

MARINA CHAINE

**ÉTUDE CAS-CONTRÔLE ÉVALUANT LE RÔLE
DE LA NAISSANCE PAR CÉSARIENNE
COMME FACTEUR DE RISQUE
DANS LA SURVENUE
D'UNE BRONCHIOLITE À VIRUS
RESPIRATOIRE SYNCYTIAL (VRS) SÉVÈRE
CHEZ DES NOURRISSONS NÉS À QUÉBEC.**

Mémoire présenté
à la Faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université Laval
dans le cadre du programme de maîtrise en épidémiologie
pour l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE SOCIALE ET PRÉVENTIVE
FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

2012

Résumé

La bronchiolite à virus respiratoire syncytial (VRS) est en augmentation [3,9,12,25], affectant de nombreux nourrissons et pouvant mener à l'asthme. Le taux de césarienne augmente également [106,108], entraînant des problèmes respiratoires dont les mécanismes sont mal cernés. Nous avons évalué l'association entre le mode d'accouchement et la bronchiolite à VRS sévère.

Nous avons réalisé une étude cas-témoin non appariée comparant des enfants nés à terme et hospitalisés au Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL) pour bronchiolite à VRS entre 2004 et 2007 à des enfants du même âge nés à terme au CHUL. Une régression logistique non conditionnelle a été appliquée en tenant compte des facteurs de risque établis dans la littérature. Les facteurs de risque de bronchiolite sévère suivants ont été retenus: la césarienne en urgence (RC 1.97 (IC:1.16-3.36)); la présence d'un(e) frère/sœur (RC 3.27 (IC:2.26-4.73)); la naissance entre septembre et février (RC 1.83 (IC:1.30-2.58)); le sexe masculin (RC 1.5 (IC:1.07-2.13)).

Abstract

Respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis is growing up [3,9,12,25], concerning a big part of infants, and could cause asthma. The rate of caesarean evolves also strongly [106,108], leading to respiratory problems which mechanisms are still ignored. We assessed the link between the way of delivery and severe RSV bronchiolitis.

We realized an unmatched case-control study, comparing children born at term and hospitalized at the Centre Hospitalier de l'Université Laval (CHUL) for RSV bronchiolitis between 2004 and 2007 to children of the same age born at term into the CHUL. A multiple unconditional logistic regression was applied, by taking account of literature- established risk factors. We kept the following risk factor of severe bronchiolitis as significant: emergency caesarean (OR 1.97; 95% CI 1.16-3.36); presence of at least a brother/sister (OR 3.27; 95% CI 2.26-4.73); birth between September and February (OR 1.83; 95% CI 1.30-2.58); male gender (OR 1.5; 95% CI 1.07-2.13).

Avant-Propos

Tout d'abord, je tiens à adresser mes plus profonds remerciements aux personnes qui m'ont soutenue tout au long de l'élaboration de ce travail, et elles sont nombreuses...

Pour commencer, mon directeur, le Docteur Emmanuel Bujold, qui m'a lancée dans cette aventure et m'a encouragée dans ce sens, tout en m'assurant un soutien financier.

Merci pour ces années passées ensemble, à m'avoir fait profiter de vos compétences professionnelles en gynécologie-obstétrique, ainsi que de vos grandes qualités humaines. J'espère avoir l'occasion de travailler de nouveau à vos côtés pour l'intérêt que vous parvenez à susciter en parlant de vos sujets de recherche; cela m'a beaucoup enrichie et motivée.

Un très grand merci également, en tant que co-directeur, pour le soutien et l'encadrement biostatistique du Docteur Belkacem Abdous, qui a pu mettre à ma disposition un endroit très propice à l'étude ainsi qu'une aide financière. J'ai beaucoup apprécié d'évoluer au sein de l'équipe de l'Unité de Recherche en Santé des Populations, et je tiens à remercier particulièrement Monsieur Elhadji Anassour Laouan Sidi pour son aide statistique indispensable.

Je m'estime très chanceuse d'avoir pu bénéficier de l'appui de deux personnes aussi professionnelles qu'humaines. J'apprécie énormément la patience, la compréhension et la disponibilité dont vous avez fait preuve.

Un immense merci à mes parents et mes frères, qui m'ont encouragée malgré la distance, de façon inconditionnelle et m'ont témoigné la profondeur de leur amour.

Le chemin a été long et sinueux mais nous sommes enfin sortis du bois !

Je n'oublierai certainement pas mes amis, qui ont joué un rôle décisif également, grâce à leurs encouragements et leur disponibilité : ceux de Québec, qui ont fait preuve d'une immense amitié en m'accordant leur hospitalité lors des nombreuses fois où je suis venue étudier : Luis et Caroline, Grégory, Diego, Kasia, Ariane ; et ceux de Montréal : Caroline, Agnès, Karen, Chloé, Eynack ainsi que Bogdan et Maria Antoanetta.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Avant-Propos.....	iii
Table des matières.....	iv
Liste des tableaux.....	v
Liste des figures.....	vi
Liste des abréviations.....	vii
Introduction.....	1
Chapitre 1. Revue de littérature.....	4
1.1. La bronchiolite.....	4
1.1.1. Définition et diagnostic.....	4
1.1.2. Quelques chiffres : incidence et coûts publics.....	5
1.1.3. Facteurs de risque.....	8
1.1.4. Conséquences et séquelles à plus ou moins long terme.....	15
1.1.5. Nouvelles voies de recherche sur la fragilité respiratoire.....	17
1.2. La césarienne.....	19
1.2.1. Taux et indications.....	19
1.2.2. Risques encourus : connus et supposés.....	20
1.2.3. Les hypothèses explicatives soulevées.....	22
Chapitre 2. Étude cas-témoin : modélisation du risque de bronchiolite à VRS pour les patients du CHUL.....	28
2.1. Objectifs.....	28
2.2. Méthodes.....	28
2.2.1. Devis de recherche.....	28
2.2.2. Population de l'étude.....	29
2.2.3. Données.....	30
2.2.4. Analyses statistiques.....	32
2.3. Résultats.....	34
2.3.1. Partie descriptive de la population des cas.....	34
2.3.2. Partie analytique : étude cas-témoins.....	41
Chapitre 3. Discussion.....	46
3.1. Résultats.....	46
3.2. Forces et faiblesses de l'étude.....	48
Conclusion.....	49
Bibliographie.....	50
Annexe 1. Test de la comparabilité des mois entre 2004 et 2007.....	64
Annexe 2. Fiche recueil de données.....	73

Liste des tableaux

Tableau 1. Rapports de cote ajustés (IC=95%) de la morbidité néonatale par semaine de gestation après une césarienne électorive^a

Tableau 2. Taux de césarienne et taux de sexe masculin chez les cas selon l'AG

Tableau 3. Distribution de l'AG (en proportion : avant versus après 39 SA) des cas nés à terme (37 à 41 SA) par césarienne et par voie vaginale

Tableau 4. Distribution de l'AG (en proportion : avant versus après 39 SA) des témoins nés par césarienne et par voie vaginale

Tableau 5. Distribution du genre chez les cas (en proportion : garçons versus filles), selon la voie d'accouchement

Tableau 6. Distribution du genre chez les témoins (en proportion : garçons versus filles), selon la voie d'accouchement

Tableau 7. Description des proportions des variables recensées pour les cas, selon la voie d'accouchement

Tableau 8. Variables du modèle 1

Tableau 9. Rapports de cote et Intervalles de Confiance à 95% des variables du modèle 1

Tableau 10. Variables significatives retenues dans le modèle final

Tableau 11. Valeur estimée et valeur p des variables retenues dans le modèle

Tableau 12. Rapports de cote et Intervalles de Confiance à 95% des variables retenues

Liste des figures

Figure 1. Lien supposé entre naissance par voie vaginale et prévention des maladies atopiques

Figure 2. Potentielles hypothèses explicatives du lien entre césarienne et bronchiolite

Figure 3. Répartition mensuelle (en proportion) des cas de bronchiolite à VRS entre 2004 et 2007.

Liste des abréviations

VRS : Virus Respiratoire Syncytial
CS : césarienne
SA : Semaine d'Aménorrhée
AG : Age Gestationnel
CHUL : Centre Hospitalier de l'Université Laval
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
RC : Rapport de cote
RR : Risque Relatif
IC : Intervalle de Confiance
DBP : Dysplasie Broncho-Pulmonaire
USIP : Unité de Soins Intensifs Pédiatriques
SINN : Soins Intensifs Néonataux
MMH : Maladie des Membranes Hyalines
RCIU : Restriction de Croissance Intra-Uterine
IL : Interleukine
IFN : Interferon-gamma
NK : Cellules tueuses (*Natural Killer*)
Th1 : lymphocyte T-helper type 1
Th2 : lymphocyte T-helper type 2
PDN : poids de naissance
hMPV : metapneumovirus humain (*human MetaPneumoVirus*)
IgG : Immunoglobulines G
SOGC : Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada
AVAC : Accouchement Vaginal Après Césarienne
IMC : Indice de Masse Corporelle
CME : Centre Mère Enfant
TTN : Tachypnée Transitoire du Nouveau-né
SDR : Syndrome de Détresse Respiratoire
CPAP : Pression positive continue par voies respiratoires
VPP : Ventilation par Pression Positive intermittente
DDL : Degré De Liberté

Introduction

La bronchiolite (inflammation des bronchioles) est une pathologie respiratoire fréquente touchant environ 30% des nourrissons âgés entre 1 mois et 2 ans lors de la saison épidémique hivernale. Elle est la maladie des voies respiratoires inférieures la plus répandue jusqu'à 1 an et est également la première cause d'hospitalisation chez les nourrissons [1]. Cette pathologie infecte l'extrémité des bronches et est causée dans 50 à 90% des cas par un virus très contagieux : le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) [2]. Elle commence par un simple rhume, puis survient une toux d'abord sèche et sifflante, débouchant ensuite sur une toux épaisse dont les sécrétions gênent les voies respiratoires. La bronchiolite à VRS est habituellement modérée, mais nécessite néanmoins une hospitalisation dans 2 à 3% des cas [12], lorsque survient une détresse respiratoire sous forme de tachypnée (respirations rapides) et une dégradation de l'état général. En ce qui concerne l'incidence de cette pathologie, on constate depuis ces dernières années une recrudescence notamment dans les formes graves, nécessitant une hospitalisation [3]. D'après les connaissances actuelles, ceci serait dû principalement à l'augmentation du nombre d'enfants dans les garderies, les lieux de concentration de personnes (favorisant la transmission des virus présents), mais aussi au taux de survie plus élevé chez les enfants prématurés et ceux présentant une vulnérabilité (déficit immunitaire, pathologies chroniques cardiaques ou pulmonaires), qui sont plus à risque de contracter l'infection. Un changement dans les critères et pratiques d'hospitalisation participerait également à expliquer cette hausse [95].

Des groupes à risque ont été identifiés, notamment les enfants nés prématurément, ceux ayant développé une Dysplasie Broncho-Pulmonaire (souvent en lien avec la grande prématurité), et ceux présentant une cardiopathie congénitale ou un déficit immunitaire [3]. Toutefois soulignons que, malgré les groupes à risque identifiés, il n'en reste pas moins que la plupart des hospitalisations concerne des enfants qui étaient en bonne santé auparavant [9]. Parmi les autres facteurs de risque retenus, citons le sexe masculin, un faible poids à la naissance, une dysfonction immunitaire à la naissance, l'absence d'allaitement maternel, un jeune âge au début de l'épidémie. D'autres facteurs de risque, de nature environnementale [31], ont également été identifiés tels que le fait de fréquenter une garderie ou d'avoir des frères et sœurs plus âgés qui pourraient transmettre l'infection; mais certains ne sont pas

encore identifiés. Il est important de préciser que les résultats fluctuent d'une région à une autre [15,19,20,22,23,24] car les facteurs influençant la fréquence et la sévérité de la bronchiolite à VRS sont variables [4], multiples et propres à chaque saison et à chaque type de population.

En parallèle le taux de césariennes a particulièrement augmenté durant les trois dernières décennies. L'Australie, les pays d'Amérique Latine, et l'Asie ont atteint et dépassé le taux de 30% [105,110,111,113]; de même, les États-Unis ont recensé un chiffre de 31,1% en 2006 [139]. Le taux relevé au Canada en 2006 était de 26,3% [107]. Notons que dans les années 1960, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a émis des recommandations préconisant un taux jugé raisonnable allant de 10 à 15% de césarienne pour l'ensemble des naissances dans le monde [141]; en dépit de cela les chiffres continuent de progresser.

La césarienne élective, choisie et programmée à l'avance, est en général pratiquée avant la date prévue d'accouchement afin d'éviter que la mère entre en travail spontanément; notons toutefois que la plupart des césariennes électives sont pratiquées à terme, au-delà de 37 semaines d'âge gestationnel.

Or du fait qu'une induction devance le cours naturel des choses, il devient légitime de se poser la question de la maturité de l'enfant à venir, et de supposer que la césarienne élective puisse entraîner une fragilité respiratoire que l'on retrouverait plus tard sous forme de bronchiolite. L'âge gestationnel à la naissance a été identifié comme un facteur de risque de détresse respiratoire, même chez les enfants nés à terme [118,144]. Cette observation a conduit l'*American College of Obstetrics and Gynecology* à émettre des recommandations sur un âge gestationnel minimum de 39 semaines d'aménorrhée à atteindre pour procéder à une césarienne itérative; recommandation réitérée par le *National Institute of Health* en 2006 [167].

Plusieurs études se sont penchées sur le lien entre la voie d'accouchement par césarienne et le risque de développer une pathologie respiratoire dans les premières années de l'enfance [86, 114, 139, 157,166] puisque le nombre d'allergies et de pathologies respiratoires chroniques (telles que l'asthme) a tendance à augmenter, à la manière du taux de césariennes et de celui des bronchiolites. Le débat reste néanmoins ouvert car les données demeurent contradictoires. Il nous apparaît pertinent d'évaluer le rôle potentiel que peut jouer la césarienne comme facteur de risque de bronchiolite à VRS.

La première partie de ce travail sera consacrée à l'état des connaissances sur la bronchiolite à VRS, la césarienne et l'association possible entre les deux. Dans un second temps seront présentés la méthodologie, données et résultats de l'étude. Une discussion clôturera finalement ce travail.

Chapitre 1. Revue de littérature

1.1. La bronchiolite

1.1.1. Définition et diagnostic

La bronchiolite est une infection respiratoire des voies inférieures obstruant les petites ramifications des bronches (bronchioles) qui participent aux échanges gazeux avec les poumons. Cette maladie, de forme généralement légère et évoluant selon un mode saisonnier hivernal [5], touche surtout les nourrissons (enfants de moins de 2 ans) [1,2,3,13] : environ 30% de ceux-ci contractent une bronchiolite lors de l'épidémie annuelle [93]. Le plus souvent bénigne, elle relève d'une prise en charge extérieure à l'hôpital dans la plupart des cas [6,13,92]. Parmi les enfants infectés, seule une minorité (2% environ) présenteront une forme sévère de la maladie, nécessitant alors une hospitalisation [3,12,94].

La bronchiolite est l'infection respiratoire basse la plus répandue chez les nourrissons, et dans les cas sévères, elle constitue la principale cause d'hospitalisation chez les nourrissons de moins de 1 an [1,8]. En effet, selon les études, plus de 80% des enfants hospitalisés ont moins d'un an et environ 50% ont moins de 6 mois [7,12,14] ; le pic est généralement situé entre 2 et 6 à 8 mois de vie [93]. Plusieurs auteurs affirment même que la plupart des cas d'hospitalisation concerne les enfants de moins de 6 mois [1,8,12,21,94].

La maladie se reconnaît facilement par un diagnostic essentiellement clinique [13,14]: elle commence par une simple rhinite (rhume), puis après 2 ou 3 jours survient une toux sèche et sifflante qui s'épaissit par la suite, provoquant une gêne respiratoire marquée dans les cas les plus graves, nécessitant une hospitalisation. On constate que l'enfant respire plus vite, qu'il prend moins d'un tiers de son biberon, ou/et qu'il le revomit. [92].

La définition de la bronchiolite aiguë retenue par les experts de la Conférence de consensus sur la bronchiolite du nourrisson organisée en 2000 par l'URML (Union Régionale des médecins libéraux d'Ile-de-France) et l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) est celle énoncée par Mc Connochie en 1983 :

- 1^{er} épisode survenant en période épidémique du Virus Respiratoire Syncytial (principal virus responsable) ;
- chez un nourrisson de plus d'un mois et de moins de 2 ans;
- au décours (48 à 72h) d'une rhinopharyngite peu ou pas fébrile ;
- associant toux, dyspnée obstructive avec polypnée, tirage, surdistension thoracique (clinique et/ou radiologique), et/ou des râles sibilants, et/ou des râles crépitants à prédominance expiratoire. [13]

Le principal agent, responsable de la majorité des bronchiolites est le Virus Respiratoire Syncytial (VRS). Il est en effet retrouvé dans 50 à 90% des cas selon les études [3,7,12,13,14,26,27], voire 100% des cas en période hivernale [8]. Il est la principale cause d'infection des voies respiratoires inférieures chez les jeunes enfants dans le monde [100]. Le VRS est un virus à ARN négatif appartenant à la famille des paramyxovirus.

