnostic médical d'asthme et ≥ 1 épisode de <i>w/eezing</i> ou prescription de traitement anti-asthmatique durant les 12 derniers mois	Introduction d'avoine avant le 5 <sup>ème</sup> mois de vie	0,23 (0,08;0,67)
Goksör et AL. (76)	2011	Suède	Étude de cohorte prospective	4171	De 6 mois à 4 ans et demi	Prescription de CSI durant les 12 derniers mois	Consommation de paracétamol durant la grossesse	1,60 (1,01;2,6)

<i>Auteur</i>	<i>Année</i>	<i>Pays</i>	<i>Type d'étude</i>	<i>Effectif</i>	<i>Période de suivi</i>	<i>Diagnostic</i>	<i>Facteurs étudiés</i>	<i>OR (IC 95 %)</i>
<b>Kerkhof et Al. (120)</b>	2009	Pays-Bas	Étude de cohorte prospective	2951	De la naissance à 8 ans	Episode de <i>wheezing</i> durant les 12 derniers mois entre 2 et 8 ans	Présence d'un chien au domicile	1,52 (1,12;2,05)
<b>Douwes et Al. (121)</b>	2006	Pays-Bas	Étude de cohorte prospective	690	De la naissance à 4 ans	<i>Persistent wheezing</i> à l'âge de 4 ans Asthme à l'âge de 4 ans	Exposition, à l'âge de 3 mois, à Penicillium et Aspergillus (marqueur de l'exposition fongique en intérieur)	0,37 (0,15;0,96) 0,42 (0,18;0,99)
<b>Tischer et Al. (122)</b>	2011	Europe	Méta-analyse	31742	De la naissance à 10 ans	Symptômes d'asthme entre 0 et 2 ans	Moississures et/ou signes d'humidité visibles au domicile durant les 2 premières années de vie	1,39 (1,05;1,84)
<b>Leermakers et Al. (123)</b>	2013	Pays-Bas	Étude de cohorte prospective	4656	De la naissance à 4 ans	De la naissance à $\geq 1$ épisode de <i>wheezing</i> entre 1 et 4 ans	Obésité avant la grossesse chez des mères avec antécédent d'asthme	1,47 (1,12;1,95)
<b>Amberbir et Al. (124)</b>	2011	Éthiopie	Étude de cohorte prospective	1006	De la naissance à 3 ans	$\geq 1$ épisode de <i>wheezing</i> entre 1 et 3 ans sans épisode de <i>wheezing</i> avant l'âge de 1 an	Consommation de 1 à 3 doses de paracétamol par mois avant l'âge de 1 an Consommation de 4 doses de paracétamol ou plus par mois avant l'âge de 1 an	1,88 (1,03;3,44) 7,25 (2,02;25,95)
<b>Popovic et Al. (125)</b>	2016	Italie	Étude de cohorte prospective	3985	De la naissance à 7 ans	$> 1$ épisode de <i>wheezing</i> avant l'âge de 6 mois et $> 1$ épisode entre 6 et 18 mois	Consommation d'antibiotique durant le 3 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse	2,09 (1,32;3,29)
<b>Van Oeffelen et Al. (126)</b>	2011	Pays-Bas	Étude de cohorte prospective	372	De la naissance à 8 ans	Asthme sévère à l'âge de 4 ans	Concentration sanguine en vitamine D augmentée	0,49 (0,25;0,95)



