

Mémoire original

Antécédent de bronchiolite précoce et asthme du grand enfant :
étude cas–témoins chez des asthmatiques de 4 à 12 ans

Early bronchiolitis and asthma during childhood:
case control study in 4-to-12-year-old children with asthma

D. Ploin ^{a,b,*}, P. Foucaud ^c, J.P. Lemaire ^d, B. Chevallier ^e, J. Langue ^f, F.-R. Chapuis ^a,
J. Bloch ^g, J. de Blic ^h, J.-P. Dommergues ⁱ, et pour le Groupe de pédiatrie générale

^aUnité de méthodologie en recherche clinique, département d'information médicale, Hospices civils de Lyon, 162, avenue Lacassagne, 69003 Lyon, France

^bService d'urgence et de réanimation pédiatrique, hôpital Édouard-Herriot, Hospices civils de Lyon, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France

^cService de pédiatrie, hôpital André-Mignot, centre hospitalier de Versailles, 117, rue de Versailles, 78157 Le Chesnay cedex, France

^dCabinet de pédiatrie, 2, avenue de Picardie, 60000 Beauvais, France

^eService de pédiatrie, hôpital Ambroise-Paré, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

^fCabinet de pédiatrie, 50, boulevard des Belges, 69006 Lyon, France

^gService de santé publique, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^hService de pneumologie pédiatrique, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

ⁱService de pédiatrie générale, hôpital de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre cedex, France

Reçu le 19 septembre 2001; accepté le 25 juin 2002

Résumé

Le Groupe de pédiatrie générale a mené une étude cas témoins afin de déterminer si l'asthme du grand enfant est lié à la survenue d'une bronchiolite précoce, dans la première année de vie d'une part, et au cours du premier trimestre, d'autre part.

Méthodes. – Les parents d'enfants de 4 à 12 ans ont répondu à un questionnaire en consultation de pédiatrie générale. L'exposition était attestée par la mention écrite d'une bronchiolite sur le carnet de santé. Les facteurs d'exposition, recueillis avec l'un des parents et le carnet de santé, étaient étudiés en analyse multivariée.

Résultats. – Dix-neuf pédiatres ont inclus 80 enfants asthmatiques et 160 témoins. Cinquante-quatre pour cent des asthmatiques avaient présenté une bronchiolite dans la première année contre 17 % chez les témoins ($p < 0,001$). L'âge moyen au moment de la bronchiolite était de 6,6 mois sans différence significative entre les groupes ($p = 0,98$). En analyse multivariée, l'incidence de la bronchiolite dans la première

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : dominique.ploin@chu-lyon.fr (D. Ploin).

☆ Cette étude a été soutenue par le Groupe de pédiatrie générale, filiale de la Société française de pédiatrie.

Ce travail a fait l'objet de deux communications :

Le 19/05/01 au congrès national de la Société française de pédiatrie (Paris) :

D. Ploin, P. Foucaud, J.P. Lemaire, B. Chevallier, S. Dib, J. Langue, J. Bloch, J. de Blic, J.P. Dommergues pour le Groupe de Pédiatrie Générale. La survenue d'une bronchiolite dans la 1^{re} année de vie est-elle un facteur de risque d'asthme chez l'enfant de 4 à 12 ans ? Arch Pediatr 2001; 8 (suppl2) : 564s

Le 14/09/01 au congrès de la Société européenne de pédiatrie ambulatoire (Genève) :

D. Ploin, P. Foucaud, M.J. Simon-Ghédiri, A. Defour, F. Bruna, S. Barrois, P. Dudognon, J.J. Louis, J.P. Lemaire, D. Asensi, N. Beydon, G. Bovero, C. Brette, M. Hrovat, C. Meynier, J.L. Muns, G. Picherot, J.P. Saadé, M.C. Tuel, J. Langue, J.P. Dommergues pour le Groupe de pédiatrie générale (Société française de pédiatrie).

année chez les asthmatiques était significativement plus élevée que chez les témoins ($p < 0,001$, OR = 5,5, IC95 % = 2,6–11,6) mais cet effet n'était pas observé au cours du premier trimestre de vie.

Conclusion. – La bronchiolite dans la première année de vie était liée à l'asthme chez des enfants de 4 à 12 ans suivis en pédiatrie générale. En revanche, la bronchiolite très précoce, au cours du premier trimestre, n'est pas apparue, dans notre étude, comme un facteur potentiellement explicatif de l'asthme du grand enfant. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Summary

The group of general paediatrics of the French Paediatrics Society conducted a case-control study in order to verify the link between the occurrence of an acute bronchiolitis early during the first year of life, more specifically during the first trimester, and asthma during later childhood.

Methods. –Parents of 4-to-12-year-old children answered a questionnaire during a general paediatrics visit. Exposition was attested by a diagnosis of bronchiolitis mentioned on the personal health record of the child. Environmental factors and medical history, obtained from the parents and by checking the health record of the child, were studied using multivariate analysis.

Results. –Nineteen paediatricians included 80 children with asthma and 160 controls. Fifty-four per cent of asthmatic children had a medical history of bronchiolitis during the first year of life versus 17% of control children ($P < 0.001$). Mean age of bronchiolitis occurrence was 6.6 months in both groups ($P = 0.98$). Multivariate analysis showed that occurrence of bronchiolitis during the first year of life was significantly more frequent in asthmatic children ($P < 0.001$, OR = 5.6, IC95 = [2.6–11.6]) but this effect was not observed during the first trimester of life.