C'est sur la positivité d'un test virologique que le diagnostic d'infection à VRS est posé. Des prélèvements nasopharyngés réalisés sur l'enfant suspecté permettent de mettre en évidence ce virus grâce à différentes techniques.

Dans le cadre de la présente étude, nous ne retiendrons que les formes sévères de bronchiolite puisque les précédentes études se basent sur ce critère afin de définir des facteurs de risque et séquelles imputables à cette forme de sévérité de la maladie.

1.1.2. Quelques chiffres : incidence et coûts publics

Incidence dans le monde et au Canada

L'incidence de la bronchiolite augmente depuis une vingtaine d'années [9,55], notamment dans les grandes agglomérations des pays industrialisés où la transmission est favorisée par la proximité et la densité de population [3,12]. On constate de ce fait que les enfants des zones urbaines sont infectés en plus grand nombre et à un âge moins avancé [14]. Glezen [16] montre que la durée de l'épidémie s'est considérablement allongée, passant d'environ 8-10 semaines dans les années 70 à 16-18 semaines dans les années 80.

Les chiffres de l'hôpital Armand Trousseau (Paris, France) montrent que l'incidence a en moyenne progressé de plus de 150% entre 1984 et 1996 ; cela concerne autant le nombre de consultations que celui des hospitalisations en général, et des formes graves en particulier (notamment les nourrissons de moins de 3 mois). La mortalité s'est également accrue pour les enfants à haut risque de formes sévères [3].

Aux Etats-Unis, le taux de bronchiolite a été multiplié par 2,4 entre 1980 et 1996, avec un taux d'hospitalisation variant de 1,29 à 3,12%. Mais le taux d'hospitalisation pour infection respiratoire basse n'a quant à lui pas subi la même hausse ; on observe donc que la part des bronchiolites dans le total de ces infections basses est passé de 22,2 à 47,4% sur la même période [7]. La même tendance est observable ailleurs dans d'autres pays industrialisés [3,13].

Au Canada le taux d'hospitalisation pour bronchiolite a doublé depuis les 10 ou 15 dernières années selon ce que rapporte l'étude de Plint publiée en 2009 [11].

L'étude de Langley [9] publiée en 2003 se base sur une population d'étude recueillie entre 1980 et 2000. Elle relate qu'en 2 décennies, les hospitalisations ont augmenté dans les différents groupes d'âges (bien que la durée moyenne de séjour ait diminué de 5,4 à 3,1 jours), mais plus particulièrement chez les enfants de moins de 6 mois, ce qui est également confirmé par Graham [8]. Ainsi, le taux d'hospitalisation au Canada est passé de 15 à 39 admissions/1000enfants/année de 1980 à 2000. Selon Graham et Langley, cette augmentation ne serait pas liée à un changement dans les pratiques ou dans la façon de coder les maladies, mais bien à une augmentation de la prévalence et

de la sévérité de la bronchiolite à VRS, en lien avec un plus grand nombre d'enfants prématurés survivants (mais qui deviennent aussi plus à risque), ainsi qu'une possible évolution dans la pathogenèse des agents infectieux. Santé Canada avait d'ailleurs déjà émis en 2001 un rapport sur les maladies respiratoires au Canada [48], présentant les causes avancées ci-dessus pour tenter d'expliquer cette augmentation des cas de bronchiolite à VRS.

Le taux de bronchiolite à VRS canadien figure dans le haut du tableau des statistiques mondiales, notamment à cause du taux record d'hospitalisation détenu par l'une de ses régions du Nord du territoire [22] : ce taux oscille en moyenne entre 5.3 et 24.9% selon les années, ce qui représente la principale cause d'hospitalisation chez les nourrissons de moins d'un an. Par ailleurs, la maladie revêt un caractère particulièrement sévère.

En ce qui concerne le taux de mortalité, il est relativement faible puisque seulement 0.5% à 1% des hospitalisés en bonne santé auparavant décèdent [8,60]; toutefois ce taux augmente à 3.5% en cas de cardiopathie congénitale, et 3.45% en présence d'une pathologie pulmonaire chronique [8]. Il concerne 1 à 7% des enfants hospitalisés en Unité de Soins Intensifs Pédiatriques (USIP) et peut même atteindre 40% en cas de maladie préexistante [3]. En moyenne, Louden [12] estime quant à lui que le taux de mortalité atteint 1 à 2% des enfants hospitalisés, et que le taux de ventilation mécanique en touche 3 à 7%.

Un problème majeur de santé publique

L'épidémie annuelle de bronchiolite à VRS constitue un important problème de santé publique [91,96]. Bien entendu, pour les pays en voie de développement, cette pathologie amène une morbidité et une mortalité substantielles [6]. Selon l'Institut de Recherche des Maladies Infectieuses de l'Hôpital des Enfants Malades de l'Université de Toronto, la bronchiolite correspond à 16% de l'ensemble des hospitalisations pédiatriques, soit un coût annuel de 700 millions de dollars US. L'Institut de Recherche du service des Sciences de la Santé Évaluative de l'Enfant de ce même hôpital montre l'impact majeur des hospitalisations pour bronchiolite sur les ressources en soins de santé puisqu'elles représentent 62% des coûts de gestion. D'autre part, 30% des enfants évalués dans un premier temps aux urgences pédiatriques pour des symptômes de bronchiolite sont hospitalisés par la suite.

Selon Robinson [26], la bronchiolite à VRS représenterait un poids économique substantiel puisqu'elle serait la première cause d'hospitalisation chez les moins de 1 an, et correspondrait à un total d'environ 75 000 à 125 000 hospitalisations par an aux États-Unis [18]. De plus, bien que la mortalité attribuée au VRS ait diminué depuis les 20 dernières années, ce virus reste la première cause des décès liés à un virus. Selon Loudon [12], les enfants de moins de 6 mois hospitalisés pour bronchiolite à VRS correspondraient à 17% du total des enfants hospitalisés en pédiatrie.

Outre cet impact en terme de coût d'hospitalisation, des effets se font ressentir indirectement : perte de jours de travail pour les parents et autres coûts sociaux, et surtout à plus long terme d'autres coûts seront à prévoir puisqu'il est souvent supposé, admis et démontré par certaines études que des séquelles respiratoires perdurent jusqu'à l'adolescence, entraînant l'asthme [104].

Traitements actuels

Bien que le VRS ait déjà été identifié depuis 1956, les chercheurs n'ont pas trouvé, à ce jour, de vaccin spécifique contre ce virus [3]. Certes un anticorps monoclonal humanisé anti-VRS montrant une diminution significative d'environ 50% du nombre d'hospitalisations chez des enfants à risque a été mis sur le marché dans le monde depuis la fin des années 90, mais son rapport coût-efficacité reste modéré et il est prescrit à un nombre restreint d'enfants, à très haut risque.

Les pratiques hospitalières varient selon les régions et les pays, mais généralement, les traitements prescrits à l'enfant sont symptomatiques puisque le virus (VRS) majoritairement responsable de la maladie ne peut être éliminé autrement qu'avec le temps [6,13]. Dans la majorité des cas 7 à 10 jours suffisent pour voir la bronchiolite s'enrayer.

La surveillance, l'hydratation et la kinésithérapie respiratoire (visant à désencombrer les voies respiratoires en évacuant le mucus obstruant le passage de l'air) constituent l'essentiel du traitement [92]. Toutefois, dans les cas sévères nécessitant une hospitalisation, une oxygénothérapie est souvent nécessaire, et l'enfant peut parfois même nécessiter une hospitalisation en USIP, ainsi qu'une réanimation.

1.1.3. Facteurs de risque

La bronchiolite étant présente depuis fort longtemps, plusieurs chercheurs se sont d'ores et déjà penchés sur l'identification de facteurs prédisposant à la maladie, et à la sévérité de cette dernière. Les facteurs de risque identifiés à ce jour ne sont toutefois pas exhaustifs. En effet, plusieurs études tiennent à rappeler que la plupart des enfants hospitalisés étaient en bonne santé auparavant [7,9,22,65], et ne présentaient aucun facteur de risque répertorié à ce jour [24,25,36,43].

Selon Heikkinen [43], seuls 1.6% des enfants hospitalisés auraient été « candidats » pour une prophylaxie, soulignant ainsi à quel point il est primordial de cibler et préciser localement les facteurs de risque.

Il est nécessaire de garder à l'esprit que la multiplicité de facteurs interagissant et la singularité de chaque type de population et de région rend la compréhension des mécanismes de survenue de la maladie très fastidieuse [4,24]. L'épidémie peut en effet varier d'une année à l'autre dans une même région, à la fois en fréquence et en intensité [24,35]. Il est donc délicat de généraliser à l'ensemble d'un pays ou de la population pédiatrique du monde les résultats d'une étude pointant des facteurs de risque propres à une population particulière. Cela peut en partie expliquer qu'autant d'enfants passent « à travers les mailles du filet ».

Facteurs de risque d'hospitalisation

Tout d'abord nous pouvons parler de facteurs intrinsèques [3] pour tout ce qui est propre à la constitution et à la caractéristique de l'enfant : son âge au moment de l'épidémie, son AG, son sexe, son poids de naissance, ses antécédents néonataux, son taux d'anticorps maternels (mesurable dans le sang du cordon à la naissance), les pathologies chroniques et déficits immunitaires qu'il peut présenter.

Puis il y a le rôle que joue l'environnement de l'enfant ; il s'agit là de facteurs extrinsèques : le fait qu'il soit gardé en collectivité ou dans des endroits confinés, l'absence d'allaitement maternel, le fait d'avoir des frères et sœurs plus âgés et qui fréquentent eux-mêmes une collectivité, le tabagisme passif, le faible statut socio-économique de ses parents, l'âge de la mère, l'ethnie, le milieu de vie (urbain ou rural), le type d'habitat (grandeur du logement, revêtement du sol, type de chauffage, peluches dans le lit...), la présence d'animaux au domicile, et même l'altitude où vit l'enfant [35]. Le poids de ces facteurs est difficile à évaluer, mais on soupçonne que leur rôle est non-négligeable, comme le souligne Jhawar [14].

Facteurs intrinsèques

→ Le très jeune âge

La sévérité de la maladie est directement liée à la taille et la maturité des poumons de l'enfant [3,8]. Le diamètre des bronchioles est très petit chez les nourrissons, à plus forte raison ceux de moins de 6 semaines, et ils sont très rapidement totalement obstrués par les bouchons de sécrétions (mucus). Or la toux n'est pas assez efficace pour permettre leur évacuation et les muscles respiratoires ne sont pas assez développés et puissants donc ils se fatiguent vite.

Le principal facteur de risque de sévérité et donc d'hospitalisation est le très jeune âge : de façon générale, les études montrent que la plupart des hospitalisations concerne les enfants de moins de 6 mois [7,8,12,14,16,25,29,30,31]. Selon Glezen [16] et Weigl [23], l'admission à l'hôpital survient surtout chez les enfants âgés de 1 à 3 mois ; Glezen évoque aussi le fait que les dosages des anticorps maternels anti-VRS sont inversement proportionnels à l'incidence de bronchiolite à VRS dans les 6 premiers mois de vie. Nielsen [33] parle d'un risque relatif (RR) de 8 pour un bébé d'un mois versus un enfant de 23 mois. L'explication qu'il apporte repose sur le fait que la demi-vie des anticorps maternels est atteinte en 6 à 8 semaines, ce qui fait en sorte que le 2^{ème} mois de vie est le plus critique pour l'enfant. L'étude FLIP [28] avance un rapport de cote (RC) de 3.95 pour les enfants ayant moins de 10 semaines de vie au début de l'épidémie (Intervalle de Confiance (IC) = 2.65-5.90).

→ Le mois de naissance

Outre le jeune âge de l'enfant, la période de l'année pendant laquelle il est né semble constituer un facteur de risque puisqu'il a été relevé par différents auteurs. Quelles que soient les régions du monde, il ressort que les enfants les plus hospitalisés sont nés dans la première partie de la saison épidémique, ou dans les 2 à 3 mois précédents [34,35,36,38]. Ce qui correspond à un âge assez jeune pour l'enfant exposé, donc plus vulnérable comme énoncé dans le paragraphe précédent. À titre indicatif, l'étude de Liese [38] présente un RC de 2.1 (IC= 0.99-4.4) pour les enfants nés entre octobre et décembre.

→La prématurité

Elle constitue un facteur de risque qui a été beaucoup étudié, et qui demeure primordial [3,14,15,19,37,39,40,42]. La prématurité apparaît comme un facteur de risque puisqu'elle présente à la fois les signes d'immaturation pulmonaire, mais aussi immunologique. L'immaturation pulmonaire se traduit à travers des voies aériennes plus étroites, une alvéogenèse incomplète et une hypersécrétion induite par une plus grande quantité de glandes muqueuses dans la paroi bronchique. L'immaturation immunologique se traduit par un faible taux d'Immunoglobulines G (IgG), bien en dessous du seuil minimum chez les enfants ≤ 32 SA [3].

Ainsi, Nielsen [33] établit un RR de 3.88 entre les enfants nés à un AG ≤ 32 SA et ceux nés à un AG supérieur ou égal à 40 SA. Par ailleurs, il est intéressant de noter que l'association entre l'hospitalisation et l'AG montre un effet protecteur de l'AG : plus celui-ci augmente, plus le nombre d'hospitalisation diminue [37,39,40]. Un RR de 3.2 a été trouvé par Weigl [23] pour la population des prématurés ≤ 32 SA, alors ce risque diminue à 1.9 pour la catégorie 32-36 SA. Carbonell-Estrany [60] parle d'un taux d'hospitalisation allant de 2.7 à 45% selon le degré de prématurité.

→ Les pathologies chroniques pulmonaires [3,23,38,43,44,60], cardiaques [3,36,46,47] ou déficits immunitaires [19,48,49]

Outre la prématurité, la présence de pathologies chroniques (pulmonaires, cardiaques, ou immunitaires) fragilise énormément l'enfant et le rend plus vulnérable à la bronchiolite. Bien qu'elle puisse être présente chez un enfant né à terme (ayant par exemple nécessité une ventilation par pression positive), la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) est une pathologie est très souvent associée à la prématurité [14,15,19] puisqu'elle est associée à un retard de développement ou une immaturité des tissus et de la morphologie pulmonaire.

Les auteurs qui se sont intéressés à ce facteur de risque ont surtout constaté que les populations d'enfants à l'étude (présentant une DBP) étaient des prématurés; or il semblerait que beaucoup soient d'avis que la prématurité ne serait qu'un marqueur de la DBP, qui serait ainsi masquée [33]. Ainsi la DBP, bien plus que la seule prématurité, constituerait un facteur de risque non négligeable [43,44]; mais ce risque est d'autant plus majoré si la prématurité est aussi présente. Ainsi, Weigl [23] aboutit à un RR

d'hospitalisation de 17.8 quand l'enfant présente une DBP et un AG à la naissance inférieur à 32 SA.

Les enfants atteints de cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique constituent un groupe à risque, à la fois en terme de fréquence mais aussi par la sévérité et la durée des hospitalisations. C'est d'ailleurs le 2^{ème} facteur de risque le plus important après la prématurité [3]. Cilla [36] obtient un RR de 12 pour les enfants présentant cette pathologie. Quant à Resch [47], il trouve un RC de 4.2 dans l'étude de cohorte rétrospective qu'il a menée en Autriche. Altman [46] précise que l'hospitalisation, chez ces enfants à risque, survient surtout dans la 2^{ème} année de vie.

Pour ce qui est des enfants présentant un déficit immunitaire, qu'il s'agisse d'un déficit chronique (suite à une transplantation) ou passager (dû à une chimiothérapie), ils sont évidemment à risque accru, mais surtout en terme de sévérité et de durée de la maladie. Par ailleurs, ce déficit peut également être présent dès la naissance : des prélèvements dans le sang du cordon ombilical ont été réalisés, afin de mesurer les anticorps maternels anti-VRS présents qui, en faible concentration, traduisent un facteur de risque [23,24].

Glezen [16] montre que le niveau et la courbe du dosage des anticorps maternels sont inversement proportionnels à l'incidence et à la sévérité de la bronchiolite à VRS dans les 6 premiers mois de vie. Karron [22] mentionne également le rôle protecteur joué par les anticorps maternels, ainsi que la corrélation inversement proportionnelle entre la concentration d'anticorps réalisée lors d'un prélèvement à la naissance dans le sang du cordon et la sévérité de la maladie.

→ Le sexe masculin

Le fait d'être un garçon constitue un facteur de risque qui a été étudié et dont l'influence a été unanimement démontrée [19,23,35,52]. En général, le ratio est de 1.25 à 1.5 [12,23,25,31,33]. Toutefois, Doering [34] a trouvé un RC de 2.8, et Liese [38] est même parvenu à un RC de 8.7, avec un intervalle de confiance toutefois assez large (IC=2.6-29.1).

→ Un faible poids de naissance

Un faible poids de naissance semblerait aussi avoir un rôle, mais aucun seuil fixe n'a été défini. Ainsi, Carbonell-Estrany [35] établit comme facteur de risque le fait de naître en dessous du 10^{ème} percentile, dans la courbe de poids de naissance. Pour Cilla [36], la significativité apparaît avec un poids inférieur à 2500 grammes. Lanari [40] reprend ce seuil et constate un RR d'hospitalisation de 2.4 ($p < 0.001$). Nielsen [33] indique quant à lui un RR de 1.42 pour un poids inférieur à 3000g.

