



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ANNÉE 2021 - N°007

**FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION PAR LE VRS CHEZ
L'ENFANT NÉ AVANT 34 SEMAINES D'AMÉNORRHÉE**

THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE

Présentée à L'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 18 janvier 2021
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

MULOT Gwenaëlle
Née le 11/09/1992 à VIRE (14)

Sous la direction du Docteur Marine BUTIN

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président	Pr Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pr Pierre COCHAT
Directeur Général des services	M. Damien VERHAEGHE
Secteur Santé :	
Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est	Pr Gilles RODE
Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux	Pr Carole BURILLON
Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques (ISPB)	Pr Christine VINCIGUERRA
Doyenne de l'UFR d'Odontologie	Pr Dominique SEUX
Directeur de l'Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Dr Xavier PERROT
Directrice du département de Biologie Humaine	Pr Anne-Marie SCHOTT
Secteur Sciences et Technologie :	
Administratrice Provisoire de l'UFR BioSciences	Pr Kathrin GIESELER
Administrateur Provisoire de l'UFR Faculté des Sciences Et Technologies	Pr Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	M. Yannick VANPOULLE
Directeur de Polytech	Pr Emmanuel PERRIN
Directeur de l'IUT	Pr Christophe VITON
Directeur de l'Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	M. Nicolas LEBOISNE
Directrice de l'Observatoire de Lyon	Pr Isabelle DANIEL
Administrateur Provisoire de l'Institut National Supérieur du Professorat et de l'Education (INSPé)	M. Pierre CHAREYRON
Directrice du Département Composante Génie Electrique et Procédés (GEP)	Pr Rosaria FERRIGNO
Directeur du Département Composante Informatique	Pr Behzad SHARIAT TORBAGHAN
Directeur du Département Composante Mécanique	Pr Marc BUFFAT

Faculté de Médecine Lyon Est

Liste des enseignants 2020/2021

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COCHAT	Pierre	Pédiatrie (<i>en retraite à compter du 01/03/2021</i>)
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FINET	Gérard	Cardiologie
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
LACHAUX	Alain	Pédiatrie
MIOSSEC	Pierre	Rhumatologie
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
NINET	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire (<i>à la retraite au 01.04.2021</i>)
OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Cardiologie (<i>en disponibilité jusqu'au 31.08.21</i>)
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
ZOULIM	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BOILLOT	Olivier	Chirurgie viscérale et digestive
BRETON	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHEVALIER	Philippe	Cardiologie
COLIN	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophtalmologie
DOUEK	Charles-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	Christian	Chirurgie viscérale et digestive
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion

DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
EDERY GAUCHERAND GUEYFFIER	Charles Patrick Pascal François	Génétique Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
HONNORAT	Jérôme	Neurologie
LERMUSIAUX	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LINA	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MERTENS	Patrick	Neurochirurgie
MORELON	Emmanuel	Néphrologie
MOULIN	Philippe	Endocrinologie
NEGRIER	Claude	Hématologie ; transfusion
RODE	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
SCHOTT-PETHELAZ	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TRUY	Eric	Oto-rhino-laryngologie
TERRA	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
TURJMAN	Francis	Radiologie et imagerie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

ADER	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
ARGAUD	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
AUBRUN	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BADET	Lionel	Urologie
BERTHEZENE	Yves	Radiologie et imagerie médicale
BESSEREAU	Jean-Louis	Biologie cellulaire
BRAYE	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
BUZLUCA DARGAUD	Yesim	Hématologie ; transfusion
CALENDER	Alain	Génétique
CHAPURLAT	Roland	Rhumatologie
CHARBOTEL	Barbara	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	Marc	Urologie
COTTIN	Vincent	Pneumologie ; addictologie
COTTON	François	Radiologie et imagerie médicale
DAVID	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DEVOUASSOUX	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
DI FILLIPO	Sylvie	Cardiologie
DUBERNARD		
DUBOURG	Laurence Gil	Physiologie Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUMORTIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
FANTON	Laurent	Médecine légale
FAUVEL	Jean-Pierre	Thérapeutique
FELLAHI	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
FERRY	Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
FOURNERET	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
FROMENT (TILIKETE)	Caroline	Neurologie
GUENOT	Marc	Neurochirurgie
GUIBAUD	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
JACQUIN-COURTOIS	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
JAVOUHEY	Etienne	Pédiatrie

JUILLARD	Laurent	Néphrologie
JULLIEN	Denis	Dermato-vénéréologie
KODJIKIAN	Laurent	Ophthalmologie
KROLAK SALMON	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
LEJEUNE	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
LESURTEL	Mickaël	Chirurgie générale
MABRUT	Jean-Yves	Chirurgie générale
MERLE	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MICHEL	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
NICOLINO	Marc	Pédiatrie
PICOT	Stéphane	Parasitologie et mycologie
PONCET	Gilles	Chirurgie viscérale et digestive
POULET	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
RAVEROT	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
RAY-COQUARD	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
ROBERT	Maud	Chirurgie digestive
ROSSETTI	Yves	Médecine Physique de la Réadaptation
ROUVIERE	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
ROY	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	Mohamed	Psychiatrie d'adultes et addictologie
SCHAEFFER	Laurent	Biologie cellulaire
VANHEMS	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	Sandra	Neurologie
WATTEL	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
COUR	Martin	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUCLOS	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUCRAY	François	Neurologie
EKER	Omer	Radiologie ; imagerie médicale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GLEIZAL	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	Arnaud	Médecine interne
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire

JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LESCA	Gaëtan	Génétique
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
MAUCORT BOULCH	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MOKHAM	Kayvan	Chirurgie viscérale et digestive
MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PERETTI	Noël	Pédiatrie
PIOCHE	Mathieu	Gastroentérologie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROMAN	Sabine	Gastroentérologie
SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
THIBAUT	Hélène	Cardiologie
VENET	Fabienne	Immunologie

**Professeur des Universités
Classe exceptionnelle**

PERRU	Olivier	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
-------	---------	--

**Professeur des Universités - Médecine Générale
Première classe**

FLORI	Marie
LETRILLIART	Laurent

**Professeur des Universités - Médecine Générale
Deuxième classe**

ZERBIB	Yves
--------	------

Professeurs associés de Médecine Générale

FARGE	Thierry
LAINÉ	Xavier

Professeurs associés autres disciplines

BERARD	Annick	Pharmacie fondamentale ; pharmacie clinique
CHVETZOFF	Gisèle	Médecine palliative
LAMBLIN	Géry	Gynécologie ; obstétrique

Professeurs émérites

BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
--------	----------	---

CHAYVIALLE	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CORDIER	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEIDHARDT	Jean-Pierre	Anatomie
PUGEAUT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SCHEIBER	Christian	Biophysique ; Médecine Nucléaire
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
THIVOLET-BEJUI	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

BENCHAIB	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
BRINGUIER	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
LE BARS	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
PERSAT	Florence	Parasitologie et mycologie
PIATON	Eric	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
STREICHENBERGER	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARRIERE	Sybil	Endocrinologie
COZON	Grégoire	Immunologie
ESCURET	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PINA-JOMIR	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK-GUILLEM	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CORTET	Marion	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COUTANT	Frédéric	Immunologie
CURIE	Aurore	Pédiatrie
DURUISSEAUX	Michaël	Pneumologie
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
HAESEBAERT	Frédéric	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
JACQUESSON	Timothee	Neurochirurgie
JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LACON REYNAUD	Quitterie	Médecine interne ; gériatrie ; addictologie
LEMOINE	Sandrine	Néphrologie
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie
ROUCHER BOULEZ	Florence	Biochimie et biologie moléculaire
SIMONET	Thomas	Biologie cellulaire

Maître de Conférences

Classe normale

DALIBERT	Lucie	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
GOFFETTE	Jérôme	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
LASSERRE	Evelyne	Ethnologie préhistoire anthropologie
LECHOPIER	Nicolas	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
NAZARE	Julie-Anne	Physiologie
PANTHU	Baptiste	Biologie Cellulaire
VIALLON	Vivian	Mathématiques appliquées
VIGNERON	Arnaud	Biochimie, biologie
VINDRIEUX	David	Physiologie

Maitre de Conférence de Médecine Générale

CHANELIERE Marc

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

DE FREMINVILLE Humbert
PERROTIN Sofia
PIGACHE Christophe
ZORZI Frédéric

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

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

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Olivier CLARIS :

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. J'ai pu avoir le plaisir d'effectuer mon stage de néonatalogie dans votre service lors du 5^e semestre de mon internat, et j'en ai retenu votre grande bienveillance, votre pédagogie et l'implication sans faille dont vous faite preuve envers votre service. Soyez assuré de toute ma gratitude et mon respect.

Monsieur le Professeur Jean-Charles PICAUD :

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et d'y apporter votre expertise de néonatalogue. Veuillez recevoir ici l'expression de mes remerciements sincères et de tout mon respect.

Monsieur le Professeur Yves GILLET :

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Si je n'ai malheureusement pas pu effectuer de stage au urgences pédiatriques, j'ai pu travailler sous votre égide dans le service de pédiatrie générale où j'ai pu bénéficier de votre pédagogie, de vos connaissances et de votre humanité dans une bonne humeur générale. Je tiens à vous faire part de mon profond respect.

Madame le Docteur Marine BUTIN :

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet dans lequel je me suis plongée avec plaisir, et de me faire l'honneur de diriger cette thèse. Malgré le nombre (assez importants) de sollicitations, questionnements et divers égarements dont j'ai pu faire preuve dans la rédaction de ce qui est pour moi un premier travail de recherche, tu as fais preuve de patience, de pédagogie et de persévérance. Tu as également pu encaisser (et corriger) un nombre que j'estime non négligeable de fautes d'orthographe et de grammaire ! J'admire le dévouement dont tu fais preuve envers la néonatalogie, l'infectiologie et la recherche, c'est une inspiration pour ma propre carrière médicale. Sois assurée de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

A mes parents, merci pour le soutien infaillibles dont vous avez fait preuve tout le long de ces (longues) études, que ce soit sur le plan moral ou matériel. Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises, pour l'amour sans limite que vous portez à vos enfants (y compris félins), pour avoir cru en moi, même quand je n'y croyais pas. Merci d'avoir créé l'impulsion qui m'a fait démarrer ce long périple, qui se termine à présent. J'espère de tout cœur que mon rapprochement géographique récent me permettra de profiter de vous plus fréquemment.

A ma sœur Charlotte et mon frère Antoine, merci pour votre soutien, merci d'arriver à supporter votre grande sœur malgré son mauvais caractère (familial). Charlotte au-delà d'une sœur tu restes ma meilleure amie malgré l'éloignement. Antoine te voir grandir, évoluer et surmonter brillamment les difficultés sur ton chemin sont une inspiration de tous les jours. Vous comptez pour moi plus que tout au monde.

A ma grand-mère mamie Georgette, matriarche d'un empire de plus en plus important !

A ma grand-mère Marie-Thérèse, merci de veiller sur moi à ta manière, à mes grands pères Robert et René qui seraient sûrement fiers aujourd'hui.

A mes (très) nombreux cousines et cousins, mais plus particulièrement à toi Simon qui t'engages sur la merveilleuse voie de la pédiatrie, et à toi Noémie qui sait depuis presque toujours répondre avec sagesse à mes questions métaphysiques.

A Camille, je ne t'ai pas vue venir, mais que serais-je sans nos debriefing/psychothérapies mutuelles interminables un verre de vin à la main, répétés à l'infini sans essoufflements, à ces soirées mémorables dans divers bars et péniches de Lyon à perdre raison ~~et dignité~~ (sans aucuns regrets), à tes mooves inimitables sur le dance floor ! Tu as été un de mes plus grand soutien à travers cet internat, je pense même pouvoir dire que je ne l'aurais pas terminé sans toi, en tout cas pas dans le même état. Tu mérites le meilleur (et je crois que tu l'as ;)).