<i>Auteur</i>	<i>Année</i>	<i>Pays</i>	<i>Type d'étude</i>	<i>Effectif</i>	<i>Période de suivi</i>	<i>Diagnostic</i>	<i>Facteurs étudiés</i>	<i>OR (IC 95 %)</i>
Sordillo et Al. (127)	2014	États-Unis d'Amérique	Étude de cohorte prospective	1490	De la naissance à 5 ans	Diagnostic médical d'asthme entre 3 et 5 ans	Consommation de paracétamol augmentée de l'enfant	1,27 (1,08;1,49)
							Consommation d'ibuprofène augmentée de l'enfant	1,31 (1,10;1,58)
Brew et Al. (128)	2018	Suède	Étude de cohorte rétrospective	360526	De 1 à 5 ans	Diagnostic médical d'asthme ou prescription de traitement anti-asthmatique entre 1 et 5 ans et durant la 5 <sup>ème</sup> année de vie	≥ 2 épisodes de dépression ou d'anxiété chez la mère	1,44 (1,38;1,52)
Lavigne et Al. (129)	2019	Canada	Étude de cohorte rétrospective	160641	De la naissance à 6 ans	Diagnostic d'asthme avant l'âge de 6 ans	Augmentation de l'exposition aux particules ultrafines durant le 2 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse par interquartile	1,05 (1,01;1,09)
Norbäck et Al. (130)	2019	Chine	Étude épidémiologique rétrospective	39782	De 3 à 6 ans	Diagnostic médical d'asthme avant l'âge de 6 ans	Exposition au NO <sub>2</sub> en extérieur	1,19 (1,06;1,34)
							Exposition au brûleur de bobine de moustique	1,13 (1,02;1,26)
Mikeš et Al. (131)	2019	République Tchèque	Étude de cohorte prospective	3411	De la naissance à 5 ans		<i>Intermediate onset transient wheezing</i>	1,27 (1,10;1,47)
							<i>Early onset persistent wheezing</i>	1,36 (1,04;1,77)
							<i>Intermediate onset persistent wheezing</i>	1,23 (1,03;1,43)

OR : Odds Ratio ; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; SA : Semaine d'Aménorrhée ; CSI : CorticoStéroïdes Inhalés ; ppm : particules par milliard ; FeNO : Fraction Exprimée de monoxyde d'azote

# Abstract

Preschool asthma is a common disease, affecting 11 % of french children. It has important consequences, especially in quality of life, despite the treatment's significant efficiency.

A part of the answer is that there're a lot of over and underdiagnosis and lead to a poor managment. Indeed, the diagnosis of preschool asthma is difficult. There is no consensus on symptoms. Its differential diagnosis are multiple with close symptomatology. And there is no diagnostic tests available in primary care.

This thesis cover a prospective cohort study in France in primary care. The interest of our study lies in identifying an at risk population for preschool asthma in order in improving the diagnosis and the managment in primary care. The main objective is to identify the risk and protective factors of preschool asthma.

It'll follow children under 12 months of age divided into 2 groups for 60 months. One with children suffering from their first bronchiolitis and the second with children without bronchiolitis. Folow up will be provided by questionnaires, medical exams and administrative data. It will study several risk and protective factors, the consumption of care and medical goods or whether asthma prevalence.

# Résumé

L'asthme de l'enfant d'âge préscolaire est une maladie touchant l'enfant de moins de 6 ans. Il s'agit d'une maladie fréquente qui atteint 11 % des enfants en France, avec des conséquences importantes, surtout en termes de qualité de vie malgré des traitements efficaces.

Cela s'explique en partie par un taux important de sur et de sous diagnostics et à une prise en charge non optimale des patients. En effet, le diagnostic de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire est difficile. Ses symptômes ne sont pas consensuels. Ses diagnostics différentiels sont nombreux et cliniquement proches. Et il n'existe pas d'examen complémentaire réalisable en soins primaires pour faciliter ou confirmer le diagnostic.

Cette thèse traite d'une étude de cohorte prospective nationale en soins primaires. Elle cherche à permettre l'identification d'une population de patient à risque afin d'améliorer le diagnostic positif et la prise en charge en soins primaires. L'objectif principal est de rechercher les facteurs de risque et de protection de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire.

Elle inclue deux strates de patients âgés de moins de 12 mois consultant en médecine générale. L'une est constituée de patients atteints d'une 1ère bronchiolite et l'autre de patients sans antécédent de bronchiolite. Le recueil de données se fera sur 60 mois via des questionnaires, des consultations médicales dédiées et des données administratives. Elle permettra d'étudier plusieurs facteurs de risque et de protection, la consommation de soins et de biens médicaux ou encore la prévalence de l'asthme de l'enfant d'âge préscolaire.

---

## Mots-clés

Asthme (asthma) ; nourrisson (infant) ; préscolaire (preschool) ; étude de cohorte (cohort study) ; facteurs de risque (risk factor) ; soins primaires (primary care)