→ Variables néonatales

D'autres variables telles que le fait d'être hospitalisé en période néonatale (c'est-à-dire pendant les 28 premiers jours de vie), de recevoir un apport en oxygène, d'être ventilé mécaniquement, ou d'avoir subi une détresse respiratoire peuvent être également considérés comme des facteurs de risque [3, 28]. De même, Resch [47] est parvenu au résultat significatif que les grossesses multiples constituaient un facteur de risque.

Facteurs extrinsèques

→ Une épidémie hivernale

La bronchiolite apparaît chaque année de manière saisonnière [3,5,13,14,18,19]. Pour ce qui est de la distribution annuelle de l'épidémie, elle varie considérablement selon les régions du globe, selon les années [18,19,20,23,35], et même selon les laboratoires d'analyse virologique [20]. Les raisons de ces fluctuations de distribution, de fréquence et de sévérité sont assez peu connues, mais Duppenenthaler [24] invoque la variation des souches de virus circulants d'une année à l'autre, ainsi que celle du taux d'anticorps maternels qui protègent l'enfant.

Dans les pays tempérés, l'épidémie est initiée par l'arrivée du froid ; dans l'hémisphère nord elle débute donc généralement à la mi-octobre pour atteindre un pic en décembre et se termine à la fin de l'hiver en mars-avril. Dans l'hémisphère sud, le pic est plutôt situé en juillet [21], mais la tendance de la courbe reste la même. Mais il n'est pas exclu d'observer des cas sporadiques dans une autre période de l'année, même en été

[22]. Dans les pays tropicaux, l'épidémie correspond à la saison des pluies [6], bien que la température soit plus chaude, mais ce sont dans ce cas les facteurs démographiques et sociaux qui entrent en compte puisque les gens se retrouvent confinés en groupe à l'intérieur.

→ Le mode de garde en collectivité, le nombre de personnes au domicile, le nombre de frères et sœurs plus âgés

Le nombre de personnes présentes au domicile a été l'objet de différentes études, dont celle de Simoes [19] qui définit la variable « surpeuplement » comme facteur de risque, de même que Weigl [23], Carbonell-Estrany [35], et les auteurs de l'étude FLIP [28]. L'étude Tucson citée par Simoes [31] montre quant à elle un RR de 4. Le fait d'avoir des frères et sœurs plus âgés contribue à augmenter le risque d'infection à VRS [28,33,34,38,50]. Dans son étude suédoise, Eriksson [50] considère les enfants à terme et avance un RC de 2.42 (IC=2.08-2.81) en présence de frères et sœurs. Quand on regarde le facteur de risque « frères et sœurs scolarisés », l'étude FLIP [28] aboutit à un RC de 2.85 (IC=1.88-4.33) pour le fait d'avoir au moins 1 frère scolarisé. D'autres études [15,37,39,60] établissent également cette variable comme facteur de risque. Liese [38] s'est intéressé au fait d'avoir une fratrie qui est en centre de garde collective et obtient un RC de 3.9 (IC=1.9-8.3).

→ L'allaitement maternel

Cette variable est considérée comme ayant un effet protecteur par la majorité des études [22,41]. A l'inverse, une absence d'allaitement ou un allaitement insuffisant semble ne pas conférer d'immunité suffisante et apparaît alors comme un facteur de risque [19,23]. L'étude FLIP [28] a montré qu'un allaitement inférieur à 2 mois constituait un RC de 3.26 (IC=1.96-5.42).

→ L'exposition au tabac

Cette variable a également été considérée comme facteur de risque [15,19,33,35,53]. Carbonell-Estrany [37] présente un RC de 1.63 (1.05-2.56; p=0.031). Toutefois, il est souvent difficile de garantir la fiabilité de ce genre de données puisque d'une part cela repose sur la sincérité des répondants, et d'autre part la quantité réelle d'exposition à la fumée est difficile à évaluer avec précision, ce qui peut constituer un important biais d'information [31,33].

→ Le statut socio-économique

Enfin, le critère économique et social (faible revenu, type d'assurance, parent célibataire et/ou jeune et/ou peu éduqué...) joue évidemment un rôle non-négligeable; un faible statut est associé à plus de comportements et de situations « à risque » (confinement, mesures d'hygiène insuffisantes...), et influence inévitablement le taux de bronchiolite à VRS et d'hospitalisation [20,29,36,39,42].

Combinaison des facteurs de risque

On constate que la multiplicité des facteurs de risque induit un effet additif à la fois dans la fréquence de survenue [22,31,33,35,36,45,47] mais aussi dans la sévérité de la maladie [50,51,58,59]. En général pour les prématurés, le taux d'hospitalisation varie inversement avec l'AG, avec la présence ou non d'une DBP, et également en fonction de la période de sortie des unités de néonatalogie par rapport au début de la saison épidémique [33,47].

Par exemple, le taux d'hospitalisation pour bronchiolite à VRS est beaucoup plus élevé chez les grands prématurés (≤ 32 SA) souffrant de DBP selon les chiffres de l'étude de Grimaldi [45] qui recense un taux de 46,2%. Karron [22] montre que le cumul d'un jeune âge (<6 mois) et d'un faible taux d'anticorps anti-VRS (<1200) donnait lieu à un RC de 6.2 (p=0.03). Simoes [31] cite Tucson qui remarque un RR de 4 pour le facteur de risque « nombre de personnes présentes au domicile », mais qui mentionne que l'effet est encore augmenté quand la mère a un faible niveau scolaire (RR de 5.6) et encore plus en l'absence d'allaitement (RR de 8 ; p<0.00001).

1.1.4. Conséquences et séquelles à plus ou moins long terme

Réhospitalisation, hyperréactivité bronchique, asthme

Les réinfections ne sont pas rares ; malheureusement en effet, le fait d'avoir contracté une bronchiolite, et donc d'avoir acquis des anticorps anti-VRS ne confère pas pour autant d'immunité [12,13,26,55]. Plusieurs enfants (à risque élevé surtout) présenteront des rechutes de 23 à 60% selon les études [92] et potentiellement une nouvelle hospitalisation pour bronchiolite. Toutefois, cela concernerait plutôt des enfants ayant été hospitalisés à un très jeune âge et ayant donc développé une forme particulièrement sévère de la maladie [22]. Néanmoins, ces réinfections sont généralement de moindre ampleur que la précédente.

A moyen ou à plus long terme, on estime que 50 à 80% des nourrissons hospitalisés présenteront une hyperréactivité bronchique se manifestant par des épisodes récurrents de râles sibilants, surtout dans l'année qui suit l'infection virale [3,30,50,55,66,69,83,87,89]. Plusieurs enfants développeront après trois épisodes successifs ce que l'on diagnostique comme «l'asthme du nourrisson » [13, 152].

Asthme

L'asthme est très fortement évoqué comme conséquence à plus long terme d'une bronchiolite sévère; ainsi de nombreuses études aboutissent à une association positive [68,69,70,90,148], bien que la durée de persistance de ce type de séquelles varie selon les travaux présentés à ce jour [68,70,90]. Sigurs [67] dans son étude prospective publiée en 2005 nous montre que l'association est encore présente à l'âge de 13 ans. Wu [84] relate en 2008 que 43% des enfants hospitalisés pour bronchiolite à VRS développe un asthme par la suite, et ce également jusqu'à l'âge de 13 ans.

L'asthme constitue actuellement une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les enfants à travers le monde [67,81]; on peut remarquer que son incidence a augmenté de 100% entre 1985 et 2001, et cette tendance apparaît similaire à celle du taux de bronchiolite. L'association entre bronchiolite sévère et asthme repose notamment sur le fait que ces 2 pathologies se situent toutes deux dans les voies aériennes inférieures : les petites bronches et les alvéoles pour la bronchiolite, les grosses bronches pour l'asthme [13].

En 2009, Stensballe [83] indique un effet bi-directionnel entre asthme et bronchiolite : le risque d' « asthme » post-bronchiolite est augmenté de 6 à 8 fois dans les 2 mois suivant l'hospitalisation pour bronchiolite à VRS (même ce risque n'est plus visible un an après). Cet épisode d' « asthme » induirait à son tour une augmentation par 3 du risque de contracter une bronchiolite à VRS. Il émet l'hypothèse que les 2 pathologies partageraient tout simplement une même prédisposition génétique et/ou environnementale, hypothèse reprise par plusieurs auteurs.

1.1.5. Nouvelles voies de recherche sur la fragilité respiratoire: une cause immunitaire?

Des chercheurs se sont également intéressés depuis environ 10 ans au possible rôle immunitaire comme facteur de risque explicatif, notamment à travers l'analyse du dosage de certains types de cellules immunitaires, principalement les lymphocytes T.

Les lymphocytes T peuvent être subdivisés en 2 catégories (Th1 et Th2) qui produisent des cytokines (c'est-à-dire activent la réponse immunitaire) :

-les « *T-helper lymphocyte type 1 phenotype* » (*Th1*), qui produisent différents types de cellules immunitaires, dont les interféron-gamma (IFN- γ) et les interleukines-2 (IL-2). La réponse Th1 joue un rôle primordial dans l'immunité anti-infectieuse.

-les « *T-helper lymphocyte type 2 phenotype* » (*Th2*), qui produisent les cytokines suivantes : IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IL-13. Ces cytokines sont notamment impliquées dans la promotion des réponses humorales et allergiques du système immunitaire; elles ont un rôle prépondérant dans l'hypersensibilité immédiate [79].

Les 2 types de Th doivent normalement être équilibrés à la manière d'une balance; or au cours de l'épisode de bronchiolite à VRS, des prélèvements ont mis en évidence un déséquilibre de cette balance. Cela serait soit dû à un déficit en Th1 [55,72,76], soit à un niveau anormalement élevé de Th2 [54,77,79]. Il a été rapporté qu'au décours d'un épisode de VRS, une prédominance de Th1 est signe d'une maladie en voie d'être rapidement combattue et éliminée (efficacité immunitaire), alors qu'une prédominance de Th2 est associée avec des symptômes plus sévères, et donc par la suite avec une association également avec l'asthme et les maladies atopiques [55].

Dans ce contexte, deux hypothèses sont envisageables :

- le VRS cause t-il ce déséquilibre, induisant ensuite (par une relation de cause à effet) asthme et/ou maladies atopiques (pathologies présentant également un déséquilibre de la balance Th1-Th2 [55,72,81,82]) ?
- ou bien ne fait-il que le mettre en lumière? Cela impliquerait que la bronchiolite ne serait qu'un révélateur d'une prédisposition d'origine génétique ou liée à une fonction respiratoire/immunitaire diminuée (immature) et présente en amont, dès la naissance.

La bronchiolite à VRS et l'asthme et/ou les maladies atopiques partageraient alors un terrain commun. Même si certains auteurs penchent plus vers l'hypothèse de la prédisposition présente dès la naissance [70], la question n'est pas franchement tranchée [81] puisque les mécanismes de survenue ne sont pas encore élucidés [71].

Mais si ce déséquilibre immunologique semble déjà présent à la naissance, est-il ou non induit ou partagé par le fait de naître par césarienne? Telle est la question qui nous anime et atteste la pertinence de cette recherche.

1.2. La césarienne

1.2.1. Taux et indications

L'accouchement par césarienne a connu une évolution importante au cours des 30 dernières années [106,108], atteignant et dépassant 30% du nombre total des accouchements dans de nombreux pays [105,109,110,111,113,139]. Bien que son utilité ait été reconnue notamment dans les présentations de fœtus en siège [112] ainsi que dans la réduction des asphyxies, des traumatismes, et des aspirations méconiales à la naissance [118], son recours semble désormais assez facilement emprunté, même en l'absence réelle d'indications [108]. Et ce en dépit des recommandations de l'OMS qui conçoit un taux allant de 5 à 10% de naissances par césarienne pour procurer des résultats optimaux pour les femmes et les enfants [139], et qui préconise un taux maximal de 15% sur indications maternelles. Néanmoins, il est important de garder à l'esprit que des variations existent selon les indicateurs retenus et les régions considérées, laissant entendre que les pratiques diffèrent d'un endroit à l'autre, et ce au sein d'un même pays [106,108].

De 1993 à 2006, le taux de césariennes au Canada est passé de 17,6% à 26,3% [107]. Un rapport publié en 2007 sur les tendances régionales d'accouchement au Canada entre 2001-02 et 2005-06 [106] montre une hausse du taux global de césariennes.

Le rapport sur la santé périnatale au Canada [108] cite les principales indications du recours à la césarienne (à la fois primaires et itératives) au Canada en 2004-05 :

- la dystocie des épaules (9,9 % des accouchements à l'hôpital)
- les « césariennes électives, répétées/autres » (6,7%)
- la présentation par le siège (3,6%)
- la détresse fœtale

Notons cependant que le terme « dystocie des épaules » traduirait davantage une dystocie du travail qui correspondrait à environ 30% des indications de césarienne.

En 2006 au Canada, le taux global de césariennes était de 26,3% ; pour les césariennes primaires, ce taux était de 18,6% ; parmi les femmes ayant accouché cette année là et qui avaient déjà eu une césarienne, 81,9% ont à nouveau subi une césarienne [106], indiquant par là une augmentation du recours à la césarienne itérative qui devient une tendance majeure [106,108]. De ce fait, le nombre d'Accouchement Vaginal Après Césarienne (AVAC) tend à diminuer assez fortement [108].

Le rapport sur la santé périnatale au Canada [108] attribue néanmoins une grande partie de l'augmentation du taux global de césariennes depuis 1995-96 au nombre plus important de césariennes primaires.

1.2.2. Risques encourus

Pour la mère et l'enfant

En ce qui concerne la mère, la morbidité post-partum est nettement plus élevée [114, 135, 136, 138, 139] : la période de rétablissement après l'accouchement est considérablement plus longue et présente des risques accrus de complications comme des infections, des saignements, tout ce qui est relié à la cicatrisation, les douleurs pelviennes chroniques, ainsi que les lésions aux intestins et à la vessie. Harper [135] parle même d'un risque de mortalité maternelle 4 fois supérieur pour un accouchement par césarienne en comparaison avec un accouchement vaginal, et Lilford [134] trouve un RR de 5. D'autre part, la césarienne accroît les risques liés aux grossesses ultérieures [107,139], notamment au niveau placentaire et au niveau de la fertilité [114,139].

Le rapport sur la santé périnatale au Canada [108] fait également référence à l'augmentation des risques de morbidité maternelle sévères (dont l'hystérectomie, une infection majeure, ainsi qu'une thromboembolie veineuse) chez les femmes à faible risque et à terme ayant une césarienne élective, versus celles qui tentent un accouchement par voie vaginale.

Pour l'enfant, Villar [112] reconnaît l'utilité de la césarienne dans le cas d'une présentation en siège, mais lorsqu'il s'agit d'une présentation céphalique, il établit que

le risque de séjour en soins intensifs supérieur à 7 jours est augmenté pour l'enfant, même après ajustement pour le facteur prématurité [111]. De plus, Tollanes [114] mentionne une diminution du taux d'allaitement, ce qui est repris par le site Chilbrith connection [139]. Les incisions chirurgicales constituent également un risque pour l'enfant lors de la césarienne, bien qu'elles ne surviennent que rarement, et avec des conséquences généralement bénignes.

Par ailleurs, concernant les enfants nés par césarienne, plusieurs études se sont penchées sur les conséquences à plus ou moins long terme d'une naissance de ce type, programmée ou en urgence. La plupart concluent à une morbidité ayant un impact économique et de santé publique non négligeable [114, 118]. Ces études ont mis à jour une morbidité respiratoire, à la fois post-partum (directement après la naissance) mais aussi à plus long terme, à travers l'apparition de maladies atopiques et/ou d'asthme [86, 114, 139, 157,166]. Ces maladies atopiques se définissent par une prédisposition génétique aux allergies, visible à travers une réponse du système immunitaire produisant des immunoglobulines de type E (IgE), dont l'asthme peut faire partie [114].

Séquelles à court terme chez l'enfant : essentiellement respiratoires

En post-partum, les faits démontrent qu'à l'issue d'une césarienne (comparativement à une naissance par voie vaginale), l'enfant présente davantage de problèmes respiratoires [114, 116, 117, 118, 133, 139, 144, 145]. Les diagnostics de détresse respiratoire sont de l'ordre de 2 à 3 fois plus [120], et les transferts aux soins intensifs néonataux suivent la même tendance [130, 131, 132, 133, 136, 137]. Levine [133] a relevé un RC de 4.6 ($p < 0.001$) pour le risque d'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire persistante suite à une césarienne électorale, versus un accouchement vaginal. Il apparaît que le fait de naître par césarienne a un impact sur le développement pulmonaire de l'enfant.

Séquelles à plus long terme : asthme et autres maladies atopiques

A plus long terme, des associations entre césarienne et maladies atopiques ont été mises en lumière, bien que les résultats ne soient pas tous concordants, selon la méthode et les définitions utilisées. Xu [164] trouve une association positive entre césarienne et asthme, mais n'en trouve pas pour d'autres maladies atopiques. Cette association entre césarienne et asthme a été relevée par d'autres auteurs [165]. Salam [86] montre un RC de 1.33

(IC= 1.01-1.75) pour l'asthme, et de 1.26 (IC=1.03-1.53) pour l'allergie chez les enfants nés par césarienne versus ceux nés par voie vaginale, après ajustement pour les variables confondantes suivantes : allaitement, allergènes (tels que les animaux, la présence de tapis ou peluches), antécédents familiaux d'asthme ou d'atopie, moisissures, tabagisme pendant la grossesse.