Aux Caenquistadors, Normandie forever, Marie D., Marie L. Benjamin Pu., Benjamin Po., (vous étiez obligés d'avoir tous le même prénom?!), François, JB, Camille. Merci aux bancs de la faculté de Caen d'avoir accueillis vos si beaux fessiers et de nous avoir tous réunis. Vous connaissez déjà mon amour pour vous, je retransverse quand même la France dans le sens inverse après vos nombreuses sollicitations ! Remerciement spécial à mon logeur, Dobby t'es sincèrement reconnaissante.

A Maéva, ma plus vieille amie, nous avons pris des chemins très différents mais j'ai appris la vie à tes côtés depuis les bancs de la maternelle, de la basique peinture avec les doigts en

passant par la trigonométrie jusqu'à comment tenir un appartement ! Je te souhaite le meilleur. A ta famille également, Béatrice, François, Eliaz et Ianis, je ne me vois pas passer de meilleurs vacances autrement qu'avec vous.

A notre promo 2016 : à la GAS team, Alice et Sarah, comme dirais cette dernière « mes p'tits bébés », on a commencé cette aventure ensemble comme trois petits poussins (ou mulots) perdus au milieu d'un vaste poulaillers, on a partagé larmes et fou rires, on en a vécu du désespoir, mais on a fini par s'en sortir ! Je ne désespère pas d'un jour vous faire venir dans le Nord Ouest pour qu'on le monte quand même, ce cabinet parfait.

A Alessandra, ta bonne humeur contagieuse, ton franc parler rafraîchissant, on a pu être frontales ensemble et ça c'est ce que je préfère !

A Thomas, notre exemple à tous, merci de ton investissement dans la promo, merci de nous avoir accueilli sur tes terres !

A Camille, Marianne, Lucie M., Sylvain, Aurelianne, Coline, Lucie B., Timothée, et même Tom, j't'aime bien même si tu nous as abandonné.

A la petite team de néonatalogie, Audrey, Cloé, Angélique et Carla et nos innombrable restaurants libanais, et à tous les co-internes que j'ai eu le plaisir de côtoyer (et qui ont réussi à me supporter).

Aux cheffes de cliniques et assistantes avec qui j'ai pu travailler, mais surtout Audrey et Elodie qui ont été témoins de nos débuts difficiles, et Solenn qui a volé à mon secours un funeste jour de novembre à l'IHOP. Vous avez un courage que je n'aurais jamais !

A Marie-Christine, Sophie et Jean, merci de m'avoir introduit un monde du libéral et de m'avoir partagé l'amour que vous avez de votre profession et des enfants, j'ai beaucoup appris à vos côtés et compte bien suivre vos pas.

Un grand merci au Professeur Mehdi Benchaib qui a effectué le travail de statistique pour cette thèse, et au Professeur Jean-Sébastien Casalegno pour son aide précieuse pour ce travail, qui n'aurait pas pu voir le jour sans eux.

« N'oubliez jamais que le soleil finit toujours par se lever »

TABLE DES MATIÈRES

Abréviations.....	16
I. Introduction.....	17
1. Population prématurée.....	17
1.1. Définition et épidémiologie.....	17
1.2. Complications pulmonaires / dysplasie bronchopulmonaire.....	18
2. Virus respiratoire syncytial.....	18
2.1. Le virus.....	18
2.2. Épidémiologie.....	19
2.3. Physiopathologie et clinique.....	20
3. Traitement de la bronchiolite.....	21
3.1. Spécifique.....	21
3.2. Symptomatique.....	22
3.3. Prophylactique.....	24
3.3.1. Immunoglobulines polyclonales.....	24
3.3.2. Immunoglobulines monoclonales.....	24
3.3.3. Vaccination.....	25
4. Facteurs de risques et scores.....	26
II. Matériel et méthodes.....	29
1. Type d'étude et population étudiée.....	29
2. Variables étudiées.....	29
3. Critères de jugement.....	30
4. Autorisations.....	31
5. Statistiques.....	31
III. Résultats.....	32
1. Caractéristiques générales de la cohorte.....	32
2. Analyse univariée.....	33
3. Analyse multivariée.....	35
IV. Discussion.....	37
1. Intégration de l'étude dans les connaissances actuelles.....	37
2. Principaux résultats.....	37
3. Limites de l'étude.....	41
4. Perspectives d'application des résultats et de travaux complémentaires.....	41

Conclusions.....	43
Références bibliographiques.....	45

ABRÉVIATIONS

AAP	American Academy of Pediatrics
AGN	Age Gestationnel de Naissance
ARN	Acide Ribonucléique
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DBP	Dysplasie Bronchopulmonaire
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	Hémorragie Intra-Ventriculaire
IC	Intervalle de Confiance
ICCA	IntelliSpace Critical Care and Anesthesia
IgG	Immunoglobuline G
IPP	Identifiant Permanent Patient
NC	Non connus
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PN	Poids de Naissance
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
ROR	Rougeole Oreillon Rubéole
RR	Risque Relatif
RSV IGIV	Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SA	Semaines d'Aménorrhées
VRS	Virus Respiratoire Syncytial

I. INTRODUCTION

1. Population prématurée

1.1 Définition et épidémiologie

La naissance prématurée, c'est à dire avant 37 semaines d'aménorrhée (SA), représentait 11,1% des naissances vivantes en 2010, soit presque 15 millions d'enfants dans le monde (1).

La prématurité peut être spontanée (liée à de multiples facteurs de risques tels que les antécédents de naissance prématurée, l'anatomie cervico-utérine de la mère, les grossesses multiples par exemple) ou iatrogène quand une pathologie maternelle ou fœtale nécessite d'induire la naissance rapidement pour éviter la survenue de complications (2).

Si de nombreux progrès ont été faits quant à la prise en charge du prématuré en réanimation sur les dernières décennies, permettant d'en améliorer nettement le pronostic, elle reste la première cause de mortalité néonatale, représentant 35 % des 3,1 millions de décès néonataux précoces annuels (3). Cette mortalité est influencée par des facteurs pré, péri et postnataux.

Les facteurs prénataux entraînant une mortalité accrue sont principalement le faible âge gestationnel et poids fœtal, le sexe masculin, la présence de comorbidités (malformation, pathologies génétiques ...) et l'absence de traitement anténatal maternel par corticoïdes (1,4).

Les facteurs augmentant la mortalité liée à l'accouchement sont le faible score d'Apgar, la nécessité de compressions thoraciques et/ou d'injection d'adrénaline.

Enfin les facteurs postnataux augmentant la mortalité sont notamment la naissance en dehors d'une structure qualifiée à la prise en charge d'un prématuré, l'absence d'administration de surfactant (si elle est nécessaire), le type de support respiratoire ainsi que sa durée, une haute fraction en oxygène inspirée, les sepsis néonataux (5,6).

Durant leurs premiers mois de vie, les enfants nés prématurés sont exposés à des complications d'origines diverses mais souvent intriquées : les apnées, la détresse respiratoire, l'entérocolite ulcéronécrosante, les hémorragies intraventriculaires, les infections néonatales précoces et tardives, l'hypoglycémie, les difficultés alimentaires etc (1,2,6). Ils sont également plus à risque de ré-hospitalisation dans les semaines suivant leur sortie de néonatalogie.

Passée la période périnatale, les enfants nés prématurés peuvent également faire face à de nombreuses complications : troubles visuels et auditifs, pathologie pulmonaire et cardiovasculaire chronique, troubles neuro-développementaux, psychiatriques et troubles du comportement, sans compter l'impact de la prématurité sur les relations familiales (1–3,6).

1.2. Complications pulmonaires / dysplasie bronchopulmonaire

La dysplasie bronchopulmonaire est une maladie chronique associée à une altération du développement pulmonaire. Elle est définie par la présence de besoins en O₂ supérieurs à 21 % à 28 jours de vie ou après 36 semaines d'âge corrigé.

C'est une maladie multifactorielle touchant principalement l'enfant né prématuré, et qui n'a donc pas terminé son développement pulmonaire à la naissance. Elle est favorisée par la haute exposition à l'oxygène et par les lésions mécaniques dues à la ventilation (7). Elle est associée à une réponse inflammatoire inadaptée caractérisée par une accumulation de neutrophiles et macrophages dans le poumon malade, ainsi que par la production de facteurs de croissance et de cytokines augmentant la perméabilité vasculaire (8).

Sa sévérité est définie par rapport au support ventilatoire nécessaire à 36 SA : elle est considérée comme sévère si le besoin en oxygène dépasse 30 % ou si l'enfant nécessite une ventilation en pression positive à 36 SA. Dans les cas les plus sévères, le recours à une ventilation prolongée, voire à la trachéotomie est nécessaire.

La dysplasie bronchopulmonaire est la comorbidité la plus commune chez l'enfant prématuré. Elle est responsable de nombreuses complications sur le plan respiratoire mais également cardiovasculaire et neurodéveloppemental, ce qui en fait un problème de santé publique majeur (9). En particulier, elle se manifeste parfois par une hyperréactivité bronchique avec une susceptibilité à l'asthme du nourrisson. En conséquence, les nourrissons atteints de dysplasie bronchopulmonaire sont plus à risque de développer une bronchiolite sévère lors d'une infection par le VRS. Si l'utilisation anténatale de glucocorticoïdes chez la mère, l'administration de surfactant directement après la naissance et une ventilation moins agressive ont permis de diminuer significativement la mortalité des nouveaux-nés, l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire reste constante. En effet malgré de nombreux essais randomisés contrôlés étudiant l'efficacité de traitements pharmacologiques, de modes ventilatoires et de thérapies nutritionnelles, peu ont montrés un bénéfice .

2. Virus Respiratoire Syncytial

2.1. Le virus

Le VRS (Virus Respiratoire Syncytial) est un virus enveloppé à ARN appartenant au genre pneumovirus au sein de la famille des Paramyxoviridae. Son principal réservoir est constitué par les voies aériennes supérieures (10). Il comporte 2 protéines majeures : une glycoprotéine

F pour la fusion, et une glycoprotéine G pour l'attachement aux cellules de l'hôte (11). Il existe 2 sérotypes A et B différenciés par leur variation en glycoprotéine G, qui co-circulent au cours de l'épidémie mais dont la prédominance de l'un par rapport à l'autre varie d'une épidémie à l'autre (12).

Il est très contagieux et provoque des infections respiratoires basses en infectant l'épithélium des bronches, bronchioles et alvéoles pulmonaires. Sa reconnaissance par l'immunité innée induit une réponse T helper 2 et 17, et donc le recrutement de cellules T, de neutrophiles et d'éosinophiles, provoquant une inflammation conséquente et des lésions du tissu pulmonaire (13). Le diagnostic de ces infections est clinique, mais le virus peut être recherché par aspiration nasopharyngée et mis en évidence, soit de manière directe par immunofluorescence, culture cellulaire ou RT-PCR (le plus utilisé), soit de manière indirecte par ELISA (10,12).

L'immunité naturelle acquise contre le VRS n'est ni complète ni durable. Cela serait dû à une défaillance de la réponse immunitaire humorale et cellulaire découlant de la première infection à VRS, qui ne serait que partiellement efficace et cumulative. Les infections peuvent donc être récurrentes pendant les premières années de vie (15,16).

2.2. Épidémiologie

Les infections du tractus respiratoire en général sont les plus grandes causes de consultation et d'hospitalisation pendant la saison hivernale en pédiatrie, et le plus fréquent pathogène vecteur de ces infections dans le monde est le VRS, avec une estimation de 34 millions de cas annuels chez l'enfant de moins de 5 ans (17,18). En France métropolitaine et dans l'hémisphère nord en général, il sévit sous formes d'épidémies annuelles entre octobre et avril (13,17).

La plupart des enfants sont infectés pendant leur première année de vie et on estime que tous les enfants auront été infectés au moins une fois à 2 ans de vie (14,20,21).