Toutefois, le débat persiste dans la communauté scientifique au sujet du lien avéré de cause à effet. Plusieurs tentatives d'explications donnent lieu à différentes hypothèses.

1.2.3. Les hypothèses explicatives soulevées

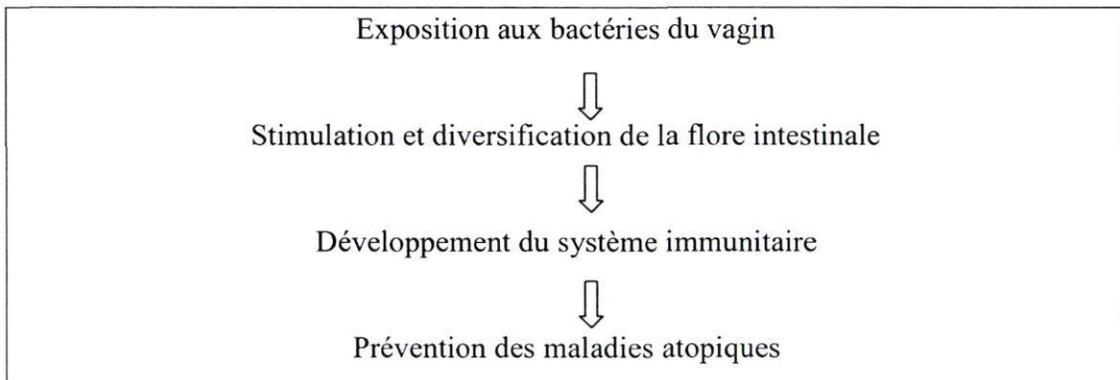
Bien que les mécanismes entrant en jeu ne soient pas complètement élucidés, les hypothèses suivantes semblent apporter des explications :

L'hypothèse hygiéniste

Cette hypothèse part du principe que le système immunitaire du jeune enfant se développerait grâce à une exposition aux micro-organismes présents dans l'environnement [158]. Lorsque l'enfant naît par voie vaginale, il est soumis aux bactéries présentes dans le canal vaginal auxquelles sa flore intestinale est très réceptive. Grolund [154] a mis en évidence que la césarienne retardait et altérait le niveau de la flore intestinale. Celle-ci présente une colonisation diversifiée de micro-organismes dès 3 jours de vie chez les enfants nés par voie vaginale, à l'inverse de ce qui est relevé chez les enfants nés par césarienne puisque ce taux n'apparaît qu'à 10 jours de vie.

Les enfants nés par césarienne auraient donc dans le début de leur vie un développement immunitaire inférieur à ceux nés par voie vaginale [86] puisque la flore intestinale contribue en effet à développer le système immunitaire [156]. Or il apparaît qu'elle est moins développée chez les enfants présentant des maladies atopiques [155]. Selon Salam [86], le retard et l'altération du développement de la flore intestinale pourrait en retour affecter le développement du système immunitaire et donc augmenter par la suite le risque d'atopie chez ces enfants (Figure 1).

Figure 1. Lien supposé entre naissance par voie vaginale et prévention des maladies atopiques



Le facteur immunitaire

Le taux d'IgE mesuré dans le sang du cordon à la naissance semble indiquer que les enfants nés par césarienne seraient plus à risque de maladies atopiques par la suite. L'asthme a été associé avec un niveau élevé d'IgE à la naissance, dont la production est assurée par les cytokines IL-4 et IL-13 [162].

De son côté, Chirico [121] a constaté que chez les enfants nés par voie vaginale, la production totale de leucocytes, le compte de neutrophiles, et le niveau de cortisol sérique étaient significativement plus élevés dans les 12 heures après la naissance, comparativement aux enfants nés par césarienne. Bessler [122] apporte une précision supplémentaire en ajoutant qu'outre le mode d'accouchement, l'administration de produits durant le travail affectait aussi la réponse immunitaire.

L'hypothèse des conditions in-utero

Les systèmes immunitaire et pulmonaire seraient influencés à long terme par les conditions in-utero [170], bien que les mécanismes ne soient pas encore bien compris, notamment à travers l'exposition à des allergènes in-utero. Barker [160] explique que des stimuli ou des expositions à un moment critique du développement fœtal « programmeraient » définitivement, ou du moins à long terme, la structure ou les fonctions du système humain.

Ainsi une circonférence importante de la tête du fœtus, en lien avec l'alimentation de la mère pendant la grossesse, serait associée à de l'asthme infantile [159], ainsi qu'à un niveau d'IgE plus élevé [161]. Par ailleurs, une maladie du placenta pourrait augmenter la survenue d'asthme d'origine atopique, et des complications au niveau de l'utérus sembleraient affecter le développement du système immunitaire [163].

Le rôle du travail spontané

Plusieurs études ont supposé que le déclenchement spontané du travail permettait à l'enfant de présenter un meilleur état respiratoire à la naissance lorsqu'une césarienne était pratiquée de façon urgente, c'est-à-dire après un travail jugé inefficace ou dangereux pour la mère et l'enfant. Ils ont donc cherché, avec succès, à mettre en évidence des différences selon que la césarienne était pratiquée en urgence (après travail et/ou après rupture des membranes) ou de façon élective (avant la survenue du travail et/ou de la rupture des membranes).

L'incidence de détresses respiratoires (secondaires à une détresse respiratoire transitoire, à un déficit en surfactant, ou à une hypertension pulmonaire) et d'admissions aux soins intensifs néonataux est dans les faits bien plus élevée pour les enfants nés par césarienne avant le début spontané du travail [116, 117, 119, 128, 138, 144], et même dans le cas d'accouchements vaginaux déclenchés selon certains auteurs [138].

En effet le stress occasionné par les contractions du travail permet la libération de catécholamines et élève les niveaux de cortisol et de surfactant pulmonaire [116, 117, 118, 128, 143] permettant la maturation pulmonaire, ce qui est important pour

l'adaptation respiratoire du nouveau-né. Celui-ci doit en effet être capable d'évacuer rapidement le liquide intra-alvéolaire présent dans ses poumons durant toute sa vie intra-utérine. Ce sont les dernières semaines de gestation couplées au déclenchement spontané du travail qui permettraient de produire les changements hormonaux facilitant la transition avec les échanges respiratoires à la naissance.

Ayachi [129] affirme que parmi les enfants nés à terme hospitalisés pour une maladie des membranes hyalines (MMH - signe d'un déficit en surfactant), la plupart sont issus de césarienne élective ou d'un déclenchement artificiel du travail (grâce à l'administration d'ocytocines). De fait, la détresse respiratoire la plus fréquente chez les enfants nés par césarienne est la tachypnée transitoire du nouveau-né, mais elle semble moins fréquente quand la césarienne est pratiquée à terme après que le travail ait débuté spontanément [144, 145]. Roth Kleiner [128] ajoute que la sévérité de la détresse respiratoire chez un enfant né par césarienne élective peut être comparable à celle d'un enfant né par césarienne avec début de travail (et/ou rupture des membranes) ayant une semaine d'AG en moins ! Cela suggère que la maturité du fœtus ne puisse être révélée que lorsque le travail se met spontanément en action. Toute tentative anticipant et précipitant le moment de la naissance serait dans un certain sens « prématurée » et témoignerait d'un certain manque de maturité de l'enfant dans sa capacité à s'adapter à un nouvel environnement.

L'importance de l'âge gestationnel

De manière générale, les césariennes électives sont pratiquées à terme, entre la 37^{ème} et la 40^{ème} SA [117]; les lignes directrices recommandent même d'attendre que la 39^{ème} semaine soit complétée dans le cas d'une césarienne itérative [140,167]. Plusieurs études ont montré que la césarienne élective pratiquée entre 37 et 39 SA présentait davantage de risques de détresses respiratoires que si elle était pratiquée après 39 SA [116, 117, 119, 120, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 137], notamment dans la survenue de MMH. Cette pathologie habituellement typique des prématurés qui présentent un déficit en surfactant, est observable même à terme, particulièrement lors d'une césarienne élective, mais qui n'est toutefois plus présente au delà de 39 SA [128, 129].

Toutefois, certains auteurs notent une augmentation du risque de morbidité néonatale lorsque la césarienne est pratiquée après 40 SA, suggérant ainsi que la période « idéale » serait comprise dans le cours de la 39^{ème} SA [124,126]. Cependant, Wilkmink (Tableau 1) ne constate pas ce risque après 40 SA; il met en évidence une association négative entre la morbidité respiratoire et l'AG [120] : plus la césarienne est pratiquée au-delà de 39 SA, plus le risque de maladie respiratoire diminue. Cohen [145] estime quant à lui une diminution de 1.5 du risque de morbidité respiratoire pour chaque semaine de plus dans l'AG.

Tableau 1. Rapports de cote ajustés (IC=95%) de la morbidité néonatale par semaine de gestation après une césarienne élektive^a

Issues	RC (IC 95%)	RC (IC 95%)		RC (IC 95%)	RC (IC 95%)	RC (IC 95%)
Âge gestationnel (semaines)	37 ⁺⁰⁻⁶	38 ⁺⁰⁻⁶	39 ⁺⁰⁻⁶	40 ⁺⁰⁻⁶	41 ⁺⁰⁻⁶	≥ 42
Issue primaire (incluant décès neonatal) ^b	2.4 (2.1-2.8)	1.4 (1.2-1.5)	Ref	0.9 (0.8-1.2)	1.01 (0.8-1.3)	0.9 (0.7-1.3)
Infection	3.6 (1.7-7.7)	1.7 (0.9-3.1)	Ref	1.8 (0.6-5.0)	1.7 (0.5-6.1)	1.1 (0.1-8.3)
Pathologies respiratoires	3.2(2.5-4.2)	1.7 (1.4-2.1)	Ref	0.9 (0.6-1.3)	0.8 (0.4-1.4)	0.3 (0.1-1.0)
SDR	3.8 (1.4-10.5)	1.9 (0.8-4.5)	Ref	NA	NA	NA
TTN	2.9 (2.1-3.9)	1.8 (1.4-2.3)	Ref	1.0 (0.6-1.6)	0.7 (0.3-1.4)	NA
VPP	6.8 (2.3-20.0)	1.9 (0.7-5.3)	Ref	0.9 (0.1-7.6)	1.5 (0.2-12.8)	NA
CPAP	7.8 (4.3-14.5)	2.3 (1.3-4.0)	Ref	0.3 (0.0-2.3)	0.99 (0.2- 4.4)	NA
Hypoglycémie	2.1 (1.5-2.9)	1.3 (1.1-1.7)	Ref	1.2 (0.8-1.8)	1.1 (0.6-1.9)	0.98 (0.5-2.1)
Convulsions	1.2 (0.1-11.9)	2.0 (0.5-7.4)	Ref	0.8 (0.1-7.8)	NA	NA
Admissions						
SINN	2.8 (1.3-5.8)	1.3 (0.7-2.3)	Ref	0.5 (0.1-2.4)	0.5 (0.1-3.5)	NA
SINN >5 jours	3.1 (2.6-3.7)	1.5 (1.3-1.7)	Ref	0.9 (0.7-1.2)	1.3 (0.9-1.7)	1.2 (0.8-1.9)
Score d'Apgar ^d						
≤ 3	3.3 (0.2-53.5)	2.2 (0.2-21.6)	Ref	1.9 (0.1-30.6)	NA	NA
≤ 6	3.8 (1.6-8.8)	1.7 (0.9-3.5)	Ref	1.3 (0.4-4.6)	3.6 (1.3-10.5)	NA
Hyperbilirubinémie	3.1 (1.9-5.1)	1.1 (0.7-1.7)	Ref	0.4 (0.1-1.3)	1.3 (0.5-3.1)	0.4 (0.1-3.0)

^a Les rapports de cote sont ajustés pour l'âge maternel (variable catégorielle), la race ou le groupe ethnique, le statut socioéconomique, le genre du nouveau-né, la position fœtale et la parité

^b Issue primaire est définie comme une mesure composée de la mortalité néonatale jusqu'au 28^{ème} jour de vie, et/ou de la morbidité néonatale comprenant : réanimation sévère, infection, complications respiratoires (comprenant le syndrome de détresse respiratoire (SDR), le « wet lung syndrome » ou la tachypnée transitoire du nouveau-né (TTN), et le pneumothorax), besoin d'assistance respiratoire (oxygène, ventilation par pression positive intermittente (VPP), pression positive continue par voies respiratoires (CPAP), hypoglycémie, convulsions, hémorragie intracranienne, admission en unité de soins intensifs néonataux (SINN), admission dans tout service néonatal ≥5 jours et un score d'Apgar à 5-minutes ≤3

^d Score d'Apgar à 5 minutes

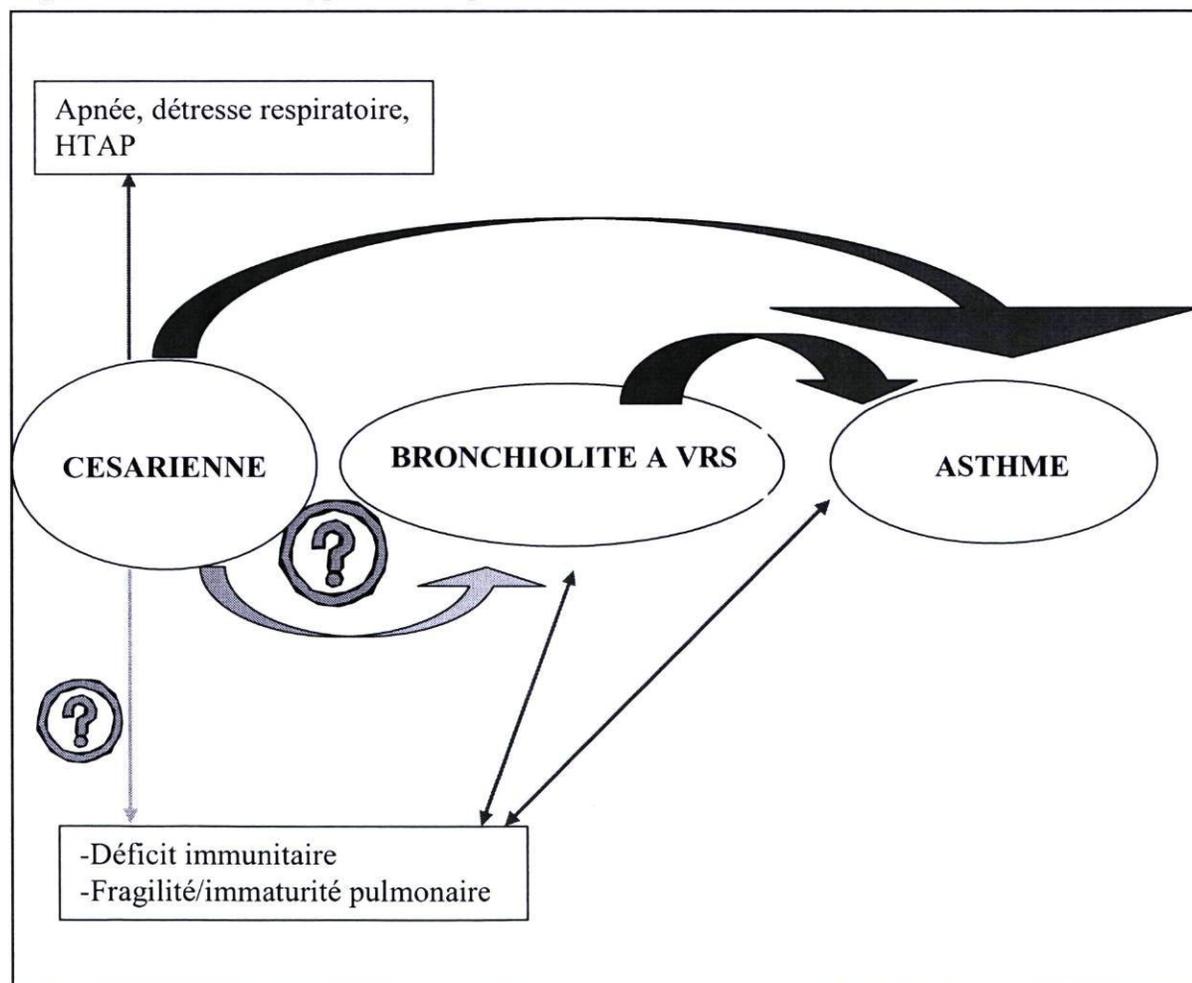
NA, rapport de cote non disponible

Tiré et traduit de Wilkink FA, et al. Neonatal outcome following elective cesarean section beyond 37 weeks of gestation, Am J Obstet Gynecol. 2010. [123].

L'état des connaissances au sujet des facteurs de risque associés à la bronchiolite à VRS démontre que de nombreux facteurs entrent en compte, qu'il s'agisse de la génétique, des conditions survenant dans le tout début de la vie de l'enfant, et de l'environnement auquel il est soumis. Il apparaît donc légitime de se poser la question du rôle que peut supposément jouer la naissance par césarienne, à la vue des nombreux problèmes respiratoires qu'elle engendre, et qui semblent perdurer jusqu'à être possiblement liée avec un asthme infantile.