En France on estime que la bronchiolite concerne chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans, dont environ 2 % sont hospitalisés. Entre 10 % et 28 % des enfants hospitalisés pour infection à VRS ont moins de 6 semaines et entre 50 et 70 % ont moins de 6 mois (22). Cependant ce virus peut être responsable d'infections à tous les âges de la vie, y compris chez les personnes âgées qui présentent alors des symptômes similaires à ceux de la grippe (23).

L'infection à VRS représente 50 % des bronchiolites et 25 % des pneumonies des enfants de moins de 2 ans (19), et environ 20 % des hospitalisations pédiatriques pour pathologie respiratoire aiguë (14). Ce nombre d'hospitalisations est en constante augmentation, avec une majoration de 40 % des demandes de consultation liées au VRS entre les années 90 et les années 2000 (20).

Il est démontré que les enfants présentant une pathologie pulmonaire ou cardiaque chronique et les enfants anciens prématurés sont à risque de développer une forme sévère d'infection à VRS, même si la majorité du nombre d'infections concerne l'enfant sain (14,20)

Le taux de mortalité dans les pays industrialisés représente environ 6 pour 1000 naissances, et jusqu'à 50 pour 1000 naissances chez l'enfant prématuré, avec une multiplication du risque de décès jusqu'à un facteur 20 chez les nourrissons nés avant 35 SA (10,19). Les complications de la bronchiolite sont également plus importantes chez les prématurés puisque les moins de 33 SA ont la plus haute prévalence d'admission en réanimation (31%) et de recours à la ventilation mécanique (22%) (24). Ceci est également dû à leur plus jeune âge corrigé lors de l'hospitalisation.

2.3. Physiopathologie et clinique

L'infection des cellules épithéliales bronchiolaires cause une inflammation et un œdème de la région péri-bronchiolaire. Du fait d'une nécrose des cellules épithéliales, des bouchons muqueux et des débris cellulaires se forment (Figure 1) et causent une obstruction puis une hyperinflation des voies aériennes distales (12,15).

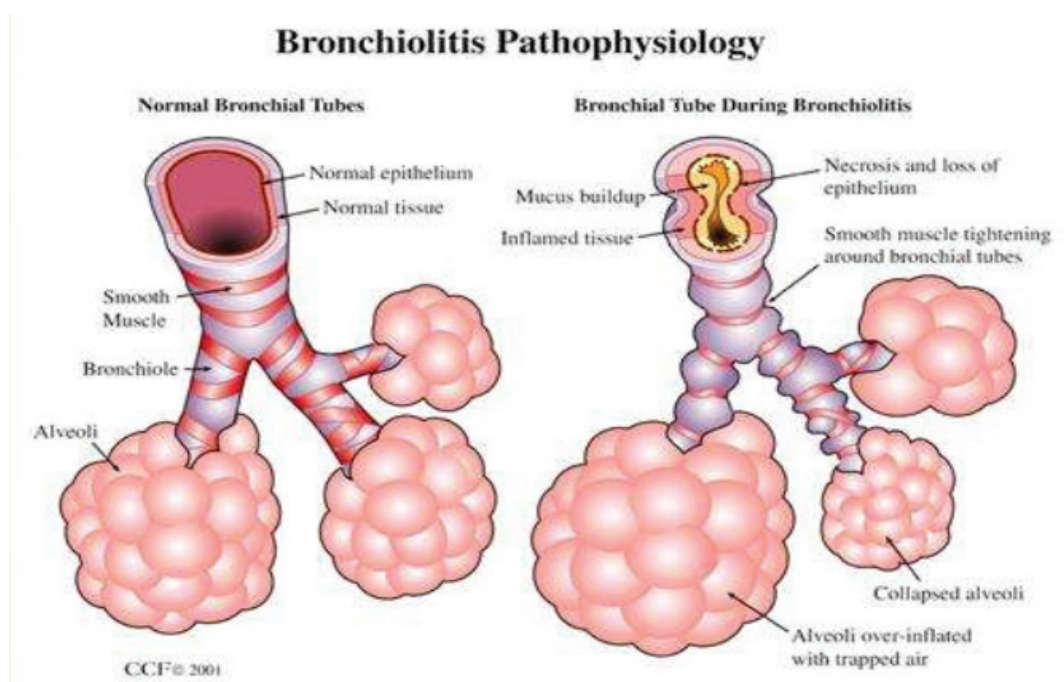


Figure 1 : schéma des bronchioles et alvéoles normales et lors d'une infection à VRS (tiré du site de la Cleveland Clinic Foundation)

La symptomatologie se manifeste 2 à 8 jours après exposition au virus. Elle commence par une congestion nasale avec toux sèche légère, et une fièvre souvent modérée. Elle peut se limiter aux voies aériennes supérieures, caractérisant une simple rhinopharyngite, ou s'étendre aux voies aériennes inférieures (20 à 50 % des cas), et provoque ainsi une bronchiolite (10,14,15). L'enfant développe alors une toux avec sécrétions abondantes, une polypnée avec dyspnée à prédominance expiratoire. On peut alors entendre des râles sibilants et un freinage expiratoire témoignant de l'atteinte bronchiolaire, et des râles crépitants et/ou sous crépitants témoignant de l'atteinte alvéolaire. Des signes de détresse respiratoire peuvent survenir (25). L'évolution est favorable dans la majorité des cas, et les symptômes durent 8 à 10 jours. Malheureusement, certains terrains plus fragiles nécessitent une hospitalisation en réanimation, notamment pour les très jeunes nourrissons chez lesquels l'infection peut se manifester par des pauses respiratoires ayant besoin d'une surveillance accrue, voir d'une ventilation non invasive (23). Ces pauses respiratoires sont expliquées par l'immaturité du système nerveux central et en particulier des centres respiratoires, notamment chez le prématuré, ainsi qu'à une hypersensibilité des chémorécepteurs du larynx au virus (15). Cette manifestation est d'autant plus fréquente chez les prématurés, qui ont donc un temps d'hospitalisation plus long (24). Les cas les plus sévères de bronchiolites à VRS peuvent évoluer vers l'hypertension artérielle pulmonaire et vers la nécessité d'un soutien cardiovasculaire par inotropes (15).

Sur le long terme, les infections sévères à VRS dans la petite enfance augmentent le risque de wheezing et d'asthme dans l'enfance puis à l'adolescence (26).

3. Traitement de la bronchiolite

3.1. Spécifique

L'utilisation d'antiviraux ou d'anti-inflammatoires n'ont pas fait leurs preuves dans le traitement de la bronchiolite à VRS. Ainsi, la Ribavirine, un antiviral analogue de la guanosine, a été utilisée dans la bronchiolite à VRS à partir des années 1980, mais de nombreuses études rapportent des résultats mitigés (15,23). Il semble que les bons résultats initiaux retrouvés dans les études (27,28) ne correspondaient qu'à un effet in vitro et non in vivo du produit, et que l'utilisation d'aérosols d'eau (bronchoconstricteurs) comme placebos

ait pu en biaiser les résultats en étant délétères chez les enfants de ce groupe contrôle. La Ribavirine comporte de plus l'inconvénient d'être à risque pour le personnel l'administrant à l'enfant du fait de sa tératogénicité (23). Elle n'est actuellement plus utilisée en France.

La recherche pour identifier d'autres antiviraux est en cours, ciblant notamment des protéines de fusion du virus comme la GS-5806. Les effets testés chez des adultes immunocompétents inoculés au VRS sont prometteurs, permettant une réduction de la charge virale et de diminuer la sévérité de la maladie (23).

Les chercheurs rencontrent toutefois de nombreuses difficultés : celle de trouver des modèles de recherche valables, la sous-appréciation du poids que la bronchiolite a sur le paysage médical et sur la taille du marché potentiel, et des a priori divers notamment celui qu'un antiviral contre le VRS ne fonctionnerait pas puisque la maladie serait principalement médiée par une cascade inflammatoire induite par le virus.

3.2. Symptomatique

La prise en charge est très variable d'un pays et même d'un hôpital à un autre. Elle est principalement symptomatique avec administration d'oxygène en cas d'hypoxémie, par lunettes, masque ou haut débit nasal (15). Les différentes études réalisées ne retrouvent pas de résultats bénéfiques à l'administration d'aérosols de Salbutamol selon une méta-analyse récente publiée par la Cochrane, que ce soit sur l'amélioration de la saturation en oxygène, la réduction de l'admission en hospitalisation ou le temps de résolution de la bronchiolite (29). Les aérosols d'adrénaline étaient utilisés pour permettre la diminution de la résistance des voies aériennes, mais de même n'ont pas fait preuve de leur bénéfice contre placebo sur la durée d'hospitalisation (15,30). L'administration de corticoïdes n'est utile que chez les enfants présentant un terrain pulmonaire sous-jacent favorisant l'hyperréactivité, et ne semble pas avoir d'effet dans les autres cas, qu'ils soient administrés par voie systémique ou inhalée (31). Les plus récentes recommandations de l'AAP (American Academy of Pediatrics) et de la NICE (UK National Institute for Health and Care Excellence) préconisent ainsi d'éviter l'utilisation des nébulisations de Salbutamol et d'Adrenaline, l'administration d'une corticothérapie systémique et d'antibiotiques (25).

La ventilation non invasive peut être nécessaire pour les cas les plus sévères, afin d'éliminer l'excès en CO₂ s'accumulant par défaut de ventilation efficace. Environ 2 % des enfants atteints de bronchiolite à VRS nécessitent une ventilation mécanique (15). Selon une étude

réalisée en Australie et Nouvelle Zélande, parmi les enfants de moins de 1 an admis en réanimation, 79,4 % avaient recours à un support ventilatoire. Parmi ces enfants, 82,1 % bénéficiaient d'une ventilation non invasive (lunettes haut débit, Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)), 4,3% d'une ventilation invasive, et les 13,6 % restant avaient reçu une alternance des deux (32). Le risque d'avoir recours à une ventilation invasive ou non augmentait avec les comorbidités telles que les maladies pulmonaires chroniques, les pathologies cardiaques congénitales, les pathologies neurologiques, la prématurité.

La ventilation par lunettes à haut débit est une des plus grandes innovations récentes dans le traitement de la bronchiolite (25). Elle diminue la résistance des voies aériennes en délivrant de l'oxygène réchauffé et humidifié à un débit important tout en permettant un flux aérien en pression positive continue.

Si la kinésithérapie est largement utilisée en milieu hospitalier afin d'aider l'expectoration de sécrétions souvent épaisses, aucune des méthodes de kinésithérapie (conventionnelle, expiration passive ou forcée) n'ont mis en évidence de réduction de sévérité ou de temps d'hospitalisation. Seule la technique d'expiration passive lente a montré une amélioration immédiate chez les enfants présentant une symptomatologie modérée (33). Les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) éditées en novembre 2019 contre-indiquent d'ailleurs la kinésithérapie par drainage postural, vibration et clapping dans la bronchiolite, et ne recommandent pas la kinésithérapie par augmentation de flux respiratoire chez le nourrisson hospitalisé. Elle peut se discuter chez l'enfant en cas de comorbidité (pathologie respiratoire chronique ou neuromusculaire).

De manière plus globale l'HAS recommande principalement la désobstruction des voies aériennes supérieures afin d'optimiser la respiration, le coucher à plat et le fractionnement de l'alimentation. L'administration d'oxygène se fait si nécessaire par lunettes, haut débit nasal ou CPAP en fonction de la gravité des troubles d'hématose.

A la phase aiguë de l'infection, afin d'optimiser les apports et de limiter la majoration de la détresse respiratoire liée à la prise alimentaire, souvent difficile chez le nourrisson présentant une bronchiolite, l'alimentation est habituellement administrée par voie entérale ou bien une hydratation intraveineuse est mise en place transitoirement.

3.3. Prophylactique

La réinfection par le VRS est courante, puisqu'elle ne confère pas d'immunité protectrice durable. Afin de limiter l'impact du VRS sur la population, plusieurs médicaments à visée prophylactique ont été testés chez les sujets à risque.