Or l'asthme est également associé avec la survenue, en amont, d'une bronchiolite sévère dans la petite enfance. Tout ceci pourrait donc apparaître sur la même chaîne causale, dont le premier maillon pourrait être la naissance par césarienne (Figure 2).

Figure 2. Potentielles hypothèses explicatives du lien entre césarienne et bronchiolite



Chapitre 2. Étude cas-témoin : modélisation du risque de bronchiolite à VRS pour les patients du CHUL

2.1. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de déterminer si, parmi les enfants nés à terme à Québec au Centre Mère Enfant (CME), une association existe entre la naissance par césarienne et la survenue d'une bronchiolite à VRS nécessitant une hospitalisation jusqu'à l'âge de 2 ans.

Nous vérifierons également l'association en fonction du type de césarienne pratiquée.

Un objectif secondaire consistera en une description de la prévalence de césariennes (électives/en urgence) et de bronchiolites à VRS, ainsi que des facteurs de risque associés à cette pathologie : antécédents néonataux (PDN, AG, DBP), sexe, semestre de naissance, tabagisme familial, présence d'une fratrie ou garde en collectivité.

Hypothèse de départ : Est-ce que les enfants nés à terme hospitalisés pour bronchiolite à VRS sont plus à risque d'être nés par césarienne que par voie vaginale?

2.2. Méthodes

2.2.1. Devis de recherche

Il s'agit d'une étude cas-témoin sans appariement, nichée dans la cohorte des enfants nés au CHUL entre avril 2004 et mars 2006, et ayant été hospitalisés au CHUL pour bronchiolite à VRS entre 2004 et 2007, au cours de leurs 2 premières années de vie.

Les cas et témoins ne sont volontairement pas appariés, puisque les variables habituellement considérées comme confondantes (âge gestationnel, genre, période de naissance) seront analysées comme variables indépendantes afin de définir si elles constituent un facteur de risque de la maladie. Les cas et témoins auront seulement en commun le fait d'être des nouveaux-nés entre 2004 et 2007 et de provenir supposément de la même zone géographique puisqu'ils sont nés dans le même centre hospitalier (en cela,

nous pouvons même parler d'une étude cas- témoin hospitalière [168]). Nous observerons certaines caractéristiques de naissance afin de pouvoir mettre des différences en valeur entre les 2 groupes. Nous avons choisi de ne retenir que les bronchiolites à VRS hospitalisées comme indicateur de sévérité de la bronchiolite, en lien avec les critères définis dans la littérature, qui définissent les facteurs de risque par rapport au caractère sévère de la bronchiolite traitée en milieu hospitalier.

2.2.2. Population de l'étude

Critères d'inclusion :

La population des cas répertoriés constitue une cohorte d'enfants présentant impérativement les 2 conditions suivantes :

- être nés vivants au CHUL entre avril 2004 et mars 2006 ;
- être hospitalisés pour bronchiolite à VRS au CHUL entre les années 2004 et 2007, entre l'âge de 0 et 2 ans.

Nous nous assurerons systématiquement de la présence du VRS via un test virologique positif.

Nous avons décidé que les témoins constitueraient un groupe d'enfants 2 fois plus nombreux que les cas, répondant à la condition suivante :

- être nés vivants au CHUL entre le 1^{er} avril 2005 et le 31 mars 2007.

Critères d'exclusion :

Nous avons choisi de ne pas conserver les enfants nés prématurément dans l'analyse, à la fois pour la population des cas mais aussi pour celle des contrôles, puisque le fait que tous ces enfants soient nés au CHUL n'atteste pas forcément de la proximité géographique de leur résidence.

Ils peuvent en effet avoir été transférés depuis une longue distance à l'occasion de leur naissance puisque le CHUL constitue le seul centre de niveau 3 de la région du Québec, habilité donc à prendre en charge les grossesses et accouchements à risque ainsi que les nouveau-nés nécessitant une réanimation.

Si les prématurés sont nés au CHUL mais n'habitent pas à Québec, ils seront pris en charge par un autre service de soins dans la région où ils résident, dans le cas d'une bronchiolite sévère, échappant ainsi à notre contrôle et constituant un biais de sélection pour notre étude.

2.2.3. Données

Considérations éthiques

Un protocole de recherche a été rédigé et soumis au Comité d'Éthique et la Recherche de l'Université Laval, puis validé en juillet 2009 par ce dernier.

Les données ont été collectées sur un formulaire de recueil (Annexe 2) grâce à un retour aux dossiers pédiatriques auxquels nous avons eu accès. La collecte de ces informations n'a pas nécessité le consentement éclairé des parents puisque l'étude était rétrospective et que chaque fiche recueil a été rendue anonyme. La confidentialité des données est assurée en conservant les fiches de recueil dans le bureau fermé à clé d'un des investigateurs (Dr E. Bujold), dans un classeur lui aussi barré à clé, pendant une période de 2 ans.

Informations relevées

Dans ce dossier pédiatrique, outre les informations propres à l'hospitalisation pour bronchiolite à VRS, nous avons également pu utiliser la fiche d'accouchement numéro 7, qui a fourni les informations nécessaires relatives au déroulement de l'accouchement.

Les renseignements ont été saisis sur un fichier excel pour chaque cas.

Le choix des variables retenues a été décidé selon les facteurs de risque néonataux et environnementaux déjà établis dans la littérature, et bien évidemment selon les données disponibles dans les dossiers pédiatriques.

D'autres variables concernent l'hospitalisation pour bronchiolite et vont permettre de décrire sa prévalence et ses caractéristiques dans la région de Québec :

- le sexe
- le mode d'accouchement, et dans le cas d'une césarienne, si elle était élective (programmée à l'avance) ou en urgence (travail déjà amorcé).
- l'AG
- l'APGAR
- le nombre de frères et sœurs

- le poids de naissance
- le mois de naissance
- la présence d'une détresse respiratoire néonatale
- la présence d'une réanimation mécanique en période néonatale
- la présence d'une Dysplasie Broncho-Pulmonaire

- la présence d'un allaitement à la naissance
- la présence de tabagisme au domicile
- la fréquentation d'une garderie/centre de petite enfance

- la date de l'hospitalisation
- la durée du séjour
- l'âge au moment du séjour (en mois)
- la présence d'une oxygénothérapie
- la présence d'une réhydratation par perfusion
- la présence d'un transfert en Unité de Soins Intensifs Pédiatriques (PICU)

Pour les témoins, nous avons recueilli les données suivantes :

- le mois de naissance
- l'AG
- la parité de la mère (indiquant le nombre de frères et/ou sœurs)
- le poids de naissance
- la voie d'accouchement, et dans le cas d'une césarienne si elle était élective ou en urgence
- le sexe

La variable d'intérêt (dépendante) est la bronchiolite à VRS.

Les variables indépendantes permettant l'analyse cas-témoin ont été manipulées et classées de différentes manières (continue ou en catégories), en lien avec les classifications réalisées dans la littérature, avant de retenir celles qui apportaient le plus de précision et de sens dans le modèle :

- Mode d'accouchement :
0 (voie vaginale) – 1 (césarienne élective) – 2 (césarienne en travail)
- Sexe : 0 (masculin) – 1 (féminin)
- Age gestationnel : ≤ 38 SA - ≥ 39 SA
- Poids de naissance : variable continue
- Fratrie : 0 (non) – 1 (oui)
- Semestre de naissance : 0 (mars à août) – 1 (septembre à février)

2.2.4. Analyses statistiques

Une régression logistique non conditionnelle va être utilisée puisque nous avons choisi de ne pas apparier cas et témoins. Elle permettra d'obtenir un modèle multivarié ajusté faisant ressortir l'ensemble des variables significatives ayant un rôle dans l'issue évaluée.

À l'aide d'une analyse de type « pas-à-pas », nous avons vérifié qu'aucune des variables à l'étude n'avait d'effet modifiant, en incluant des termes d'interaction dans le modèle et en vérifiant si leur contribution était significative dans le modèle et changeait donc l'effet de la mesure. D'autre part, nous avons testé la confusion, grâce à l'estimateur de Mantel-Haenszel; aucun test n'apparaissait significatif, indiquant que les variables considérées n'avaient pas d'effet confondant sur la variable « césarienne » à l'étude. Pour le modèle final, après avoir évalué les différentes présentations et classifications possibles (en se basant sur la littérature) pour les variables qui le permettaient, nous avons retenu celles qui étaient significatives et celles qui apportaient le plus de précisions dans le modèle.

La mesure d'association de cette étude cas-témoin sera exprimée sous forme d'un rapport de cotes (RC), avec un intervalle de confiance (IC) de 95%. Les RC seront ajustés pour les autres variables du modèle. La significativité des différences constatées entre le groupe des cas et celui des témoins sera établie grâce à une valeur $p < 0,05$. Nous nous assurerons de vérifier la présence et l'effet de potentielles variables modifiantes ou confondantes, et nous en tiendrons compte dans le modèle final.

Calcul de puissance

Pour obtenir la taille de l'échantillon nécessaire, nous avons fixé les valeurs suivantes :

- une puissance de 80%
- une différence significative avec une valeur $p < 0.05$
- une hypothèse estimant un Risque Relatif de 2 entre le groupe cas et le groupe contrôle (soit un taux de césarienne de 40% dans la population des cas, comparativement à celui d'environ 25% que l'on retrouve en général au Québec)
- un ratio cas-témoins de 1:2

La population des cas devrait alors compter 126 individus.

Le CHUL compte en moyenne 300 enfants hospitalisés pour bronchiolite chaque année; de ce nombre, nous estimons qu'environ 100 enfants sont également nés au CHUL. Nous avons donc estimé que 2 années permettraient d'obtenir au minimum le nombre de cas nécessaire.

2.3. Résultats

2.3.1. Partie descriptive de la population des cas

Constitution de l'échantillon

Nous avons répertorié tous les cas entrant dans les critères d'inclusion, soit 252 cas. Pour obtenir les 504 témoins nécessaires, un fichier a été créé à partir de la base de données de l'ensemble des naissances ayant eu lieu au Centre Mère Enfant du CHUL entre le 1^{er} avril 2005 et le 31 mars 2007, soit 7386 accouchements d'un nouveau-né vivant issu d'une grossesse unique à plus de 37 SA. Nous avons effectué une sélection aléatoire de 504 individus parmi ces 7386 individus éligibles.

Puis nous avons procédé à un nettoyage de la base de données des cas (obtenant 247 cas), et nous avons ôté 31 prématurés qui étaient présents dans la cohorte des 247 enfants.

De même, un prématuré se trouvant par erreur dans la base des témoins, nous l'avons ôté.

L'échantillon comporte alors les enfants entrant dans les critères d'éligibilité, soit 216 cas et 503 témoins; l'effectif total comprend donc 719 individus.

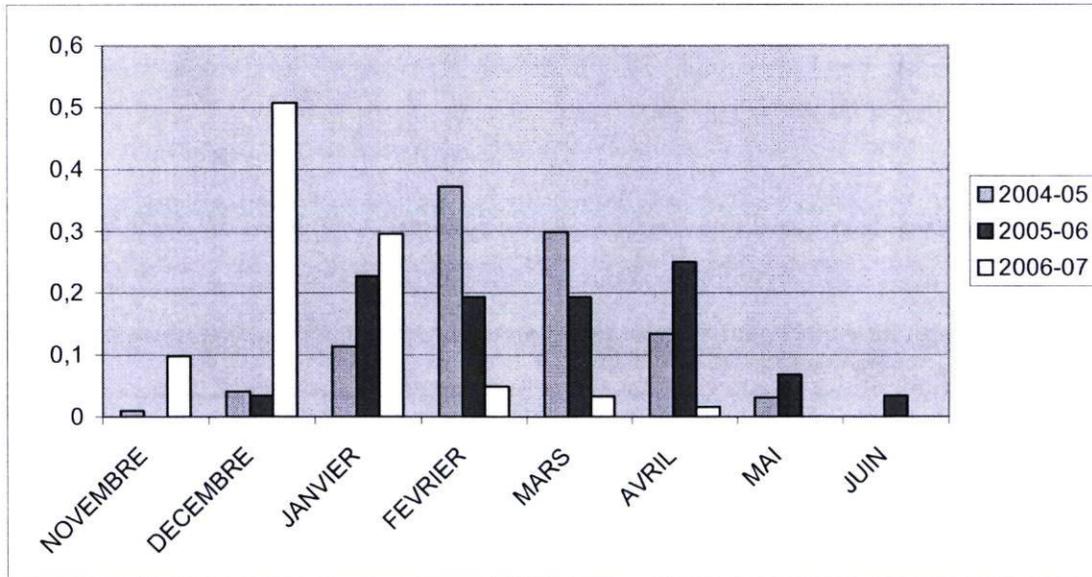
Toutefois, bien qu'un décalage d'une année soit présent entre la population des cas (nés entre avril 2004 et mars 2006) et celle des témoins (nés entre avril 2005 et mars 2007), cela ne paraît pas affecter la représentativité de la population témoin, puisque d'une année à l'autre, la répartition et les caractéristiques des naissances ne sauraient être a priori radicalement différentes. Pour nous en assurer, nous avons pratiqué un test de Chi-2 qui a confirmé que la distribution des effectifs mensuels n'était pas significativement différente d'une année sur l'autre, ce qui autorise la comparaison (Annexe 1).

Distribution des cas de bronchiolite à VRS entre 2004 et 2007

Lors de la saison 2004-05, 97 cas ont été répertoriés comparativement à 88 en 2005-06, et 61 en 2006-2007; toutefois, il est important de mentionner que dans les critères d'inclusion, nous ne recensons que les enfants nés entre avril 2004 et mars 2006. Ainsi les cas répertoriés durant cette dernière saison ne reflètent pas l'ensemble des cas avérés puisque cet ensemble comprend également des enfants nés à partir d'avril 2006. Le chiffre que nous apportons sous-estime la vraie valeur.

Dans la distribution des proportions (Figure 3), nous pouvons observer le caractère saisonnier hivernal de l'épidémie, avec une courbe en forme de cloche, étalée entre janvier et avril, pour les années 2004-05 et 2005-06. Bien que l'effectif des cas de la saison 2006-07 ne représente que les 2/3 de celui des deux autres saisons, il apparaît que l'effectif brut de décembre est bien supérieur à celui des autres saisons, montrant un pic très marqué.

Figure 3. Répartition mensuelle (en proportion) des cas de bronchiolite à VRS entre 2004 et 2007.



Description des taux de césarienne et de sexe masculin chez les enfants hospitalisés au CHUL pour bronchiolite à VRS

Le taux de naissance par césarienne chez l'ensemble des cas nés à terme est de 28.7% (Tableau 2). Parmi l'ensemble de ces cas, 56.5% étaient des garçons, et 43.5% étaient donc des filles. Parmi les 503 témoins, 117 enfants sont nés par césarienne, soit un taux de 23.26%. Parmi ces témoins, 241 sont des garçons (et 262 des filles), soit une proportion de 47,9%.

Tableau 2. Taux de césarienne et taux de sexe masculin chez les cas et les témoins nés à terme

	CAS NES A TERME (216)	TEMOINS NES A TERME (503)
TAUX DE CESARIENNE (N)	28.7% (62)	23,26% (117)
TAUX DE SEXE MASCULIN (N)	56.5% (122)	47,9% (241)

Distribution des cas nés par voie vaginale et par césarienne, selon l'âge gestationnel

La proportion de cas nés par césarienne semble être différente lorsque l'on regarde la distribution entre les classes "avant 39 SA" et "après 39 SA", comparativement aux cas nés par voie vaginale (Tableau 3), ainsi que les témoins (Tableau 4), quelque soit la voie d'accouchement. En général la proportion de naissances après 39 SA est 2 à 3 fois plus importante qu'avant 39 SA, ce que l'on constate chez les témoins et chez les cas nés par voie vaginale, mais il semble que chez les cas nés par césarienne, la part de ceux qui naissent avant 39 SA soit davantage représentée. Toutefois, le facteur sexe ne semble pas, en proportion, être distribué différemment selon cette limite de 39 SA.

Tableau 3. Distribution de l'AG (en proportion : avant versus après 39 SA) des cas nés à terme (37 à 41 SA) par césarienne et par voie vaginale

CAS	NÉS PAR VOIE VAGINALE	NÉS PAR CESARIENNE
AVANT 39 SA	26,8% (41)	48,4% (30)
APRES 39 SA	73,2% (112)	51,6% (32)
TOTAL	100% (153)	100% (62)
ratio	2,73 (112/41)	1,06 (33/30)

1 individu en moins pour valeur manquante

Tableau 4. Distribution de l'AG (en proportion : avant versus après 39 SA) des témoins nés par césarienne et par voie vaginale

TEMOINS	NÉS PAR VOIE VAGINALE	NÉS PAR CESARIENNE
AVANT 39 SA	26,2% (101)	30,8% (36)
APRES 39 SA	73,8% (285)	69,2% (81)
TOTAL	100% (386)	100% (117)
ratio	2,82 (285/101)	2,25 (81/36)

Distribution selon le genre

Il semble que la proportion de garçons soit sur-représentée chez les cas nés par césarienne (environ 2 fois plus que les filles), alors que ce ratio est plus faible chez les cas nés par voie vaginale, où la distribution garçons-filles semble plus homogène (Tableau 5), de la même façon que dans la population des témoins, quelque soit la voie d'accouchement (Tableau 6).