3.3.1. Immunoglobulines polyclonales

Des immunoglobulines polyclonales anti VRS (RSV-IGIV, *Respigam*) ont été développées dans les années 1980, avec pour indication principale les enfants nés prématurés, qui ne bénéficient donc pas du passage passif des IgG maternelles au fœtus qui survient en dernière partie de grossesse (16). Leur injection mensuelle aurait conduit à une réduction de 41 % des hospitalisations liées au VRS (34). Cependant chaque injection se faisait sur plusieurs heures et correspondait à un volume important de 15mL/kg, ce qui pouvait poser problème chez les enfants atteints d'une cardiopathie, du fait de l'hyperviscosité qui en résulte (16,35). Les taux idéaux sanguins d'immunoglobulines étaient de plus difficiles à atteindre. Enfin, ce traitement était à l'origine de fièvre, parfois de désaturations, et entraînait le délai de la vaccination par ROR (36) (l'administration d'immunoglobulines intraveineuses pouvant entraver l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués (37)). Ce type de prophylaxie n'est plus proposé.

3.3.2. Immunoglobulines monoclonales

Le Palivizumab est une immunoglobuline monoclonale humanisée qui se lie à la protéine F du VRS et est donc active contre les 2 sous types de VRS (16). Il empêche le VRS de fusionner avec l'épithélium respiratoire et prévient donc son entrée dans la cellule et sa réplication (36). Il est administré par injection intramusculaire. Une injection mensuelle est préconisée pendant toute la période épidémique du VRS et ce même en cas d'infection au cours de cette période (24,35). Cette prophylaxie est associée à une réduction de 40 à 78% des hospitalisations dues au VRS selon la population étudiée (16,19,35). Il est efficace que l'enfant présente une dysplasie bronchopulmonaire ou non.

Le palivizumab présente peu d'effets indésirables, qui sont principalement des complications locales non sévères liées à l'injection (érythème, douleur, induration au site d'injection) (15,38). Ce traitement est réservé aux nouveau-nés les plus à risque d'infection grave à VRS. Ainsi l'AMM de ce médicament en France concerne les enfants nés à 35 semaines d'âge

gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS, ainsi que les enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois, et les enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique. Il est actuellement le seul produit approuvé pour la prévention des infections sévères à VRS (39). Ces indications sont restreintes en pratique aux enfants nés avant 29 semaines d'aménorrhée, aux enfants nés entre 29 et 32 SA et présentant une DBP ou des facteurs de risque supplémentaires (collectivité, fratrie) et aux enfants avec cardiopathie congénitale et retentissement hémodynamique (recommandations du réseau Eclair).

Un autre anticorps monoclonal efficace en prophylaxie contre le VRS, le Motavizumab, a été retiré du marché compte tenu de la plus grande proportion d'effets indésirables liés à son administration (23).

L'utilisation thérapeutique de ces anticorps monoclonaux chez des enfants infectés par le VRS n'a pas montré d'efficacité, que ce soit pour le Palivizumab ou le Motavizumab (40).

En revanche la prophylaxie par Palivizumab permettrait une diminution significative de l'incidence du « wheezing » durant les 6 premières années de vie (41).

3.3.3. Vaccination

Par ailleurs, des projets de recherche sont également en cours pour développer un vaccin efficace contre le VRS, incluant des sous-unités protéiques, des vecteurs viraux et des virus vivants atténués (25).

Cependant ce développement rencontre de nombreuses difficultés : dans les années 1960, l'administration d'un vaccin contenant du VRS inactivé par formaline chez des enfants de 2 mois à 9 ans dans le cadre d'une étude a entraîné des cas plus sévères d'infection à VRS après contamination naturelle (15,42). Des décès ont même été déplorés et il a été retrouvé à l'autopsie de ces enfants un important infiltrat inflammatoire pulmonaire suggérant le déclenchement d'une maladie immunologique. Parmi les hypothèses pouvant expliquer un tel résultat, on retrouve le développement d'anticorps peu ou non neutralisants, une réponse T Helper 2 biaisée ou amplifiée, une pathologie médiée par complexes immuns ou encore une diminution de la réponse cytotoxique CD8 (42).

Le vaccin « idéal » devrait être efficace contre les 2 sous types de VRS, et il devrait être

plus immunogène que le virus lui-même ou bien impliquer des injections répétées puisque l'infection naturelle à VRS n'entraîne pas d'immunité persistante et peut donc se répéter lors d'une même saison. Les nourrissons les plus à risque d'infection sévère ayant moins de 3 mois, cette vaccination devrait idéalement se faire à moins d'un mois de vie, avec un risque d'interaction avec les anticorps maternels et d'inhibition de la réponse des lymphocytes B à la vaccination, en interagissant avec leur récepteur Fc (38). Il pourrait être utilisé juste après la naissance, ou bien chez la mère pendant la grossesse afin d'augmenter le passage transplacentaire d'anticorps avant la naissance, ou encore chez le jeune enfant en âge scolaire avec pour but de protéger la plus jeune fratrie (12). La vaccination de la fratrie plus âgée pourrait ainsi réduire de 34 % les hospitalisations dues au VRS chez les plus jeunes nourrissons (43).

Certaines études suggèrent que la transmission passive d'anticorps maternels pourraient protéger des infections sévères, et donc que l'allaitement maternel aurait également un effet protecteur (44,45). De plus, les enfants naissant lors de la deuxième moitié de la saison du VRS pourraient être protégés par un taux d'anticorps plus haut chez leur mère, qui a été exposée au préalable durant la saison épidémique (22).

Pour le moment, la protection la plus efficace reste le respect simple des conseils de santé publique, portant notamment sur l'hygiène des mains et la limitation d'exposition des nourrissons les plus à risque, en évitant par exemple l'exposition à la collectivité (crèche) (22).

4. Facteurs de risque et scores

De grandes cohortes ont eu pour but de trouver les facteurs de risque d'hospitalisation pour bronchiolite chez les enfants de plus de 33 SA et la population à terme. Parmi elles, on retrouve notamment une cohorte établie chez des enfants de 33 à 35 SA et utilisant des données d'Espagne (FLIP study (46)). Les résultats de ces cohortes ont permis d'identifier de nombreux facteurs de risque en comparant des populations d'enfants hospitalisés pour VRS avec une population contrôle. Secondairement, des scores de risques ont ainsi été créés, en étudiant la prévalence des différents facteurs de risque, en leur attribuant un score relatif à leur valeur discriminante entre « hospitalisation » et « non hospitalisation » et en les pondérant (47–50). C'est le cas notamment en Europe de la FLIP2 study, testant le score de la FLIP study sur des cohortes françaises, italienne et danoises (51).

Parmi les facteurs de risques retrouvés par ces différentes cohortes de grande ampleur, on retrouve ainsi l'atopie (20,22,52), la fratrie (20,22,53), la naissance lors de la première moitié de la saison du VRS (22,54), l'âge de moins de 6 mois (22,44), le sexe masculin (du fait de voies aériennes plus courtes et étroites et donc plus susceptibles à s'encombrer) (22), l'ethnie, le statut socio-économique (15,44), le mode de garde en crèche (22,53).

Certains facteurs de risque de gravité concernent également des pathologies préexistantes de l'enfant : le petit poids par rapport à l'âge gestationnel (qui est associé à une fonction pulmonaire altérée dans la petite enfance et notamment la première année de vie (47)), la prématurité avec ou sans dysplasie bronchopulmonaire (entre 3,75 et 9,8% d'hospitalisation pour VRS chez les 33-35SA contre 1 à 3% chez les enfants à terme (46)), les pathologies cardiaques congénitales (et notamment celles responsables d'hypertension pulmonaire) (15,55), les pathologies pulmonaires chroniques dont la mucoviscidose (15,56), l'immunosuppression (15,57).

La validation de tels scores de risque est une question de santé publique puisqu'ils permettent de cibler les actes de prévention afin de limiter le nombre d'hospitalisations. Ils pourraient même servir dans certains pays à justifier le remboursement du Palivizumab dans certaines populations, cette prophylaxie restant coûteuse.

Si de nombreuses équipes ont travaillé sur un tel score, n'ayant étudié que les populations d'âge gestationnel supérieur à 33 SA, ils sont applicables pour ces tranches d'âge et non pour les plus prématurés. Considérant la population très particulière des nouveau-nés prématurés de moins de 34 SA, nous avons été amenés à nous questionner sur la validité de ces scores dans cette population. En effet certains facteurs de risque identifiés chez les nouveau-nés à terme ne sont pas transposables chez le nouveau-né prématuré. Par exemple, si les nouveau-nés à terme nés en début de saison épidémique sont les plus à risque d'infection, les nouveau-nés prématurés nés à la même période seront paradoxalement protégés puisqu'ils seront toujours hospitalisés en néonatalogie durant la période épidémique.

L'identification des facteurs de risque spécifiques au sein de la population des prématurés et la validation d'un score propre à ces patients sont donc indispensables.

Ceci permettrait d'accentuer la surveillance et d'optimiser les mesures de prévention chez les patients les plus à risque, et permettrait en outre de mieux conseiller les parents sur le choix du mode de garde de leur enfant ancien prématuré durant la saison épidémique. Enfin il

pourrait permettre de cibler précisément la population éligible à une prophylaxie restant coûteuse.

L'objectif de ce travail était donc d'identifier les facteurs de risque d'hospitalisation pour VRS et d'infection sévère à VRS dans une cohorte de nouveau-nés prématurés nés avant 34 SA puis, à partir de ces données, d'établir un score de risque d'hospitalisation pour infection à VRS dans cette population afin de permettre une meilleure identification et prise en charge de ces nourrissons.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. Type d'étude et population étudiée

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective. Notre cohorte était composée de tous les enfants nés prématurés à moins de 34 semaines d'aménorrhée entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2017, dans une des 3 maternités des HCL (Hospices Civils de Lyon) comprenant l'hôpital de la Croix Rouse, l'hôpital Lyon Sud et l'hôpital Femme Mère Enfant. L'IPP (Identifiant Permanent du Patient) de ces enfants était retrouvé par recoupement dans la base de naissance des HCL des « enfants nés vivants » avec « parents résidents dans le département 69 » et « naissance avant 34 SA ».

En raison de leur prématurité, tous ces enfants ont été hospitalisés dans un service de néonatalogie. La majorité a été accueillie dans un des trois services de néonatalogie des Hospices Civils de Lyon et disposait ainsi d'un dossier médical dans le logiciel « ICCA » (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, Philips®). Ce logiciel est utilisé dans les services de néonatalogie pour encoder de façon prospective toutes les données médicales et paramédicales des patients. Il est ensuite possible de réaliser une extraction de ces données. Pour les patients ayant été transférés à la naissance dans un des autres services de néonatalogie de la région, nous n'avions pas accès au dossier de néonatalogie, seules les données concernant la naissance (avant transfert) ont pu être recueillies. Certaines données ont été recueillies par le biais du dossier hospitalier maternel, ou encore du dossier obstétrical (logiciels Easily ou Cristalnet).

2. Variables étudiées

De cette façon, nous avons pu recueillir et analyser les paramètres suivants pour chaque patient : l'âge gestationnel de naissance (AGN), le poids de naissance (PN) ainsi que la présence ou non d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU, défini par un poids à la naissance inférieur au 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel selon les courbes AUDIPOG), le sexe, le lieu de naissance, le score d'Apgar, le code postal du domicile parental (qui permettait d'estimer le niveau socio-économique de la famille), l'âge à la sortie de l'hôpital ainsi que la période de l'année au moment de la sortie, la durée d'hospitalisation, l'existence d'une fratrie (extrapolée par la notion de primiparité maternelle ou multiparité), l'âge maternel, le tabagisme maternel, la présence de comorbidités neurologiques, cardiaques, respiratoires en distinguant la présence ou non d'une dysplasie bronchopulmonaire, les autres comorbidités, l'allaitement maternel à la sortie de néonatalogie, l'administration de palivizumab durant la première année de vie.

Pour évaluer la présence d'une comorbidité neurologique, cardiaque ou chirurgicale le dossier médical ICCA était lu et interprété par un même opérateur.

Étaient considérées comme comorbidités neurologiques : la présence de leucomalacie périventriculaire ou d'autres lésions fixées de l'encéphale ; la notion de convulsions, les anomalies de formation de la moelle épinière ; la présence à l'échographie trans-fontanelle d'une HIV (Hémorragie Intra Ventriculaire) supérieure ou égale au grade II selon la classification de Papile (58).

Étaient considérées comme comorbidités cardiaques : toute pathologie influant sur l'hémodynamique ; la présence d'un canal artériel ayant nécessité une chirurgie ; la présence d'une malformation cardiaque.

Étaient considérées comme comorbidités pulmonaires : les épanchements pleuraux (qu'ils soient hémorragiques, gazeux ou liquidiens) ; la présence d'une dysplasie bronchopulmonaire, définie par la nécessité d'un support ventilatoire après 36 SA (7); les pathologies malformatives affectant le poumon (agénésie pulmonaire, hernie diaphragmatique, lésion tumorale ou kystique), les hémorragies pulmonaires, les séquelles de pneumopathie.

Étaient considérées comme autres comorbidités : la notion d'une chirurgie digestive (dans le cadre d'une entérocolite, d'une sténose ou d'une perforation digestive) à l'exclusion des chirurgies de hernie inguinale (fréquentes mais considérées comme ayant peu de conséquences pour l'enfant), ou les chirurgies pour malformation thoracique ou ORL, la notion de syndrome polymalformatif ou les malformations isolées, les pathologies chromosomiques, l'entérocolite ulcéronécrosante.

3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal de notre étude était la survenue d'une infection à VRS ayant conduit à l'hospitalisation de l'enfant avant ses 12 mois d'âge corrigé. La définition des cas était tout nouveau-né prématuré (né avant 34 SA) né aux HCL et ayant été hospitalisé avant 12 mois d'âge corrigé pour une infection à VRS (définie par une PCR positive sur prélèvement respiratoire durant l'hospitalisation). Les caractéristiques des cas ont ensuite été comparées à celles des témoins (patients ne répondant pas à la définition des cas) afin d'identifier les facteurs associés à la survenue d'une hospitalisation pour infection à VRS. Les enfants présentant ce critère ont été identifiés en croisant les identifiants patients de la base de données des naissances d'enfants nés à moins de 34 SA aux Hospices Civils de Lyon et la base de données des PCR positive pour le VRS. Tous les enfants ayant bénéficié d'un prélèvement à la recherche du VRS étaient hospitalisés, ces examens ne se pratiquant pas en

cas d'une consultation aux urgences n'aboutissant pas à une hospitalisation. Les enfants ayant un âge corrigé de plus de 12 mois au moment du prélèvement VRS n'ont pas été inclus dans le groupe « infection à VRS ».

4. Autorisations

L'ensemble des données collectées dans le cadre de cette étude, qu'il s'agisse des données ICCA ou de la base de donnée VRS ont été déclarées à la CNIL. Un courrier d'information avec recueil de non opposition a été envoyé aux parents. L'étude a reçu un avis favorable du comité d'éthique (MR003, N°18-07304/05/2018).

5. Statistiques

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R (v4.02, CRAN R). Les variables quantitatives ont été comparées avec un test t et les variables qualitatives avec un test du chi deux. Un modèle linéaire général mixte (package LME4) a été utilisé pour la réalisation des tests multivariés ce qui a permis de tenir compte de la localisation (hôpitaux différents) dans les régressions logistiques. Les odds ratios (OR) sont donc ajustés systématiquement en fonction de la structure où l'enfant a été hospitalisé. Un test est considéré comme significatif lorsque p est inférieur à 0.05. Ces tests nous ont permis d'estimer l'association entre l'hospitalisation pour bronchiolite et les variables démographiques à notre disposition.

III. RÉSULTATS

1. Caractéristiques générales de la cohorte

La cohorte de patients comprenait 2101 enfants. Les caractéristiques des 2101 enfants répondant aux critères d'inclusion sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1	Total	VRS + (n=93)	VRS - (n=2008)
AGN moyen (SA)	30,2	29,9	30,3
PN moyen (grammes)	1460,9	1421,9	1462,7
Sex ratio	1,1	1,1	1,1
RCIU (NC 79)	12,5 %	7,9 %	10,7 %
Durée d'hospitalisation moyenne (NC 502*)	56 jours	64 jours	53 jours
AG moyen de sortie (NC 502 *)	38,2 SA	38,4 SA	38,1 SA
Age maternel moyen (NC 185)	31,3	31,4	31,3
Nombre enfants moyen (NC 185)	1,9	2,2	1,9
Allaitement (NC 78)	62,7 %	53,4 %	63,1 %
Synagis	25,7 %	36,5 %	25,1 %
Tabac (NC 1417)	12,8 %	16,1 %	12,6 %
Comorbidités			
- respiratoires (NC79)	16,5 %	22,7 %	16,2 %
- DBP (NC 81)	16 %	22,7 %	15,7 %
- cardiaques (NC 83)	9,8 %	10,2 %	9,8 %
- neurologiques (NC 79)	3,5 %	5,6 %	3,4 %
- chirurgicales	1,6 %	3,2 %	1,5%

NC : non connus

*ici les « NC » correspondent en majorité aux enfants transférés dans une néonatalogie avec un niveau de soins moins élevé, la durée moyenne d'hospitalisation est donc calculée pour les

enfants rentrés directement au domicile

** pour l'analyse descriptive du tabagisme maternel dans la cohorte les « non connus » ont été comptés comme « absence de tabac » car l'absence de mention dans le dossier est probablement plus indicative d'une absence de consommation que l'inverse.

Des données étaient manquantes lorsque l'enfant était transféré dans une néonatalogie hors des 3 maternités étudiées sur la fin de leur hospitalisation néonatale (n=503). Lorsque le transfert était très précoce, dans les premières heures de vie, nous ne disposions que des paramètres de naissance (n=78).

Dans notre population, on constatait un âge gestationnel moyen de naissance de 30,2 SA, un poids de naissance moyen de 1460 grammes. Un RCIU était présent dans 12,5% des cas (n=253). Ces enfants étaient hospitalisés en moyenne 56 jours dans les services HCL (ce chiffre n'inclut pas la durée d'hospitalisation postérieure pour les enfants transférés dans des néonatalogie de niveau de soin inférieur, que nous ne connaissons pas). 16,5 % (n=335) des enfants présentaient des comorbidités respiratoires, en grande majorité une dysplasie bronchopulmonaire (16% (n=325)).

Parmi la cohorte 4,4 % des enfants (n=93) ont été hospitalisé pour VRS avant 1 an d'âge corrigé, dont 38,7 % (n=36) dans leurs 3 premiers mois de vie.

2. Analyse univariée

Dans le tableau 2 est présentée la proportion des facteurs de risque potentiels d'infection à VRS dans chacun des groupes.

On constate que les facteurs ressortant de manière significative en analyse univariée sont la naissance entre septembre et décembre, la sortie d'hospitalisation entre septembre et décembre, la présence d'une fratrie et l'administration de synagis.

Tableau 2 : facteurs de risque potentiels d'hospitalisation pour VRS

		Total (n=2101)	Hospitalisés pour VRS (n=93)	Non hospitalisés pour VRS (n=2008)
Niveau de vie p=0,67	Bas	72,8 % (n=1531)	75,2 % (n=70)	72,7% (n=1461)
	Moyen ou Haut	27,1% (n=570)	24,7% (n=23)	27,2% (n=547)
Lieu de naissance p=0,13	CHLS	14,4% (n=303)	9,6% (n=9)	14,6% (n=294)
	Cx Rousse	44,1% (n=928)	34,4% (n=32)	44,62% (n=896)
	HFME	41,4 % (n=870)	55,9% (n=52)	40,7% (n=818)
Mois de naissance p=0,004	Janvier-avril	32% (n=674)	18,27 % (n=17)	32,7% (n=657)
	Mai-aout	33,6% (n=707)	34,4% (n=32)	33,6% (n=675)
	Sept-déc.	34,2% (n=720)	47,3% (n=44)	33,6% (n=676)
Mois de sortie (NC=78) p=0,005	Janvier-avril	31,7% (n=643)	19,3% (n=17)	32,3% (n=626)
	Mai-aout	32,9% (n=666)	30,6% (n=27)	33% (n=639)
	Sept-déc.	35,2% (n=714)	50% (n=44)	34,6% (n=670)
Poids de naissance p=0,71	<1000gr	19% (n=419)	22,5% (n=21)	19,8% (n=398)
	1000-2000gr	65,1% (n=1369)	61,2% (n=57)	65,3% (n=1312)
	>2000gr	14,8% (n=313)	16,1% (n=15)	14,8% (n=298)
RCIU (NC=98) p=0,93	Oui	12,9% (n=259)	13,7% (n=12)	12,8% (n=247)
	Non	87% (n=1744)	86,2% (n=75)	87,1% (n=1669)
Voie d'accouchement p=0,83	Basse	70,2% (n=1477)	68,8% (n=64)	70,3% (n=1413)
	Césarienne	29,7% (n=624)	31,1% (n=29)	29,6% (n=595)
Age gestationnel de naissance p=0,22	<28 SA	17,1% (n=361)	19,3% (n=18)	17% (n=343)
	28-32 SA	41,9% (n=882)	48,3% (n=45)	41,6% (n=837)
	>32 SA	40,8% (n=858)	32,2% (n=30)	41,2% (n=828)
Sexe p=1	Féminin	47,5% (n=999)	47,3% (n=44)	47,5% (n=955)
	Masculin	52,5% (n=1102)	52,6% (n=49)	52,4% (n=1053)
Fratrie (NC=185) p=0,05	Oui	50,8% (n=975)	61,9% (n=52)	50,3% (n=923)
	Non	49,1% (n=941)	38% (n=32)	49,6% (n=909)
Allaitement (NC =78) p=0,08	Oui	62,7% (n=1269)	53,4% (n=47)	63,1% (n=1222)
	Non	37,2% (n=754)	46,5% (n=41)	36,8% (n=713)
Palivizumab p=0,019	Oui	25,7% (n=540)	36,5% (n=34)	25,1% (n=506)
	Non	74,2% (n=1561)	63,4% (n=59)	74,8% (n=1502)

Tabac (NC = 1417) p=0,31	Oui	39,4% (n=270)	50% (n=15)	38,9% (n=255)
	Non	60,6% (n=414)	50% (n=15)	61% (n= 399)
Comorbidités respiratoires (NC=79) p=0,14	Oui	16,6 % (n=335)	22,7% (n=20)	16,2% (n=315)
	Non	83,40% (n=1687)	77,2% (n=68)	83,7% (n=1619)
Dysplasie broncho- pulmonaire (NC = 81) p=0,11	Oui	16% (n=325)	22,7% (n=20)	15,7% (n=305)
	Non	94% (n=1695)	73,11% (n=68)	84% (n=1627)
Comorbidités cardiaques (NC = 83) p=1	Oui	9,9% (n=199)	10,2% (n=9)	9,8% (n=190)
	Non	90,1% (n=1819)	89,7% (n=79)	90,1% (n=1740)
Comorbidités neurologiques (NC = 79) p=0,42	Oui	3,6% (n=72)	5,6% (n=5)	3,4% (n=67)
	Non	96,4% (n=1950)	94,3% (n=83)	96,5% (n=1867)

NC = non connu

3. Analyse multivariée

Lors de l'analyse en régression logistique mixte (tableau 3), nous avons choisi d'ajuster sur le lieu de naissance qui était un facteur confondant important puisqu'associé à certaines comorbidités, au niveau de vie, à l'âge gestationnel de naissance. Nous avons également exclu de l'analyse le palivizumab puisqu'il était lui aussi un facteur confondant important : en effet il est administré en fonction des autres facteurs de risque présents (âge gestationnel de naissance, dysplasie bronchopulmonaire etc...).