Tableau 5. Distribution du genre chez les cas (en proportion : garçons versus filles), selon la voie d'accouchement

CAS	NÉS PAR CESARIENNE	NÉS PAR VOIE VAGINALE	total
garçons	66,1% (41)	52,6% (81)	122
filles	33,9% (21)	47,4% (73)	94
TOTAL (N)	100% (62)	100% (154)	216
ratio	1,95 (41/21)	1,11 (81/73)	1,3 (122/94)

Tableau 6. Distribution du genre chez les témoins (en proportion : garçons versus filles), selon la voie d'accouchement

TEMOINS	NÉS PAR CESARIENNE	NÉS PAR VOIE VAGINALE	total
garçons	49,6% (58)	47,4% (183)	241
filles	50,4% (59)	52,6% (203)	262
TOTAL (N)	100% (117)	100% (386)	503
ratio	0,98 (58/59)	0,89 (183/203)	0,92 (241/262)

Description chez les CAS des proportions par variable, selon la voie d'accouchement :

Les données qui ont été récoltées dans les dossiers pédiatriques des cas hospitalisés (Tableau 7) laissent apparaître des résultats qui viennent confirmer ce qui était déjà connu et répertorié dans la littérature, mais elles mettent à jour des pistes à explorer.

Tout d'abord, il semble que l'AG moyen (environ 39 SA) des cas semble ne pas varier selon la voie d'accouchement. Le poids de naissance semble assez comparable également (environ 3400g), de même que le PH moyen (7,29), et l'âge moyen au moment de l'hospitalisation pour bronchiolite (7 mois et demi). Toutefois, il semble que le taux d'allaitement maternel soit moindre chez les enfants nés par césarienne.

Des différences plus apparentes nous ont incités à pratiquer un test pour établir la significativité de ces différences. Nous avons utilisé un T-test pour les moyennes (variables APGAR et durée moyenne d'hospitalisation), et un Chi-2 pour les comparaisons de proportions. Les valeurs p du T-test, bien que significatives, n'ont pas été inscrites car la moyenne était biaisée par des valeurs trop extrêmes. Pour ce qui est du Chi-2, il a révélé une différence significative pour le fait d'être admis aux soins intensifs néonataux à la naissance, ainsi que pour l'admission en réanimation lors de l'hospitalisation pour bronchiolite.

Nos résultats suggèrent que les cas nés par césarienne sont plus souvent admis aux soins intensifs néonataux que les cas nés par voie vaginale ($p=0.052$). Par contre, la différence n'est pas significative.

Tableau 7. Description des proportions des variables recensées pour les cas, selon la voie d'accouchement

CAS	Naissance par :		TOTAL (effectif)	Valeurs manquantes	Valeur p
	Voie Vaginale	Césarienne			
Césarienne élective		33 (54,1%)	58	0	
Césarienne en urgence		25 (45,9%)		1	
Déclenchement	50 (34,25%)	3 (5%)	53	10	
AG moyen	39SA +3j	39SA		1	
APGAR moyen	8,9 - 9,9	8,1 - 9,4		0	
PDN moyen (en grammes)	3436	3397		3	
PH moyen (A ou V)	7,29	7,29		3	
Détresses respiratoire	13% (20)	21,5% (13)	33	2	0,21
Transferts en SINN	13,5% (21)	26% (16)	37	0	0,052
DBP	0,65% (1)	1,61% (1)	2	1	
Allaitement à la naissance	71% (76)	63% (70)	146	9	
Tabagisme	21% (18)	28% (10)	28	93	
Fratrie	75% (115)	63% (39)	154	1	
Garderie	40% (57)	46% (25)	82	21	
Age moyen d'hospitalisation	7mois et 2semaines	7mois et 3semaines		0	
Durée moyenne d'hospitalisation	2 jours et 12h	3 jours et 16h		1	
Oxygène	71% (110)	81% (50)	160	0	0,14
Réhydratation par voie veineuse	48% (73)	57% (35)	108	3	0,217
Transfert en SINN	1,95% (3)	13,1% (8)	11	1	0,013

2.3.2. Partie analytique : étude cas-témoins

Dans un premier modèle (Tableau 8), nous avons intégré l'ensemble des variables pour évaluer leur significativité. Il ressort que la variable « Mode d'accouchement » n'est pas significative, de même que la variable « Age gestationnel »; la variable concernant le poids du nouveau-né à la naissance atteint presque le seuil de significativité. Les variables de sexe, fratrie, et semestre de naissance apparaissent quant à elles comme significatives.

Tableau 8. Variables du modèle 1

Effet	DDL	Khi-2 de Wald	Pr > Khi-2
Mode d'accouchement	1	2.7373	0.0980
Sexe du nouveau-né	1	5.4451	0.0196
Fratrie	1	35.1857	< 0.001
Semestre	1	12.0772	0.0005
Age gestationnel	1	0.2395	0.6245
Poids à la naissance	1	3.6140	0.0573

Présentation des rapports de cote (Tableau 9)

→ les garçons ont un RC de 1.51 (IC=1.07-2.13) par rapport aux filles, en ajustant pour les autres variables du modèle : mode d'accouchement, fratrie, semestre de naissance, AG, PDN.

→ les enfants ayant au moins un frère ou une sœur ont un RC de 2.95 (IC=2.06-4.21) par rapport à ceux qui n'en ont pas, en ajustant pour les autres variables du modèle.

→ les enfants nés entre septembre et février ont un RC de 1.82 (IC=1.3-2.56) par rapport à ceux nés entre mars et août, en ajustant pour les autres variables du modèle.

Tableau 9. Rapports de cote et intervalles de confiance à 95% des variables du modèle 1

Estimations des rapports de cotes			
Effet	Valeur estimée du point	Intervalle de confiance de Wald à 95 %	
Césarienne vs accouchement vaginal	1.381	0.942	2.025
Sexe nouveau-né (garçon vs fille)	1.503	1.068	2.129
Fratric	2.945	2.061	4.209
Semestre (né de septembre à février)	1.823	1.299	2.559
Age gestationnel en catégorie	1.102	0.748	1.623
Poids du nouveau-né	1.000	0.999	1.000

Le modèle final

Nous avons choisi de garder la variable d'accouchement puisque c'est notre variable d'étude principale, et que le seuil de significativité était presque atteint.

Le modèle multivarié final a été créé en retenant les variables suivantes (Tableau 10) : le mode d'accouchement, le sexe, la fratrie, le semestre de naissance, et le poids du nouveau-né.

Tableau 10. Variables significatives retenues dans le modèle final

Effet	DDL	Khi-2 de Wald	Pr > Khi-2
Mode d'accouchement	3	9.7637	0.0207
Sexe du nouveau-né	1	5.3616	0.0206
Fratrie	1	39.5385	<0.0001
Semestre	1	12.0915	0.0005
Poids du nouveau-né	1	4.5571	0.0326

Nous avons également décidé de stratifier par catégorie d'âge gestationnel la variable césarienne élective, puisque nous supposons que la césarienne élective pourrait traduire une immaturité du fœtus en « forçant » la naissance. Les variables suivantes apparaissent comme étant des facteurs de risque de bronchiolite à VRS (Tableau 11) : la naissance par césarienne en urgence, le sexe masculin, la présence d'un frère ou d'une sœur, la naissance au cours du semestre « septembre à février » et le faible poids à la naissance.

Tableau 11. Valeur estimée et valeur p des variables retenues dans le modèle

Analyse des estimations de la vraisemblance maximum						
Paramètre		DDL	Valeur estimée	Erreur type	Khi-2 de Wald	Pr > Kh i-2
Intercepte		1	-0.7550	0.6686	1.2754	0.2588
Accouchement	CS élective <39 sem	1	0.5164	0.3320	2.4200	0.1198
	CS élective >=39 sem	1	-0.3594	0.3484	1.0638	0.3024
	CS urgente	1	0.6798	0.2720	6.2445	0.0123
Sexe	Garçon	1	0.4089	0.1766	5.3616	0.0206
Fratrie	Oui	1	1.1838	0.1883	39.5385	<0.0001
Semestre	Nés de septembre à Février	1	0.6055	0.1741	12.0915	0.0003
Poids du nouveau-né		1	-0.00042	0.000195	4.5571	0.0323

CS : Césarienne

Présentation des rapports de cote (Tableau 12):

→ les enfants nés par césarienne en urgence ont un RC de 1.97 (IC=1.16-3.36) par rapport à ceux nés par voie vaginale, en ajustant pour les autres variables du modèle : le sexe, la fratrie, le trimestre de naissance et le poids de naissance.

→ les garçons ont un RC de 1.5 (IC=1.07-2.13) par rapport aux filles, en ajustant pour les autres variables du modèle.

→ les nouveaux-nés ayant au moins un frère ou une sœur ont un RC de 3.27 (IC=2.26-4.73) par rapport à ceux qui n'en ont pas, en ajustant pour les autres variables du modèle.

→ les enfants nés entre les mois de septembre et février de chaque année ont un RC de 1.83 (IC=1.30-2.58) par rapport à ceux nés entre mars et août, en ajustant pour les autres variables du modèle.

Tableau 12. Rapports de cote et intervalles de confiance à 95% des variables retenues

Estimations des rapports de cotes			
Effet	Valeur estimée du point	Intervalle de confiance de Wald à 95 %	
Césarienne élective avant 39 semaines vs acc. vaginal	1.676	0.874	3.213
Césarienne élective après 39 semaines vs acc. vaginal	0.698	0.353	1.382
Césarienne urgente vs acc.vaginal	1.973	1.158	3.363
Sexe (garçon vs fille)	1.505	1.065	2.128
Fratrie	3.267	2.259	4.725
Semestre « septembre à février »	1.832	1.302	2.577
Poids du nouveau-né	1.000	0.999	1.000

Chapitre 3. Discussion

3.1. Résultats obtenus

Dans la partie descriptive des cas, le caractère saisonnier de l'épidémie [3,5,13,14,18,19] semble être confirmé, même si il apparaît aussi que la distribution peut être légèrement modifiée d'une année à l'autre. Le fait que l'épidémie semble plus étalée dans le temps est certainement dû au climat du Québec et à la durée de l'hiver.

De plus, une information très intéressante ressort de ce tableau descriptif : dans notre population de cas, les enfants nés par césarienne sont plus à risque de développer une forme sévère de bronchiolite hospitalisée que les enfants nés par voie vaginale; en effet, ils sont significativement plus transférés en service de réanimation (Tableau 7), bien que ce résultat soit à prendre avec précaution étant donné le faible nombre de sujets à l'étude. Or, les enfants nés par césarienne sont connus dans la littérature pour présenter des problèmes respiratoires à la naissance [114, 116, 117, 118, 133, 139, 144, 145], et possiblement à plus long terme en lien avec l'asthme, comme nous l'avons déjà décrit. Cela semble alimenter la piste que ces « pathologies » se trouveraient sur une même chaîne causale.

Dans le modèle 1 créé, il apparaît que les variables « Mode d'accouchement » et « Age gestationnel » n'apparaissent pas comme significatives. Des analyses plus poussées (comme des stratifications, avec des effectifs plus importants) seraient néanmoins justifiées et même nécessaires pour pouvoir en tirer des conclusions plus pertinentes. En effet à ce stade nous ne pouvons pas pour autant énoncer que ces 2 variables n'ont aucun effet sur l'issue considérée.

Par ailleurs, la régression logistique non conditionnelle a fait apparaître deux données importantes :

D'une part, elle permet de confirmer les principaux facteurs de risque établis par la littérature chez des enfants en bonne santé, à savoir : le fait d'avoir des frères et sœurs [28,33,34,38,50], le fait d'être né vers la fin de l'année, un peu avant le début de l'épidémie et dans la première partie de celle-ci [34,35,36,38], le fait d'être de sexe masculin [19,23,35,52], et le fait de présenter un faible poids de naissance [33,35,36].

D'autre part il semble ressortir dans le modèle final, pour ce qui est de la voie d'accouchement (après avoir catégorisé la variable césarienne selon qu'elle soit élective ou urgente), que la césarienne pratiquée en urgence constituerait un facteur de risque, avec un rapport de cote de presque 2 par rapport aux enfants nés par voie vaginale. Cela constitue une toute nouvelle information, mais il est assez fastidieux de l'interpréter, puisque les mécanismes autour de la césarienne et des problèmes respiratoires qu'elle induit ne sont pas encore élucidés.

Cela permet néanmoins de se demander si c'est le problème néonatal responsable de l'urgence de la césarienne qui est associé à la bronchiolite, ou s'il s'agit de la césarienne elle-même...

Toutefois dans ce même modèle, rien ne semble apparaître par rapport au fait que la césarienne élective pratiquée avant 39 SA (et présentée comme risquée dans l'adaptation respiratoire à court terme de l'enfant [116, 117, 119, 120, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 137], en lien avec une certaine immaturité supposée) se retrouverait à plus long terme comme facteur de risque de bronchiolite. Nous ne pouvons cependant pas pour autant conclure que les enfants nés à terme par césarienne à AG compris entre 37 et 39 SA ne constituent pas un facteur de risque de bronchiolite. Cela pourrait en effet être dû au manque de puissance de l'étude, puisque nous pensions mettre en évidence une différence beaucoup plus marquée entre le taux de césarienne chez les cas et chez les témoins. De plus, la puissance a été amoindrie par le caractère non conditionnel de la régression logistique [169].

Notons que des études [146,147] ont montré que l'accouchement d'un garçon semblait plus compliqué (nécessitant plus d'injection d'ocytocines pour faire progresser le travail) et qu'il donnait lieu à plus de souffrance fœtale, nécessitant ainsi (particulièrement chez les primipares) un recours à un accouchement instrumentalisé et à une césarienne en urgence.

3.2. Forces et faiblesses de l'étude

Nous croyons que notre étude présente les forces suivantes : l'utilisation d'une cohorte pour limiter les biais de sélection, le peu de données manquantes et l'originalité de l'étude. L'étude vient confirmer les facteurs de risque précédemment cités dans la littérature, pour ceux que nous avons pu analyser, et apporte une nouvelle piste de recherche.

Néanmoins, notre étude présente également des faiblesses : Nous pouvons considérer un biais de sélection pour le recrutement des témoins puisque ceux-ci ne sont pas exactement nés dans la même période de temps que les cas. D'autre part, l'année 2006-07 est incomplète : elle ne répertorie pas l'ensemble des cas de bronchiolite à VRS.

Du fait du caractère rétrospectif de l'étude, nous n'avons pas pu acquérir des données plus précises et fiables sur certaines variables, qui étaient d'ailleurs souvent manquantes donc difficilement exploitables (allaitement, tabagisme), et nous n'avons pas pu obtenir les variables d'atopie familiale, d'allergènes présents au domicile, et de dosages de cellules immunitaires.

Par ailleurs, bien que nous ayons la confirmation virologique de la présence du VRS pour notre population de cas de bronchiolite (ce qui apporte une certaine uniformité de cette population au niveau des critères d'hospitalisation pour une forme sévère de bronchiolite à VRS), les indications retenues pour pratiquer une césarienne peuvent varier d'un praticien à un autre.

Le devis de notre étude nous dessert aussi : la régression logistique non conditionnelle peut créer des biais sur les estimées [169]. Le fait que les cas et témoins ne soient pas appariés induit (en comparaison des études cas-témoin appariées) une diminution de la puissance, même si le devis prévoyant un ratio 1 : 2 permet de corriger en partie cet effet.

Nous n'avons pas pu effectuer des stratifications avec suffisamment d'effectifs pour atteindre une puissance suffisante. Pourtant il aurait été très pertinent d'après les résultats descriptifs des cas de pouvoir évaluer le rôle du garçon cas né par césarienne élective à moins de 39 SA, versus le garçon témoin né par césarienne élective à moins de 39 SA, puisque plusieurs études ont mis en évidence le possible retard de maturité du fœtus garçon par rapport au fœtus fille [171].

Conclusion

Cette étude avait comme premier objectif d'évaluer l'association entre la naissance par césarienne et la survenue d'une bronchiolite sévère nécessitant une hospitalisation. Le modèle (réunissant les variables significatives) auquel nous avons abouti a permis de conserver presque toutes les variables que nous avons en notre possession et que nous avons sélectionnées par rapport aux facteurs de risque établis dans la littérature. Il a mis en évidence le rôle principal de la fratrie, de la période de naissance et du sexe du nouveau-né comme facteur de risque de l'hospitalisation pour bronchiolite à VRS.

Notre étude permet de suggérer une possible association entre la césarienne urgente et notre critère de jugement principal (RC : 1.97 (IC=1.16-3.36)). Par contre, cette découverte est un peu inattendue et devrait être réévaluée dans une étude prospective.