Nous avons donc conservé dans le modèle les items semblant pertinents (le mois de sortie, la présence d'une fratrie, la dysplasie bronchopulmonaire et l'allaitement). Cette analyse a montré que la sortie de néonatalogie entre septembre et décembre était un facteur de risque significatif d'hospitalisation pour infection à VRS avec un OR à 2,245 par rapport à la sortie entre janvier et avril (p 0,006). La présence d'une dysplasie bronchopulmonaire était associée

à un sur-risque également (OR 1,7 ; p 0,042). Dans cette analyse la présence d'une fratrie ou l'absence d'allaitement n'étaient pas significativement associés à un risque d'hospitalisation pour VRS.

Tableau 3 : régressions logistiques mixtes (effet aléatoire : lieu de Naissance)		
Paramètres	OR	p
Mois Sortie		
Jan_Avril	-	-
Mai_Aout	1.463	0.2310
Sept_Dec	2.245	0.0061
Fratrie		
Non	-	-
Oui	1.372	0.1985
DBP		
Non	-	-
Oui	1.759	0.0421
Allaitement		
Non	-	-
Oui	0.718	0.1458

IV. DISCUSSION

1. Intégration de l'étude dans les connaissances actuelles

Cette étude est la première à notre connaissance étudiant les facteurs de risque d'hospitalisation pour infection à VRS dans la population spécifique des enfants nés prématurés avant 34 SA. En effet si la prématurité est un facteur de risque bien connu de contracter une bronchiolite à VRS dans la petite enfance (59), peu d'études se sont intéressées aux facteurs de risque au sein de la population des prématurés. À ce propos, une méta-analyse publiée en 2017 dans le *Pediatric Infectious Disease Journal* concernant les facteurs de risque d'hospitalisation pour VRS chez les prématurés déplorait justement l'absence de données chez les moins de 32 SA, et la présence de données uniquement observationnelles chez les 32-35 SA (60). Notre étude a donc toute sa place dans l'état des connaissances actuelles.

2. Principaux résultats

Nous avons pu identifier plusieurs facteurs de risque d'hospitalisation pour VRS dans la première année de vie dans notre cohorte : il s'agissait du mois de sortie de néonatalogie entre septembre et décembre, et de la présence d'une dysplasie bronchopulmonaire. La présence d'une fratrie était un facteur de risque mais non significatif en analyse multivariée.

Ces résultats sont cohérents avec la réalité de l'épidémie et la physiopathologie du VRS ainsi qu'avec les données de la littérature.

Tout d'abord, il est logique de trouver que les enfants sortants juste avant ou pendant la période épidémique sont plus à risque d'infection. Ce facteur de risque semble assez spécifique de la population des prématurés puisque dans la littérature, chez les nouveau-nés à terme c'est le mois de naissance qui est étudié. Ainsi R.M. Reeves et al ont démontré que les nouveau-nés à terme nés aux mois de septembre, octobre et novembre avaient un risque plus que doublé d'infection à VRS par rapport aux nouveau-nés au mois de janvier (OR respectivement 2,1 (95% CI 1,7-2,7), 2,4 (95% CI 2,1-2,8) et 2,4 (95% CI 2,1-2,7) (61). Chez le prématuré, le fait d'être né pendant la période épidémique semble également associé à un sur-risque, mais dans les faits, le nouveau-né va être paradoxalement protégé de cette infection durant son hospitalisation, qui peut durer plusieurs semaines à plusieurs mois. En revanche lors de sa sortie, il devient exposé au virus et c'est donc ce critère qui est le plus pertinent. Le mois de sortie est bien évidemment dépendant du mois de naissance mais également de la durée d'hospitalisation, et donc des comorbidités de l'enfant.

L'exposition au virus durant la période épidémique dépend aussi de la rencontre avec des

sujets contacts ; c'est pourquoi la présence d'une fratrie à la maison constitue un facteur de risque cohérent. Ceci a déjà été observé dans l'étude de José Figueras-Aloy et al chez les enfants prématurés nés entre 33 et 35 SA, qui avaient, en présence d'au moins un autre enfant dans le foyer, un risque multiplié par 2,85 d'être hospitalisé pour bronchiolite (95% CI 1,88-4,33) (62). Un autre facteur de risque d'exposition au VRS qu'il aurait été intéressant d'analyser est le mode de garde des patients. L'accueil en collectivité (notamment en crèche) est un facteur de risque majeur d'infection respiratoire. Ainsi Maarten O. Blanken et al ont démontré que le mode de garde en crèche était associé à un risque 4,7 fois supérieur d'être hospitalisé pour bronchiolite à VRS dans une cohorte de prématurés nés entre 33 et 35 SA, par ailleurs en bonne santé (63). Dans notre cohorte il est probable que la collectivité aurait été un facteur de risque significatif d'hospitalisation pour VRS. Toutefois le design de notre étude ne permettait malheureusement pas d'avoir accès à cette donnée.

Par ailleurs d'autres facteurs propres à la vulnérabilité des patients ont été étudiés. Il s'agissait de l'ensemble des comorbidités parfois observées chez les nouveau-nés prématurés. En particulier du fait de leur fragilité pulmonaire sous-jacente, les enfants présentant une dysplasie bronchopulmonaire sont plus susceptibles de développer une forme sévère de bronchiolite à VRS, et plus à risque d'hospitalisation prolongée (64). Ceci a été largement décrit, et ce notamment dans une méta-analyse récente de Chaw et al. publiée dans le Journal of Infectious Disease. Cette revue de la littérature reprenait les études évaluant le risque de forme sévère de l'infection, d'hospitalisation prolongée, la nécessité de soins intensifs et de supplémentation en oxygène chez des patients infectés par le VRS, tous plus importants chez les patients atteints de dysplasie bronchopulmonaire par rapport à des enfants non atteints (65). D'un point de vue physiopathologique, ceci peut s'expliquer par le fait que les enfants avec dysplasie ont un poumon dont la structure et la biochimie sont immatures, avec une propension aux infections et à l'inflammation plus importante (66). En résulte un degré variable d'obstruction pulmonaire, une hyperinflation, une altération des échanges gazeux et une hyperréactivité bronchique. Cette hyperréactivité bronchique se manifeste par un rétrécissement excessif des voies aériennes en réponse à certains stimuli inhalés, notamment les virus à tropisme respiratoire. Ces stimuli causent la libération de médiateurs pro-inflammatoires par les cellules de la muqueuse des voies aériennes. (67)

Bien que non statistiquement significatif, on peut constater dans notre cohorte des tendances superposables aux facteurs de risques habituellement retrouvés dans la littérature telles que le faible poids de naissance, les comorbidités, le tabagisme maternel, l'absence d'allaitement.

Le faible poids de naissance est un facteur de risque souvent retrouvé dans les études comme celle de Barbara J Law et al sur les risques d'hospitalisations pour infection à VRS chez les prématurés nés entre 33 et 35 SA, qui retrouvait un risque multiplié par 2,19 (95 % CI 1,14-4,22) chez les enfants de poids <10^e percentile à la naissance (68). On peut imaginer que chez le plus grand prématuré, l'importance du poids de naissance est diminuée du fait de la durée d'hospitalisation : plus un enfant prématuré a un faible poids de naissance, plus longue sera son hospitalisation et donc plus importante sa chance d'avoir compensé son faible poids de naissance à la sortie.

Les comorbidités autres que respiratoires sont peu présentes dans la littérature, les enfants présentant des comorbidités sévères étant souvent de principe exclus de l'analyse. Cependant quelques équipes ont étudié spécifiquement ces pathologies, comme celle de Joanna Murray et al., étudiant une cohorte d'enfants tout venant y compris prématurés et aux pathologies lourdes cardiaques ou du système nerveux central. Parmi les facteurs de risque constatés, on retrouvait la prématurité (RR 1,9), les pathologies cardiaques congénitales (RR 3,4), les pathologies pulmonaires chroniques (RR 1,6), la paralysie cérébrale (RR 2,4) (59). L'absence de significativité dans notre étude pourrait être due au fait que les enfants présentant ces pathologies sont plus facilement éligibles au palivizumab (notamment pour les pathologies cardiaques et pulmonaires). Dans notre étude on ne peut toutefois par exclure que le recueil manuel des données (pouvant parfois être imprécis ou erroné), ainsi que les cas où les données étaient partielles ou manquantes, ont pu biaiser le recueil et donc l'analyse de ces facteurs.

Le tabagisme passif est fréquemment retrouvé comme facteur de risque de bronchiolite, et Kecia N. Carroll et al. retrouvaient même une relation dose-effet entre la quantité de tabac fumée pendant la grossesse et le nombre de bronchiolites d'un enfant (20). Il est probable que l'absence de significativité du tabac dans notre étude soit due au recueil de données, avec la notion de tabagisme parfois non recueillie ou cachée par la femme enceinte lors du suivi de la grossesse.

L'allaitement maternel est reconnu pour protéger les nouveau-nés de certaines infections par le passage passif d'anticorps maternels dans le lait, et notamment des infections respiratoires basses. C'est déjà ce que démontrait Anne L. Wright et al en 1989 (69). L'allaitement maternel est régulièrement retrouvé comme facteur protecteur dans les études étudiant les facteurs de risque d'hospitalisation pour bronchiolite (22), mais ce de manière inconstante. De même que pour le tabac, le recueil de l'allaitement maternel était imprécis dans notre cohorte du fait que la donnée « allaitement maternel » a du être extrapolée à partir d'autres éléments, car non

spécifiée clairement à la sortie de la néonatalogie. De plus même si l'allaitement est toujours effectué à la sortie, il peut n'être poursuivi que quelques semaines pour certains nourrissons, contre plusieurs mois chez d'autres, ce qui entre probablement en jeu dans la qualité de la protection contre les infections chez ces enfants, et le design de notre étude ne nous permettait pas d'avoir accès à ces données.

Durant l'analyse statistique, nous avons observé que l'item « prophylaxie par Palivizumab » apparaissait comme facteur de risque significatif de la survenue d'une infection à VRS, ce qui est paradoxal puisque ce médicament est au contraire utilisé en prévention de cette pathologie. En outre, l'inclusion de cet item dans le modèle multivarié faisait disparaître l'association des autres facteurs avec le critère de jugement principal. En réalité, puisque les indications de réalisation de la prophylaxie par Palivizumab sont liées aux facteurs de risque d'infection à VRS (extrême prématurité, dysplasie bronchopulmonaire, fratrie), cet item constitue artificiellement la somme de tous ces facteurs de risque. Cela explique pourquoi il ressortait comme facteur de risque et pourquoi il « écrasait » tous les autres dans l'analyse statistique. Notre étude n'était pas conçue de façon à analyser l'efficacité de ce traitement dans notre cohorte puisqu'il n'est administré qu'en cas de facteur de risque et pas de façon « randomisée ». C'est pourquoi nous avons volontairement exclu cet item de l'analyse multivariée et des modèles testés.