Bibliographie

- 1. Calvo C, Pozo F, García-García M, Sanchez M, Lopez-Valero M, Pérez-Breña P, Casas I. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr.* 2010 Feb 16. [Epub ahead of print]
- 2. Tristram DA, Welliver RC. Bronchiolitis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 2003;213-219.
- 3. ABBOTT Laboratories, Le VRS un réel problème de santé publique. 2005.
- 4. Hoffman SJ, Laham FR, Polack FP. Mechanisms of illness during respiratory syncytial virus infection: the lungs, the virus and the immune response. *Microbes Infect.* 2004 Jul;6(8):767-72.
- 5. Bush A, Thomson AH. Acute bronchiolitis. *BMJ.* 2007 Nov 17;335(7628):1037-41.
- 6. Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Natl Med Assoc.* 2005 Dec;97(12):1708-13.
- 7. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA.* 1999 Oct 20;282(15):1440-6.
- 8. Graham Worrall. Bronchiolitis. *Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien*. ARI Series; 2008 may (54)
- 9. Langley JM, LeBlanc JC, Smith B, Wang EE. Increasing incidence of hospitalization for bronchiolitis among Canadian children, 1980-2000. *J Infect Dis.* 2003 Dec 1;188(11):1764-7. Epub 2003 Nov 10.
- 10. Paramore LC, Ciuryla V, Ciesla G, Liu L. Economic impact of respiratory syncytial virus-related illness in the US: an analysis of national databases. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(5):275-84.
- 11. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, Mitton C, Gouin S, Bhatt M, Joubert G, Black KJ, Turner T, Whitehouse S, Klassen TP; Pediatric Emergency Research Canada (PERC). Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2009 May 14;360(20):2079-89.
- 12. Loudon M. Pediatrics, Bronchiolitis (Updated: Jun 23, 2009)
<http://emedicine.medscape.com/article/800428-overview>
consulté le 14 avril 2010.
- 13. Dutau G, Labbé A. L'asthme post-bronchiolite une réalité Clinique. Doin, 2007.

- 14. Jhavar S. Severe bronchiolitis in children. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003 Dec;25(3):249-57.
- 15. Simoes EA, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Feb;22(2 Suppl):S13-8; discussion S18-20.
- 16. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986 Jun;140(6):543-6.
- 17. Leruez-Ville M. Diagnostic virologique des infections respiratoires. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2006 ; (46) : 538–542.
- 18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory syncytial virus activity - United States, July 2008-December 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010 Mar 5;59(8):230-3.
- 19. Simoes EA. RSV disease in the pediatric population: epidemiology, seasonal variability, and long-term outcomes. *Manag Care*. 2008 Nov;17(11 Suppl 12):3-6, discussion 18-9.
- 20. Mullins JA et al, Substantial variability in community respiratory syncytial virus season timing. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Oct;22(10):857-62.
- 21. Videla C, Carballal G, Misirlan A, Aguilar M. Acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus and adenovirus among hospitalized children from Argentina. *Clin Diagn Virol*. 1998 May 1;10(1):17-23.
- 22. Karron RA et al (for the Alaska Study Group), Severe RSV disease in Alaska native children. *The Journal of Infectious Diseases*. 1999; 180: 41-49.
- 23. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ, Incidence of RSV-positive hospitalizations in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20: 452-459.
- 24. Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Aebi C, Regional impact of prophylaxis with the monoclonal antibody palivizumab on hospitalisations for RSV in infants. *Swiss Med Wkly*. 2001; 131: 146-151.
- 25. Kaneko M et al, Impact of RSV infection as a cause of lower tract respiratory infection in children younger than 3 years of age in Japan. *Journal of Infection*, 2002; 44: 240-243.
- 26. Robinson RF. Impact of respiratory syncytial virus in the United States. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 Dec 1;65(23 Suppl 8):S3-6.

- 27. Jelić A, Jelić O. [A bronchiolitis epidemic caused by respiratory syncytial viruses] [Article in Croatian] *Acta Med Jugosl.* 1990;44(3):247-58.
- 28. (FLIP) Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J (IRIS group), Case-control study of the risk factors linked to RSV infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Inf Dis J* 2004 ;23: 815-820.
- 29. Leader S, Kohlhasse K, Recent trends in severe RSV among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2003; 143 : S127-S132.
- 30. Al-Sherhi MA, Saeq A, Quli K, Bronchiolitis in Abha, Southwest Saudi Arabia : Viral etiology and predictors for hospital admission. *West African Journal of Medicine*, 2005; 24: 299-304.
- 31. Simoes EAF, Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr* 2003; 143: S143-S126.
- 32. Carbonell-Estrany X, Simões EA, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, Connor EM, Losonsky GA; Motavizumab Study Group. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):e35-51. Epub 2009 Dec 14.
- 33. Nielsen HL et al., RSVinfection- risk factors for hospital admission : a case-control study. *Acta Paediatric*, 2003 ; 92 : 1314-1321.
- 34. Doering et al, The risk of RSV-related hospitalizations in preterm infants of 29 to 35 weeks' gestationnal age. *Pediatr Infect Dis J*, 2006; 25: 1188-1190.
- 35. Carbonell-Estrany X et al, Identifying risk factors for severe RSV among infants born after 33 through 35 completed weeks of gestation (Different methodologies yield consistent findings). (PICNIC) *The pediatric infectious disease journal* 2004 ;23 :S193-S201.
- 36. Cilla G et al, Risk factors due to RSV infection among infants in the basque country, Spain. *Epidemiology and Infection*, 2006; 134: 506-513.
- 37. Carbonell-Estrany X, Quero J, and the IRIS Study Group, Hospitalization rates for RSV infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J*, 2001; 20: 874-9.
- 38. Liese JG et al, Incidence and risk factors of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*, 2003; 162: 230-236.
- 39. Pedraz C et al (IRIS Study Group), Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing RSV hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2003; 22: 823-7.

- 40. Lanari et al., Prevalence of RSV Infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between RSV infection risk factors and disease severity. *Pediatric Pulmonology* 33 :1-8 (2002)
- 41. Bulkow LR et al, Risk factors for severe RSV infection among Alaska Native children. *Pediatrics*, 2002; 109: 210-216.
- 42. Lacaze-Masmonteil T et al, Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch Dis Child*. 2004 Jun;89(6):562-7.
- 43. Heikkinen et al, Hospital admission of high risk infants for RSV infection : implications for palivizumab prophylaxis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: 64-68.
- 44. Oh PI et al, Palivizumab prophylaxis for RSV in Canada : utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21: 512-8.
- 45. Grimaldi M, Gouyon B, Michaut F, Huet F, Gouyon JB; Burgundy Perinatal Network. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: epidemiologic variations associated with the initiation of palivizumab in severely premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Dec;23(12):1081-5.
- 46. Altman CA et al, RSV in patients with congenital heart disease : A contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr Cardiol*, 2000; 21: 433-438.
- 47. Resch et al, Rehospitalisations for respiratory disease and RSV infection in preterm infants of 29-36 weeks gestational age. *Journal of Infection*, 2005 ; 50,397-403.
- 48. Blanchard SS, Gerrek M, Czinn SJ, Significant morbidity associated with RSV infection in immunosuppressed children following liver transplantation : Case report and discussion regarding need of routine prophylaxis. *Pediatric Transplantation*, 2006; 10: 826-829.
- 49. Ljungman P et al, RSV after stem cell transplantation : A prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2001; 28: 479-484.
- 50. Eriksson M et al., Population based rates of severe RSV infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatrica* 91 :593-598 (2002).
- 51. Carbonell-Estrany X et al, Rehospitalization because of RSV infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation : a prospective study.

- 52. Nagayama Y, Tsubaki T, Nakayama S, Sawada K, Taguchi K, Tateno N, Toba T. Gender analysis in acute bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006 Feb;17(1):29-36.
- 53. Broughton S et al., Prospective study of health care utilisation and respiratory morbidity due to RSV infection in prematurely born infants. *Paediatric Lung disease, Thorax* (2005) ; 60 : 1039-1044.
- 54. Larrañaga CL, Ampuero SL, Luchsinger VF, Carrión FA, Aguilar NV, Morales PR, Palomino MA, Tapia LF, Avendaño LF. Impaired immune response in severe human lower tract respiratory infection by respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Oct;28(10):867-73.
- 55. Psarras S, Papadopoulos NG, Johnston SL. Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis-related wheezing. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5 Suppl A:S179-84.
- 56. Joshi P, Kakakios A, Isaacs D, The risk of RSV in the etiology of atopy and asthma. *Allergy Clin Immunol Int*, 2000; 12: 213-216.
- 57. Martinez FD, RSV bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J*, 01 feb 2003; 22: S76-S82.
- 58. Semple et al., Dual infection of infants by human metapneumovirus and human RSV is strongly associated with severe bronchiolitis. *The Journal of Infectious Diseases* 2005;191:382-6.
- 59. Purcell K, Fergie J, Driscoll children's hospital RSV database : risk factors, treatment and hospital course in infants and young children, 1991 to 2002.
- 60. Carbonell-Estrany X et al, Rehospitalization because of RSV infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation : a prospective study. *IRIS Study Group. Pediatr Infect Dis J.* 2000 Jul;19(7):592-7.
- 61. Voets S, van Berlaer G, Hachimi-Idrissi S. Clinical predictors of the severity of bronchiolitis. *Eur J Emerg Med.* 2006 Jun;13(3):134-8.
- 62. Meissner HC, Long SS; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics.* 2003 Dec;112(6 Pt 1):1447-52.
- 63. Flamant C, Hallalel F, Nolent P, Chevalier JY, Renolleau S. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in children: from short mechanical ventilation to extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Pediatr.* 2005 Feb;164(2):93-8. Epub 2004 Nov 25.

- 64. Hull J, Thomson A, Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. *Thorax*. 2000 Dec;55(12):1023-7.
- 65. Prais D, Schonfeld T, Amir J; Israeli Respiratory Syncytial Virus Monitoring Group. Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey before palivizumab use. *Pediatrics*. 2003 Sep;112(3 Pt 1):548-52.
- 66. Cifuentes L, Caussade S, Villagrán C, Darrigrande P, Bedregal P, Valdivia G, Sánchez I. Risk factors for recurrent wheezing following acute bronchiolitis: a 12-month follow-up. *Pediatr Pulmonol*. 2003 Oct;36(4):316-21.
- 67. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jan 15;171(2):137-41.
- 68. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May;161(5):1501-7.
- 69. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics*. 1995 Apr;95(4):500-5.
- 70. Sigurs N. Epidemiologic and clinical evidence of a respiratory syncytial virus-reactive airway disease link. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 2):S2-6.
- 71. Openshaw PJ, Dean GS, Culley FJ. Links between respiratory syncytial virus bronchiolitis and childhood asthma: clinical and research approaches. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Feb;22(2 Suppl):S58-64; discussion S64-5.
- 72. Joshi P, Shaw A, Kakakios A, Isaacs D. Interferon-gamma levels in nasopharyngeal secretions of infants with respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections. *Clin Exp Immunol*. 2003 Jan;131(1):143-7.
- 73. Gern JE, Brooks GD, Meyer P, Chang A, Shen K, Evans MD, Tisler C, Dasilva D, Roberg KA, Mikus LD, Rosenthal LA, Kirk CJ, Shult PA, Bhattacharya A, Li Z, Gangnon R, Lemanske RF Jr. Bidirectional interactions between viral respiratory illnesses and cytokine responses in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jan;117(1):72-8. Epub 2005 Nov 28.
- 74. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Feb;22(2 Suppl):S76-82.
- 75. Martinez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(2):157-61.

- 76. Johnston SL, Openshaw PJ. The protective effect of childhood infections. *BMJ*. 2001 Feb 17;322(7283):376-7.
- 77. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 15;168(6):633-9. Epub 2003 May 28.
- 78. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 1991 Apr;163(4):693-8.
- 79. Pinto RA, Arredondo SM, Bono MR, Gaggero AA, Díaz PV. T helper 1/T helper 2 cytokine imbalance in respiratory syncytial virus infection is associated with increased endogenous plasma cortisol. *Pediatrics*. 2006 May;117(5):e878-86. Epub 2006 Apr 17.
- 80. Hassan MA, Eldin AM, Ahmed MM. T - helper2 /T - helper1 imbalance in respiratory syncytial virus bronchiolitis in relation to disease severity and outcome. *Egypt J Immunol*. 2008;15(2):153-60.
- 81. 33.Panitch HB. Bronchiolitis in infants. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Jun;13(3):256-60.
- 82. 34.Blanco-Quirós A, González H, Arranz E, Lapeña S. Decreased interleukin-12 levels in umbilical cord blood in children who developed acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 1999 Sep;28(3):175-80.
- 83. 35.Stensballe LG, Simonsen JB, Thomsen SF, Larsen AM, Lysdal SH, Aaby P, Kyvik KO, Skytthe A, Backer V, Bisgaard H. The causal direction in the association between respiratory syncytial virus hospitalization and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jan;123(1):131-137.e1.
- 84. 36.Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T, Hartert TV. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Dec 1;178(11):1123-9. Epub 2008 Sep 5.
- 85. 37.Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, et al. Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161: 1518–1523.
- 86. Salam MT, Margolis HG, McConnell R, McGregor JA, Avol EL, Gilliland FD. Mode of delivery is associated with asthma and allergy occurrences in children. *Ann Epidemiol*. 2006 May;16(5):341-6. Epub 2005 Oct 20.
- 87. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J*. 2002;20:1277–1283.

- 88. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999 Aug 14;354(9178):541-5.
- 89. Stein RT. Long-term airway morbidity following viral LRTI in early infancy: recurrent wheezing or asthma? *Paediatr Respir Rev*. 2009 Jun;10 Suppl 1:29-31.
- 90. Martín Mateos MA. [Respiratory syncytial virus infection and asthma] [Article in Spanish] *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001 May-Jun;29(3):140-6.
- 91. Viral bronchiolitis is accounting for 16% of all pediatric hospitalizations and an annual cost of US \$700 million (*Infectious Diseases, Research Institute, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Ontario, Canada*).
- 92. http://www.sante.gouv.fr/hm/actu/33_041103pdb.htm, consulté le 16 avril 2010.
- 93. <http://www.asthme76.com/index.php?post/La-Bronchiolite>, consulté le 16 avril 2010.
- 94. <http://www.cdc.gov/rsv/about/infection.html>, consulté le 16 avril 2010.
- 95. Les maladies respiratoires au Canada. Santé Canada. 2001 : 81-84.
- 96. Bronchiolitis carries a major impact on health care resources with hospitalizations accounting for 62% of the management costs and 30% of infants evaluated in the pediatric Emergency Departments (EDs) being hospitalized. *Child Evaluative Health Sciences, Research Institute, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Ontario, Canada*.
- 97. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118: 1774-93.
- 98. Karr CJ, Demers PA, Koehoorn MW, Lencar CC, Tamburic L, Brauer M. Influence of ambient air pollutant sources on clinical encounters for infant bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 15;180(10):995-1001. Epub 2009 Aug 27.
- 99. Van Woensel JB, Kimpen JL, Brand PL. Respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus in children. Diagnosis and treatment. *Minerva Pediatr*. 2001 Apr;53(2):99-106.
- 100. <http://www.cps.ca/francais/enonces/id/id09-03.htm>, consulté le 16 avril 2010.
- 101. L Samson; Société canadienne de pédiatrie, comité des maladies infectieuses et d'immunisation. La prévention de l'infection par le virus respiratoire syncytial. *Paediatr Child Health* 2009;14(8):527-532.
- 102. Hall CB, Walsh EE, Schnabel KC, Long CE, McConnochie KM, Hildreth SW, Anderson LJ. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years:

associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J Infect Dis.* 1990 Dec;162(6):1283-90.

-103. An Advisory Committee Statement (ACS) - National Advisory Committee on Immunization (NACI). Canada Communicable Disease Report : Statement on the recommended use of monoclonal anti-RSV antibody (palivizumab); 15 September 2003. Volume 29 •ACS-7.

- 104. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola J. Early respiratory infections and childhood asthma. *Pediatrics* 2000; 106:E38.

- 105. Robson SJ, Tan WS, Adeyemi A, Dear KB. Estimating the rate of cesarean section by maternal request: anonymous survey of obstetricians in Australia. *Birth.* 2009 Sep;36(3):208-12.

- 106. Canadian Institute for Health Information. Donner naissance au Canada : Tendances régionales de 2001-2002 à 2005-2006. 25 juillet 2007.

- 107. http://www.sogc.org/media/advisories-20080625_f.asp (avis publié le 25 juin 2008) consulté le 16 avril 2010.

- 108. Agence de la santé publique du Canada. Rapport sur la santé périnatale au Canada-edition 2008.

- 109. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Gülmezoglu AM, Souza JP, Taneepanichskul S, Ruyan P, Attygalle DE, Shrestha N, Mori R, Nguyen DH, Hoang TB, Rathavy T, Chuyun K, Cheang K, Festin M, Udomprasertgul V, Germar MJ, Yanqiu G, Roy M, Carroli G, Ba-Thike K, Filatova E, Villar J; World Health Organization Global Survey on Maternal and Perinatal Health Research Group. Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007-08. *Lancet.* 2010 Feb 6;375(9713):490-9. Epub 2010 Jan 11.

- 110. Liao JR, Chen XH, Wang QH, Li KX, Liu YC. [Investigation of birth state and disease spectrum in 1,434 hospitalized neonates] [Article in Chinese] *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2009 Sep;11(9):736-9.

- 111. Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroli G, Velazco A, Shah A, Campodónico L, Bataglia V, Faundes A, Langer A, Narváez A, Donner A, Romero M, Reynoso S, de Pádua KS, Giordano D, Kublickas M, Acosta A; WHO 2005 global survey on maternal and perinatal health research group. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet.* 2006 Jun 3;367(9525):1819-29.

- 112. Villar J, Carroli G, Zavaleta N, Donner A, Wojdyla D, Faundes A, Velazco A, Bataglia V, Langer A, Narváez A, Valladares E, Shah A, Campodónico L, Romero M, Reynoso S, de Pádua KS, Giordano D, Kublickas M, Acosta A; World Health Organization 2005 Global Survey on Maternal and Perinatal Health Research Group.

Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. *BMJ*. 2007 Nov 17;335(7628):1025. Epub 2007 Oct 30.

- 113. Betrán AP, Gulmezoglu AM, Robson M, Merialdi M, Souza JP, Wojdyla D, Widmer M, Carroli G, Torloni MR, Langer A, Narváez A, Velasco A, Faúndes A, Acosta A, Valladares E, Romero M, Zavaleta N, Reynoso S, Bataglia V. WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America: classifying caesarean sections. *Reprod Health*. 2009 Oct 29;6:18.

- 114. Tollånes MC. [Increased rate of Caesarean sections--causes and consequences] [Article in Norwegian] *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2009 Jun 25;129(13):1329-31.

- 115. Weaver JJ, Statham H, Richards M. Are there "unnecessary" cesarean sections? Perceptions of women and obstetricians about cesarean sections for nonclinical indications. *Birth*. 2007 Mar;34(1):32-41.

- 116. Van den Berg A, van Elburg RM, van Geijn HP, Fetter WP. Neonatal respiratory morbidity following elective caesarean section in term infants. A 5-year retrospective study and a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 Sep;98(1):9-13.

- 117. Ramachandrappa A, Jain L. Elective cesarean section: its impact on neonatal respiratory outcome. *Clin Perinatol*. 2008 Jun;35(2):373-93, vii.

- 118. Jain L, Dudell GG. Respiratory transition in infants delivered by cesarean section. *Semin Perinatol*. 2006 Oct;30(5):296-304.

- 119. Wu XJ, Zhang XD, Shi LP. [Retrospective analysis of elective caesarean section and respiratory distress syndrome in the term neonates] *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2009 Sep;47(9):658-61.

- 120. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Elective cesarean section and respiratory morbidity in the term and near-term neonate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86:389-94.

- 121. Chirico G, Gasparoni A, Ciardelli L, Martinotti L, Rondini G. Leukocyte counts in relation to the method of delivery during the first five days of life. *Biol Neonate*. 1999 May;75(5):294-9.

- 122. Bessler H, Kuperman A, Beilin B, Klinger G, Gurary N, Mozes C, Sirota L. Labor affects cytokine production in newborns. *Am J Reprod Immunol*. 1998 Jan;39(1):27-32.

- 123. Wilmink FA, Hukkelhoven CW, Lunshof S, Mol BW, van der Post JA, Papatsonis DN. Neonatal outcome following elective cesarean section beyond 37 weeks of gestation: a 7-year retrospective analysis of a national registry. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Mar;202(3):250.e1-8.

- 124. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective cesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:101-6.
- 125. Graziosi GC, Bakker CM, Brouwers HA, Bruinse HW. Elective cesarean section is preferred after the completion of a minimum of 38 weeks of pregnancy [in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2300-3.
- 126. Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 2009 360:111-20.
- 127. Schuler Barazzoni M, Roth-Kleiner M. [Respiratory distress of the neonate and the rate of caesarean section have increased over the last 30 years. Is there a link?] *Rev Med Suisse*. 2008 Feb 27;4(146):504-6, 508.
- 128. Roth-Kleiner M, Wagner BP, Bachmann D, Pfenninger J. Respiratory distress syndrome in near-term babies after caesarean section. *Swiss Med Wkly*. 2003 May 17;133(19-20):283-8.
- 129. Ayachi A, Rigourd V, Kieffer F, Dommergues MA, Voyer M, Magny JF. [Hyaline membrane disease in full-term neonates] *Arch Pediatr*. 2005 Feb;12(2):156-9.
- 130. Kolas T, Saugstad OD, Daltveit AK, Nilsen ST, Oian P. Planned cesarean versus planned vaginal delivery at term: comparison of newborn infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1538-43.
- 131. Hansen AK, Wisborg K, Ulbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective cesarean section: cohort study. *BMJ* 2008;336:85-7.
- 132. Usher R, McLean F, Maughan GB. Respiratory distress syndrome in infants delivered by cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 88:806-15.
- 133. Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstet Gynecol* 2001;97:439-42.
- 134. Lilford RJ, van Coeverden de Groot HA, Moore PJ, Bingham P. The relative risks of cesarean section (intrapartum and elective) and vaginal delivery: a detailed analysis to exclude the effects of medical disorders and other acute pre-existing physiological disturbances. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:883-92.
- 135. Harper MA, Byington RP, Espeland MA, Naughton M, Meyer R, Lane K. Pregnancy-related death and health care services. *Obstet Gynecol* 2003;102:273-8.
- 136. Bergholt T, Stenderup JK, Vedsted-Jakobsen A, Helm P, Lenstrup C. Intraoperative surgical complication during cesarean section: an observational study of the incidence and risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:251-6.

- 137. Zanardo V, Simbi AK, Franzoi M, Solda G, Salvadori A, Trevisanuto D. Neonatal respiratory morbidity risk and mode of delivery at term: influence of timing of elective cesarean delivery. *Acta Paediatr* 2004;93:643-7.
- 138. Dunne C, Da Silva O, Schmidt G, Natale R., Outcomes of elective labour induction and elective caesarean section in low-risk pregnancies between 37 and 41 weeks' gestation. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009 Dec;31(12):1124-30.
- 139. <http://www.childbirthconnection.org/article.asp?ck=10456>, consulté 2 avril 2010.
- 140. <http://articles.latimes.com/2009/jan/08/science/sci-cesarean8>, consulté le 5 Août 2010.
- 141. Althabe F, Belizan JF. Caesarean section: The paradox. *The Lancet* 2006;368:1472-3.
- 142. Declercq E, Menacker F, Macdorman M. Maternal risk profiles and the primary cesarean rate in the United States, 1991-2002. *Am J Public Health.* 2006 May;96(5):867-72. Epub 2006 Mar 29.
- 143. Brown MJ, Olver RE, Ramsden CA, Strang LB, Walters DV. Effects of adrenaline and of spontaneous labor on the secretion and absorption of lung liquid in the fetal lamb. *J Physiol* 1983;344:137-52.
- 144. Yang JY, Fang LJ, Tsou Yau KI. Labor pain before elective cesarean section reduces neonatal respiratory distress. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1997 Jan-Feb;38(1):38-43.
- 145. Cohen M, Carson BS. Respiratory morbidity benefit of awaiting onset of labor after elective cesarean section. *Obstet Gynecol.* 1985 Jun;65(6):818-24.
- 146. Agarwal U, Anastasakis E, Kadir RA. The effect of fetal sex on the outcome of labour induction. *J Obstet Gynaecol.* 2009 Nov;29(8):711-3.
- 147. Eogan MA, Geary MP, O'Connell MP, Keane DP. Effect of fetal sex on labour and delivery: retrospective review. *BMJ.* 2003 Jan 18;326(7381):137.
- 148. Klinnert MD, Nelson HS, Price MR, Adinoff AD, Leung DY, Mrazek DA. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. *Pediatrics.* 2001 Oct;108(4):E69.
- 149. Van Bever HP. Determinants in early life for asthma development. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009 Nov 9;5(1):6.
- 150. <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>, consulté le 16 juin 2010.
- 151. Blumenthal MN. The role of genetics in the development of asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005 Apr;5(2):141-5.

- 152. Marchac V, Scheinmann P. L'enfant siffleur de zéro à trois ans, approche thérapeutique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2002 ; 42 : 279-88.
- 153. Bager P, Melbye M, Rostgaard K, Benn CS, Westergaard T. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jan;111(1):51-6.
- 154. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: Permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28:19–25.
- 155. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:129–134.
- 156. Bjorksten B. Effects of intestinal microflora and the environment on the development of asthma and allergy. *Springer Semin Immunopathol*. 2004;25:257–270.
- 157. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Vollmer WM, O'Connor EA, Frazier EA, Wall MA. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005 Nov;35(11):1466-72.
- 158. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989;299: 1259–60.
- 159. Fergusson DM, Crane J, Beasley R, Horwood LJ. Perinatal factors and atopic disease in childhood. *Clin Exp Allergy*. 1997 Dec;27(12):1394-401.
- 160. Barker DJP, ed. (1994) Mothers, Babies, and Disease in Later Life London: *BMJ Publishing Group*.
- 161. Godfrey KM, Barker DJP, Osmond C. Disproportionate fetal growth and raised IgE concentration in adult life. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:641–8.
- 162. Warner JO. The early life origins of asthma and related allergic disorders. *Arch Dis Child*. 2004 Feb;89(2):97-102.
- 163. Keski-Nisula L, Heinonen S, Remes S, Pekkanen J. Pre-eclampsia, placental abruption and increased risk of atopic sensitization in male adolescent offspring. *Am J Reprod Immunol*. 2009 Nov;62(5):293-300.
- 164. Xu B, Pekkanen J, Hartikainen AL, Järvelin MR. Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Apr;107(4):732-3.
- 165. Håkansson S, Källén K. Caesarean section increases the risk of hospital care in childhood for asthma and gastroenteritis. *Clin Exp Allergy*. 2003 Jun;33(6):757-64.

- 166. Kero J, Gissler M, Grönlund MM, Kero P, Koskinen P, Hemminki E, Isolauri E. Mode of delivery and asthma -- is there a connection? *Pediatr Res*. 2002 Jul;52(1):6-11.
- 167. <http://consensus.nih.gov/2006/cesareanstatement.htm>, consulté le 16 juin 2010.
- 168. Rothman K, Greenland S. *Modern epidemiology* (second edition ed.). Lippincott Williams & Wilkins.; 1998.
- 169. Mandrekar JN, Mandrekar SJ. Case-control study design: what, when, and why? *J Thorac Oncol*. 2008 Dec;3(12):1371-2.
- 170. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: A birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:827-832.
- 171. Yoshioka M, Vacek PM, Poseno T, Silver R, Finette BA. Gender-specific frequency of background somatic mutations at the hypoxanthine phosphoribosyltransferase locus in cord blood T lymphocytes from preterm newborns. *Genetics. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999;96:586-591.

Annexe 1. Test de la comparabilité des mois entre 2004 et 2007

1. TESTING DIFFERENCES IN YEARS FOR CASES Procédure FREQ

Fréquence Pourcentage Pctage en ligne Pctage en col.	Table de MOIS_NAISSANCE par ANNEE			
	MOIS_NAISSANCE(MOIS_NAISSANCE)	ANNEE(ANNEE)		
		2004	2005	Total
AVRIL	5	5	10	
	3.36	3.36	6.71	
	50.00	50.00		
	6.67	6.76		
MAI	2	7	9	
	1.34	4.70	6.04	
	22.22	77.78		
	2.67	9.46		
JUIN	11	10	21	
	7.38	6.71	14.09	
	52.38	47.62		
	14.67	13.51		
JUILLET	11	11	22	
	7.38	7.38	14.77	
	50.00	50.00		
	14.67	14.86		
AOUT	6	1	7	

	4.03	0.67	4.70
	85.71	14.29	
	8.00	1.35	
SEPTEMBRE	12	15	27
	8.05	10.07	18.12
	44.44	55.56	
	16.00	20.27	
OCTOBRE	10	9	19
	6.71	6.04	12.75
	52.63	47.37	
	13.33	12.16	
NOVEMBRE	5	6	11
	3.36	4.03	7.38
	45.45	54.55	
	6.67	8.11	
DECEMBRE	13	10	23
	8.72	6.71	15.44
	56.52	43.48	
	17.33	13.51	
Total	75	74	149
	50.34	49.66	100.00

Statistiques pour la table de MOIS_NAISSANCE par ANNEE

Statistique	DDL	Valeur	Proba.
Khi-2	8	7.2586	0.5090
Test du rapport de vraisemblance	8	7.8154	0.4517
Khi-2 de Mantel-Haenszel	1	0.4719	0.4921
Coefficient Phi		0.2207	
Coefficient de contingence		0.2155	
V de Cramer		0.2207	
AVERTISSEMENT : 28% des cellules ont un effectif théorique inférieur à 5. Le test du Khi-2 peut ne pas convenir.			

Taille de l'échantillon = 149

Procédure FREQ

Fréquence Pourcentage Pctage en ligne Pctage en col.	Table de MOIS_NAISSANCE par ANNEE			
	MOIS_NAISSANCE(MOIS_NAISSANCE)	ANNEE(ANNEE)		
		2005	2006	Total
JANVIER	9	12	21	
	13.43	17.91	31.34	
	42.86	57.14		
	28.13	34.29		
FEVRIER	14	15	29	
	20.90	22.39	43.28	
	48.28	51.72		
	43.75	42.86		
MARS	9	8	17	
	13.43	11.94	25.37	
	52.94	47.06		
	28.13	22.86		
Total	32	35	67	
	47.76	52.24	100.00	

Statistiques pour la table de MOIS_NAISSANCE par ANNEE

Statistique	DDL	Valeur	Proba.
Khi-2	2	0.3883	0.8235
Test du rapport de vraisemblance	2	0.3890	0.8232
Khi-2 de Mantel-Haenszel	1	0.3816	0.5367
Coefficient Phi		0.0761	
Coefficient de contingence		0.0759	
V de Cramer		0.0761	

Taille de l'échantillon = 67

2. TESTING DIFFERENCES IN YEARS FOR CONTROLS
Procédure FREQ

Fréquence Pourcentage Pctage en ligne Pctage en col.	Table de MOIS_NAISSANCE par ANNEE			
	MOIS_NAISSANCE(MOIS_NAISSANCE)	ANNEE(ANNEE)		
		2005	2006	Total
AVRIL	18	26	44	
	4.83	6.97	11.80	
	40.91	59.09		
	9.89	13.61		
MAI	24	24	48	
	6.43	6.43	12.87	
	50.00	50.00		
	13.19	12.57		
JUIN	17	18	35	
	4.56	4.83	9.38	
	48.57	51.43		
	9.34	9.42		
JUILLET	14	30	44	
	3.75	8.04	11.80	
	31.82	68.18		
	7.69	15.71		
AOUT	30	24	54	
	8.04	6.43	14.48	
	55.56	44.44		

	16.48	12.57	
SEPTEMBRE	20	19	39
	5.36	5.09	10.46
	51.28	48.72	
	10.99	9.95	
OCTOBRE	25	21	46
	6.70	5.63	12.33
	54.35	45.65	
	13.74	10.99	
NOVEMBRE	16	14	30
	4.29	3.75	8.04
	53.33	46.67	
	8.79	7.33	
DECEMBRE	18	15	33
	4.83	4.02	8.85
	54.55	45.45	
	9.89	7.85	
Total	182	191	373
	48.79	51.21	100.00

Statistiques pour la table de MOIS_NAISSANCE par ANNEE

Statistique	DDL	Valeur	Proba.
Khi-2	8	8.5353	0.3830
Test du rapport de vraisemblance	8	8.6763	0.3703
Khi-2 de Mantel-Haenszel	1	2.4189	0.1199
Coefficient Phi		0.1513	
Coefficient de contingence		0.1496	
V de Cramer		0.1513	

Taille de l'échantillon = 373

Procédure FREQ

Fréquence Pourcentage Pctage en ligne Pctage en col.	Table de MOIS_NAISSANCE par ANNEE			
	MOIS_NAISSANCE(MOIS_NAISSANCE)	ANNEE(ANNEE)		
		2006	2007	Total
JANVIER	17	19	36	
	13.08	14.62	27.69	
	47.22	52.78		
	25.00	30.65		
FEVRIER	24	16	40	
	18.46	12.31	30.77	
	60.00	40.00		
	35.29	25.81		
MARS	27	27	54	
	20.77	20.77	41.54	
	50.00	50.00		
	39.71	43.55		
Total	68	62	130	
	52.31	47.69	100.00	

Annexe 2. Fiche recueil de données

Saison : 2004/05 - 2005/06 - 2006/07 - 2007/2008

CAS / TEMOIN

Code : (C ou T - #001-165)

Période néonatale :

Voie d'accouchement : Vaginale Césarienne

SEXE : M F

Si césarienne : Césarienne en urgence Césarienne élective

En travail : OUI NON

Déclenchement du travail : OUI NON

Durée du travail :
 1^{er} stade : _____
 2^{ème} stade : _____
 3^{ème} stade : _____
 Total : _____

AG : _____

APGAR : _____

Mère G : ___ P ___ A ___

Poids de Naissance : _____ grammes

pH artériel : _____

MOIS de naissance : J F M A M J J A S O N D

Détresse respiratoire en période néonatale oui non N/A

Ventilation à la naissance : oxygène oxygène+masque+pression positive intubation

Soins intensifs néonataux : oui non N/A

Antécédent de dysplasie bronchopulmonaire oui non N/A

Allaitement : oui non N/A
 N/A

Tabagisme domicile : oui non

Nombre de frères et sœurs :

Centre de la petite enfance/garderie : oui non N/A

Episode de bronchiolite à VRS :

Date de positivité du VRS : / /

Date d'hospitalisation : / /

(Age au moment de l'hospitalisation : mois)

Durée d'hospitalisation : jours

Existence d'une oxygénothérapie oui nonGavage oui non N/ARéhydratation par perfusion oui non N/ANécessité d'une ventilation mécanique oui non N/AHospitalisation en réanimation pédiatrique oui nonRécurrence du VRS oui non; si oui, nombre d'épisodes passés :