Un autre résultat surprenant lors de l'analyse multivariée sans modèle mixte était le sur-risque associé à la naissance à l'HFME qui ressortait comme significatif indépendamment des autres facteurs. Cet effet persistait après ajustement sur les facteurs suivants : terme, poids, niveau de vie sociale, fratrie, dysplasie bronchopulmonaire. Une différence sur ces critères entre les populations des différents centres hospitaliers ne peut donc expliquer le résultat obtenu. Notre hypothèse est qu'il pourrait y avoir un biais dans l'analyse du critère de jugement principal. En effet le design de notre étude et les modalités de recueil dont nous disposons ne nous permettent que d'identifier les enfants réhospitalisés pour une infection à VRS à l'HFME. Or, il existe d'autres urgences pédiatriques avec possibilité d'hospitalisation dans la région (par exemple Villefranche sur Saône au Nord de Lyon, Vienne au Sud de Lyon). Il est possible que les parents dont les enfants sont nés et ont été hospitalisés en néonatalogie à l'HFME aient plus tendance à aller consulter aux urgences pédiatriques de l'HFME, alors que les autres iront volontiers consulter dans d'autres urgences pédiatriques et hospitalisés dans d'autres hôpitaux que l'HFME, et ne seront donc pas inclus dans le groupe des infections à VRS dans notre cohorte. Afin de remédier à cet obstacle méthodologique il est prévu d'analyser plus finement les cas d'enfants hospitalisés et de s'intéresser aux cas sévères ayant nécessité un séjour en réanimation. En effet l'HFME étant le seul hôpital disposant d'un service de réanimation

pédiatrique dans la région lyonnaise, le biais décrit plus haut sera corrigé si on se concentre uniquement sur les hospitalisations en réanimation.

3. Limites de l'étude

Notre étude comporte des biais de mesure liés au caractère rétrospectif du recueil. En effet si toutes les données étaient inscrites de manière prospective dans le dossier au cours du suivi de la grossesse, puis de l'hospitalisation de l'enfant, certaines données étaient fréquemment manquantes et tout particulièrement lorsque l'enfant était rapidement transféré dans un autre service de néonatalogie. Le recueil du tabagisme maternel était souvent non renseigné et peut-être le résultat d'un biais de déclaration puisqu'il s'agissait de la réponse de la future mère lors de son suivi gynécologique. La notion d'allaitement maternel ou non était extrapolée par le mode d'alimentation à la sortie de la néonatalogie, mais ne préjuge pas nécessairement d'un allaitement maternel prolongé au décours de la sortie d'hospitalisation. Enfin la notion du niveau de vie a été extrapolée sur le code postal de résidence parentale, avec une estimation moyenne du revenu du foyer qui ne correspond pas nécessairement au revenu réel de la famille.

4. Perspectives d'application des résultats et de travaux complémentaires

En construisant cette étude nous avons comme objectif d'identifier les facteurs de risque d'infection à VRS spécifiques à la population des prématurés de moins de 34 SA. En effet l'identification des facteurs de risque permet d'appuyer et argumenter les conseils donnés aux parents concernant le choix du mode de garde, notamment en déconseillant l'accueil en collectivité chez les enfants présentant un risque élevé. En outre, mieux identifier ces enfants nous permettra à l'avenir de cibler les enfants nécessitant une attention plus importante à la sortie et d'adapter notre discours lors de la sortie de néonatalogie en insistant notamment sur les gestes barrières et la prévention des infections aéroportées. On pourrait même imaginer l'établissement d'un kit spécial de sortie à délivrer chez ces enfants avec un livret explicatif à donner, un flacon de gel hydroalcoolique etc ..

La mise en place de telles mesures pourrait conduire à une réduction des cas et donc une diminution de la nécessité de consultation aux urgences pédiatriques, souvent saturées en période hivernale, avec le risque d'infections « nosocomiales » secondaires que cela constitue.

Dans une méta-analyse publiée en 2019 dans la revue « Wiley », Una Stenberg et al. reprenaient les études recherchant les effets de l'éducation du patient sur les pathologies chroniques. Il ressortait que dans la majorité des études, l'éducation du patient (sous n'importe-quelle forme) résultait en une meilleure identification des symptômes d'une maladie et en leur réduction, en une meilleure adhésion aux traitements, une plus grande implication dans la maladie, mais aussi en une diminution de la nécessité de recours aux urgences et aux médecins généralistes, et une diminution du nombre des hospitalisations en général. On peut penser que même si la bronchiolite n'est pas une pathologie chronique, l'éducation des parents quant aux méthodes de prévention et d'identification des symptômes pourrait permettre de diminuer le recours aux services d'urgence (70).

De nouvelles études sont nécessaires, notamment avec un échantillon de plus grande taille pour permettre l'augmentation de la puissance d'analyse, et compléter la recherche des facteurs de risques d'hospitalisation pour infection à VRS chez le prématuré de moins de 34 SA. Cela permettrait, idéalement, la création d'un score de risque facile d'utilisation, et réalisable pour chaque nouveau-né prématuré à la sortie de la maternité.



Nom, prénom du candidat : MULOT Gwenaëlle

CONCLUSIONS

Les infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) concernent chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans, dont environ 2 % sont hospitalisés. Ce virus, très contagieux, peut provoquer une détresse respiratoire par inflammation, œdème et obstruction des bronches par des débris chez les nourrissons infectés. Elle peut être particulièrement sévère chez l'enfant prématuré (né avant 37 semaines d'aménorrhée (SA)). En effet malgré tous les progrès réalisés dans la prise en charge de la prématurité, l'enfant né prématurément reste fragile et est particulièrement vulnérable dans ses premiers mois de vie. Chez les enfants prématurés, ceux présentant une dysplasie bronchopulmonaire (définie par la persistance de besoins d'oxygène à un âge corrigé de 36 SA) et présentant donc un développement pulmonaire altéré ainsi qu'une réponse inflammatoire inadaptée aux pathogènes sont plus à risque de développer une bronchiolite sévère. Il n'existe pas de traitement spécifique pour ce virus, et la prise en charge thérapeutique est donc principalement symptomatique, avec notamment dans les cas les plus graves la nécessité de recours à la ventilation non invasive. Afin de limiter l'impact du VRS sur la population, une prophylaxie par immunoglobuline monoclonale humanisée active contre les 2 sous-types de VRS, le Palivizumab, est recommandée en France chez les nourrissons les plus à risque de développer une forme sévère. Cette prophylaxie étant coûteuse, son administration ne peut pas être étendue à tous. De plus son efficacité est modérée. Des projets de recherche sont en cours pour le développement d'un vaccin ou de nouveaux anticorps monoclonaux. La protection principale reste actuellement les règles d'hygiène basiques et les mesures barrières.

Si les facteurs de risque d'infection par le VRS ont été largement étudiés dans la population générale, ayant parfois conduit à la création de scores de risques, ils sont moins connus chez l'enfant né avant 34 semaines d'aménorrhées. Parmi les facteurs de risques les plus communément étudiés en population générale et retrouvés comme significatifs dans ces différentes études, on retrouve (sans ordre discriminant et de manière non exhaustive) l'atopie, la présence d'une fratrie, la naissance lors de la première moitié de la saison du VRS, l'âge de moins de 6 mois, le sexe masculin, le mode de garde en crèche, le petit poids par rapport à l'âge gestationnel, la prématurité, les pathologies sous-jacentes notamment cardiaques, pulmonaires et l'immunosuppression. Les résultats de ces études ne sont pas extrapolables à la population très spécifique des enfants nés prématurés avant 34 semaines d'aménorrhées, leurs échantillons étant composés d'une population d'enfants nés à terme ou après 33 SA.

L'objectif du travail présenté ici était d'étudier les facteurs de risque d'infection à VRS spécifiques à la population prématurée, en réalisant une étude multicentrique sur la cohorte des enfants nés prématurés à moins de 34 semaines d'aménorrhée entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2017 dans les 3 maternités des Hospices Civils de Lyon (hôpital de la Croix Rousse, hôpital Lyon Sud et hôpital Femme Mère Enfant). Les données cliniques recueillies par le biais des logiciels ICCA (utilisé dans les services de réanimation néonatale Lyonnais) et Easily ont été confrontées à la base de données des prélèvements positifs au VRS sur les HCL. Le critère de jugement principal était le diagnostic d'une infection à VRS à moins d'un an d'âge corrigé. Les enfants étaient tous hospitalisés, puisque sur les HCL seuls les enfants hospitalisés étaient prélevés pour la recherche du VRS.

Au total 2101 prématurés de moins de 34 semaines d'aménorrhée ont été inclus dans ce recueil. Les caractéristiques principales de cette cohorte étaient un âge gestationnel de naissance moyen de 30,2 SA, un poids de naissance moyen de 1460 grammes, un retard de croissance intra-utérin était présent dans 12,5 % des cas, 16,5 % de ces enfants présentaient des comorbidités respiratoires (en grande majorité une dysplasie bronchopulmonaire). Parmi ces enfants, 93 (soit 4,4 %) ont présenté une infection à VRS avant 1 an d'AC. Les facteurs de risques d'infection à VRS identifiés comme significatifs chez le prématuré de moins de 34 SA étaient la sortie du service de néonatalogie entre les mois de septembre et décembre, et la présence d'une dysplasie bronchopulmonaire. La présence d'une fratrie ressortait également comment facteur de risque, mais non significatif en analyse multivariée. Nous avons également pu retrouver des tendances superposables aux facteurs de risque retrouvés dans la littérature comme le faible poids de naissance, les comorbidités, le tabagisme maternel, l'absence d'allaitement maternel. Nous avons été limités par des biais de recueil, les données étant parfois incomplètes ou erronées (car dépendantes du recueil au moment de la naissance



de l'enfant, et certaines données étant non connues après le transfert de l'enfant). Les données recueillies ne nous ont pas permis de pouvoir établir un score de risque spécifique de notre échantillon.

La conduite d'études recherchant les facteurs de risques d'infection à VRS spécifiques aux enfants prématurés est importante afin de cibler dans cette population les enfants les plus à risque d'infection à VRS, de concentrer les efforts de protection sur ces enfants et d'optimiser la prévention en absence de vaccination étendue disponible. L'objectif est la diminution de la prévalence de l'infection, et donc de la morbidité, mais aussi d'un point de vue santé publique des coûts de soin et de la pression sur les services d'urgence lors de la période de circulation virale.

De nouvelles études sont nécessaires avec notamment un échantillon de plus grande taille, qui pourrait permettre la création d'un score de risque pour cette population. Enfin, l'analyse des 93 cas d'infection à VRS dans notre cohorte est en cours afin d'identifier chez ces enfants les facteurs de gravité (hospitalisation en réanimation et/ou ventilation).

Le Président de la thèse,

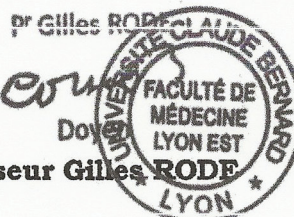
Nom et Prénom du Président

Signature *G. Linares*

Vu :

Pour le Président de l'Université,

Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 23 NOVEMBRE 2020

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Margo S. Harrison, Robert L. Goldenberg. Global burden of prematurity. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;21(2):74-79.
2. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Seminars in Perinatology*. 2017;41(7):387-391.
3. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*. 2013;10(Suppl 1):S2.
4. Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Entman SS, et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age—specific neonatal mortality. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1993;168(1, Part 1):78-84.
5. Patel RM, Rysavy MA, Bell EF, Tyson JE. Survival of Infants Born at Periviable Gestational Ages. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):287-303.
6. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet*. 2008;371(9608):261-9.
7. Jobe AH, Abman SH. Bronchopulmonary Dysplasia: a Continuum of Lung Disease from the Fetus to the Adult. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):659-660.
8. Looi K, Evans DJ, Garratt LW, Ang S, Hillas JK, Kicic A et al. Preterm birth: Born too soon for the developing airway epithelium? *Paediatric Respiratory Reviews* 2019;31:82-88
9. Sung TJ. Bronchopulmonary dysplasia : how can we improve its outcomes ? *Korean J Pediatr*. 2019;62(10):367-373
10. Fiche « Bronchiolite à VRS. Agent pathogène » - Base de données EFICATT – INRS. 2015
11. Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9):2138-2149.
12. Graham BS. Vaccines Against Respiratory Syncytial Virus: The Time Has Finally Come. *Vaccine*. 2016;34(30):3535-3541.
13. Rossi GA, Colin AA. Respiratory syncytial virus-Host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(4):320-331.
14. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588-598.
15. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet*. 1999;354(9181):847-852.
16. Simoes EAF. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus: global experience. *Respir Res*. 2002;3 Suppl 1:S26-33.

17. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545-1555.
18. Ferolla FM, Soffe J, Mistchenko A, Contrini MM, Lopez EL. Clinical and epidemiological impact of respiratory syncytial virus and identification of risk factors for severe disease in children hospitalized due to acute respiratory tract infection. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(4):216-223
19. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr*. 2003;143(5 Suppl):S150-156.
20. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Wu P, Dupont WD, Mitchel EF, et al. The Increasing Burden and Risk Factors for Bronchiolitis-related Medical Visits in Infants Enrolled in a State Healthcare Insurance Plan. *Pediatrics*. 2008;122(1):58-64.
21. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986;140(6):543-546.
22. Simoes EAF. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr*. 2003;143(5 Suppl):S118-126.
23. Simões EAF, DeVincenzo JP, Boeckh M, Bont L, Crowe JE, Griffiths P, et al. Challenges and Opportunities in Developing Respiratory Syncytial Virus Therapeutics. *J Infect Dis*. 2015;211(Suppl 1):S1-20.
24. Law B, MacDonald N, Langley J, Mitchell I, Stephens D, Wang E, et al. Severe respiratory syncytial virus infection among otherwise healthy prematurely born infants: What are we trying to prevent? *Paediatr Child Health*. 1998;3(6):402-4.
25. Petrarca L, Jacinto T, Nenna R. The treatment of acute bronchiolitis: Past, present and future. *Breathe*. 2017;13:e24-26.
26. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2 Suppl):S76-82.
27. Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang AT, Ariagno RL, Prober CG. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med*. 1991;325(1):24-29.
28. Groothuis JR, Woodin KA, Katz R, Robertson AD, McBride JT, Hall CB, et al. Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children. *The Journal of Pediatrics*. 1990;117(5):792-798.
29. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD001266.
30. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Syst Rev*. 2011;(6):CD003123
31. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD004878.

32. Oakley E, Chong V, Borland M, Neutze J, Phillips N, Krieser D, et al. Intensive care unit admissions and ventilation support in infants with bronchiolitis. *Emergency Medicine Australasia*. 2017;29(4):421-428.
33. Roqué i Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaró J. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(2):CD004873
34. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. The PREVENT Study Group. *Pediatrics*. 1997;99(1):93-99.
35. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102(3 Pt 1):531-537.
36. Geevarghese B, Simões EAF. Antibodies for prevention and treatment of respiratory syncytial virus infections in children. *Antivir Ther (Lond)*. 2012;17(1 Pt B):201-211.
37. Siber GR, Werner BG, Halsey NA, Reid R, Almeida-Hill J, Garrett SC, et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *J Pediatr*. 1993;122(2):204-211.
38. Edwards KM. Maternal antibodies and infant immune responses to vaccines. *Vaccine*. 2015;33(47):6469-6472.
39. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Vrca VB, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD006602
40. Ramilo O, Lagos R, Sáez-Llorens X, Suzich J, Wang CK, Jensen KM, et al. Motavizumab treatment of infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection does not decrease viral load or severity of illness. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):703-709.
41. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simoes EAF. Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing. Six-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(1):29-38
42. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969;89(4):405-421.
43. Hardelid P, Verfuerden M, McMenamin J, Smyth RL, Gilbert R. The contribution of child, family and health service factors to respiratory syncytial virus (RSV) hospital admissions in the first 3 years of life: birth cohort study in Scotland, 2009 to 2015. *Euro Surveill*. 2019;24(1).
44. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *The Journal of Pediatrics*. 1981;98(5):708-715.

45. Downham MA, Scott R, Sims DG, Webb JK, Gardner PS. Breast-feeding protects against respiratory syncytial virus infections. *Br Med J*. 1976;2(6030):274-276.
46. Simoes EAF, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G et al. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP Study. *Respiratory Research*. 2008;9(1):78.
47. Sampalis JS, Langley J, Carbonell-Estrany X, Paes B, O'Brien K, Allen U, et al. Development and validation of a risk scoring tool to predict respiratory syncytial virus hospitalization in premature infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Med Decis Making*. 2008;28(4):471-480.
48. Mosalli R, Abdul Moez AM, Janish M, Paes B. Value of a risk scoring tool to predict respiratory syncytial virus disease severity and need for hospitalization in term infants. *J Med Virol*. 2015;87(8):1285-1291.
49. Rietveld E, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Huysman MWA, de Groot R, Moll HA, et al. Hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children: development of a clinical prediction rule. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(3):201-207.
50. Paes B, Cole M, Latchman A, Pinelli J. Predictive value of the respiratory syncytial virus risk-scoring tool in the term infant in Canada. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(9):2191-2196.
51. Simões EAF, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Rossi GA, Barberi I, Lanari M, et al. European risk factors' model to predict hospitalization of premature infants born 33-35 weeks' gestational age with respiratory syncytial virus: validation with Italian data. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(1):152-157.
52. Trefny P, Stricker T, Baerlocher C, Sennhauser FH. Family history of atopy and clinical course of RSV infection in ambulatory and hospitalized infants. *Pediatric Pulmonology*. 2000;30(4):302-306.
53. Anderson LJ, Parker RA, Farrar JA, Gangarosa EJ, Keyserling HL, Sikes RK. Day-care center attendance and hospitalization for lower respiratory tract illness. *Pediatrics*. 1988;82(3):300-308.
54. Joffe S, Escobar GJ, Black SB, Armstrong MA, Lieu TA. Rehospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants. *Pediatrics*. 1999;104(4 Pt 1):894-899.
55. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med*. 1982;307(7):397-400.
56. Abman SH, Ogle JW, Butler-Simon N, Rumack CM, Accurso FJ. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis *J Pediatr*. 1988;113(5):826-830.
57. Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, et al. Respiratory Syncytial Viral Infection in Children with Compromised Immune Function. *New England Journal of Medicine*. 1986;315(2):77-81.

58. Valdez Sandoval P, Hernández Rosales P, Quiñones Hernández DG, Chavana Naranjo EA, García Navarro V. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(6):917-927.
59. Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A et al. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PloS ONE.* 2017;9(2):e89186.
60. Abeysinghe S, Margulis AV, Mauskopf J, Ainsworth C. Risk Factors for RSV Hospitalization in Healthy Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(7):696.
61. Reeves RM, Hardelid P, Gilbert R, Ellis J, Zhao H, Donati M, et al. Epidemiology of laboratory-confirmed respiratory syncytial virus infection in young children in England, 2010–2014: the importance of birth month. *Epidemiology & Infection.* 2016;144(10):2049-2056.
62. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(9):815-820.
63. Blanken MO, Koffijberg H, Nibbelke EE, Rovers MM, Bont L, Dutch RSV Neonatal Network. Prospective validation of a prognostic model for respiratory syncytial virus bronchiolitis in late preterm infants: a multicenter birth cohort study. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e59161.
64. Paes B, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Bont L, Checchia PA, Simões EAF, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Chronic Lung Disease. *Infect Dis Ther.* 2016;5(4):453-471.
65. Chaw PS, Hua L, Cunningham S, Campbell H, Mikolajczyk R, Nair H, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infections in Children With Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2019;jiz492
66. McEvoy CT, Jain L, Schmidt B, Abman S, Bancalari E, Aschner JL. Bronchopulmonary Dysplasia: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(Suppl 3):S146-153.
67. Clemm HH, Engeseth M, Vollsæter M, Kotecha S, Halvorsen T. Bronchial hyper-responsiveness after preterm birth. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2018;26:34-40.
68. Law BJ, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DSC, Mitchell I et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(9):806-814.
69. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. *BMJ.* 1989;299(6705):946-949.
70. Stenberg U, Haaland-Øverby M, Koricho AT, Trollvik A, Kristoffersen LR, Dybvig S, et

al. How can we support children, adolescents and young adults in managing chronic health challenges? A scoping review on the effects of patient education interventions. *Health Expect.* 2019;22(5):849-62.

MULOT Gwenaëlle

Facteurs de risque d'infection par le VRS chez l'enfant né avant 34 semaines d'aménorrhée.

RESUME :

Les infections par le virus respiratoire syncytial concernent chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans, dont 2 % sont hospitalisés. Les enfants nés prématurément sont particulièrement susceptibles de faire un tableau plus sévère de cette maladie, du fait de leur vulnérabilité et de leurs comorbidités. Si la prophylaxie par immunoglobulines monoclonales humanisées permet de limiter l'impact du VRS sur cette population, elle reste coûteuse, son administration ne peut pas être étendue à tous et son efficacité reste modérée. L'objectif de cette étude est de déterminer les facteurs de risque particuliers de la population des enfants nés avant 34 semaines d'aménorrhée.

Matériel et méthode : Étude rétrospective multicentrique. Population des enfants nés avant 34 semaines d'aménorrhée entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2017 dans les 3 maternités des Hospices Civils de Lyon. Les données cliniques recueillies par le biais des logiciels ICCA (utilisé dans les services de réanimation néonatale Lyonnais) et Easily ont été confrontées à la base de données des prélèvements positifs au VRS sur les HCL. Le critère de jugement principal était le diagnostic d'une infection à VRS à moins d'un an d'âge corrigé.

Résultats : Au total 2101 prématurés de moins de 34 semaines d'aménorrhée ont été inclus dans ce recueil. Les caractéristiques principales de cette cohorte étaient un âge gestationnel de naissance moyen de 30,2 SA, un poids de naissance moyen de 1460 grammes, un retard de croissance intra-utérin était présent dans 12,5 % des cas, 16,5 % de ces enfants présentaient des comorbidités respiratoires (en grande majorité une dysplasie bronchopulmonaire). Parmi ces enfants, 93 (soit 4,4 %) ont présenté une infection à VRS avant 1 an d'AC. Les facteurs de risques d'infection à VRS identifiés comme significatifs chez le prématuré de moins de 34 SA étaient la sortie du service de néonatalogie entre les mois de septembre et décembre, et la présence d'une dysplasie bronchopulmonaire. Nous avons également pu retrouver des tendances superposables aux facteurs de risque retrouvés dans la littérature comme le faible poids de naissance, les comorbidités, le tabagisme maternel, l'absence d'allaitement maternel.

Discussion : Cette étude nous a permis d'identifier des facteurs de risque spécifiques de notre population malgré les limitations dues aux biais de recueil, les données étant parfois incomplètes ou erronées. Les données recueillies ne nous ont pas permis de pouvoir établir un score de risque spécifique de notre échantillon. L'identification de facteurs de risque permet de concentrer les efforts de protection sur ces enfants et d'optimiser la prévention en absence de vaccination étendue disponible. L'objectif est la diminution de la prévalence de l'infection, et donc de la morbidité, mais aussi d'un point de vue santé publique des coûts de soin et de la pression sur les services d'urgence lors de la période de circulation virale.

De nouvelles études sont nécessaires avec notamment un échantillon de plus grande taille, qui pourrait permettre la création d'un score de risque pour cette population. Enfin, l'analyse des 93 cas d'infection à VRS dans notre cohorte est en cours afin d'identifier chez ces enfants les facteurs de gravité (hospitalisation en réanimation et/ou ventilation).

MOTS CLES : Pédiatrie ; Néonatalogie ; Infectiologie ; Virus Respiratoire Syncytial ; Dysplasie Bronchopulmonaire ; Facteurs de risque

JURY

Président : Monsieur le Professeur Olivier CLARIS
Membres : Monsieur le Professeur Jean-Charles PICAUD
Monsieur le Professeur Yves GILLET
Madame le Docteur Marine BUTIN

DATE DE SOUTENANCE : 18 janvier 2021

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR 13 Rue de l'Espine, 49000 ANGERS

VOTRE EMAIL : gwenaelle.mulot@hotmail.fr