Conclusion. –Bronchiolitis during the first year of life was significantly related to later asthma in 4-to-12-year-old children treated by general paediatricians. On the other hand, a very early bronchiolitis during the first trimester of life did not appear, in our set of data, as a contributive factor to explain asthma in later childhood. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés: Bronchiolite; Asthme

Keywords: Bronchiolitis viral; Asthma; Risk factors; Child

L'incidence de la bronchiolite aiguë du nourrisson est estimée à 460 000 cas par an en France. L'épidémie qui atteint 30 % de la population des nourrissons de moins de deux ans est plus dense dans les grandes agglomérations [1]. Chaque hiver, la demande de soins dépasse l'offre médicale [2]. La cohorte de référence suivie par Martinez et al. a montré que la bronchiolite pose, à plus long terme, le problème de sa relation avec l'asthme [3], maladie qui concerne près de 10 % des enfants d'âge scolaire dont la moitié environ présente un asthme persistant [4]. Dans tous les pays industrialisés, l'asthme génère une morbidité et une mortalité en augmentation, ainsi qu'un énorme coût pour la société [5]. Après une bronchiolite au cours des premiers mois de vie, le risque d'asthme à l'âge de six ans est de trois à cinq fois supérieur à celui de la population générale [3]. Les études évaluant l'impact de l'âge lors de la survenue du premier épisode de bronchiolite ont confirmé que la bronchiolite était fortement associée à la récurrence des épisodes de toux et de sifflements [6-9]. Le rôle de la gravité de la bronchiolite initiale sur la persistance de l'asthme à l'âge scolaire, au moins jusqu'à l'âge de dix ans, a été montré par Noble et al. [10].

La relation entre la bronchiolite et l'asthme n'a pas encore été étudiée dans un contexte de pédiatrie ambulatoire. Nous avons mené, dans une population d'enfants

asthmatiques âgés de 4 à 12 ans suivis en pédiatrie générale, une étude comparative cas témoins sur la survenue d'une bronchiolite dans les 12 premiers mois de vie, et tout particulièrement dans le premier trimestre de vie, cette donnée n'ayant pas été jusqu'ici spécifiquement évaluée.

1. Patients et méthodes

Le Groupe de pédiatrie générale a sollicité la contribution de pédiatres volontaires, exerçant en cabinet libéral ou à l'hôpital en service de pédiatrie générale. Des asthmatiques âgés de 4 à 12 ans (ayant eu trois crises d'asthme ou plus dont une au moins dans l'année précédant l'inclusion) ont été inclus, quel qu'ait été le motif de leur consultation. Les critères de non-inclusion étaient : prématurité de moins de 36 semaines d'aménorrhée, antécédent de ventilation mécanique en période néonatale, frère ou sœur d'un asthmatique déjà inclus dans l'étude. Les deux premiers enfants non asthmatiques de même âge à six mois près et de même sexe acceptant de participer ont été inclus comme témoins appariés. L'inclusion d'un enfant n'était possible que si on disposait de son carnet de santé et si son père ou sa mère était présent lors de la consultation pour assurer le recueil des antécédents personnels et familiaux. Dans les consulta-

tions pluridisciplinaires, les asthmatiques pouvaient être inclus par un pédiatre pneumoallergologue et les témoins par un pédiatre généraliste, aux conditions suivantes : consultations regroupées dans un même lieu, binôme médical stable, respect de la règle d'inclusion des premiers témoins possibles et recrutement des cas et des témoins exclusivement en consultation externe. Les enfants et leurs familles étaient informés de l'étude : une notice d'information servait de support à l'information orale.

Un questionnaire était rempli par le pédiatre à partir du carnet de santé et de l'interrogatoire des parents portant sur le terrain atopique familial, l'environnement de l'enfant durant la première année et les antécédents personnels de l'enfant. Le facteur d'exposition principal était la bronchiolite dans les 12 premiers mois de vie, avec mention du diagnostic sur le carnet de santé. Un lexique précisait les termes admis comme équivalents : bronchiolite, bronchiolite aiguë, bronchite sifflante, bronchite asthmatiforme, syndrome obstructif expiratoire. Une bronchiolite survenue entre octobre et mars était considérée comme survenant en période épidémique.

La taille de l'échantillon avait été calculée avec le module Statcalc du logiciel Epi Info version 6,04cfr (ENSP, Rennes, France). Partant de l'hypothèse d'une prévalence d'un antécédent de bronchiolite dans la première année de vie égal à 30 % dans le groupe témoin et à 45 % dans le groupe d'enfants asthmatiques, d'un risque α de 5 %, d'une puissance $(1 - \beta)$ de 20 % et de l'inclusion de deux témoins pour chaque asthmatique, le nombre de sujets nécessaire était de 390 enfants, 130 asthmatiques et 260 témoins. Une analyse intermédiaire (contrôle a posteriori de la puissance de l'étude) était prévue par le protocole afin d'adapter la taille d'échantillon. Le critère de jugement principal était l'odds ratio (OR) de la première bronchiolite dans la première année de vie. Les critères de jugement secondaires étaient : l'OR de la première bronchiolite dans le premier trimestre de vie, l'âge moyen de la première bronchiolite dans la première année de vie, l'OR d'une hospitalisation en rapport avec la première bronchiolite dans la première année de vie. Les données ont été saisies dans une base de données Access (Microsoft France, Les Ulis, France) et transférées dans le logiciel SPSS version 10 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Les données démographiques et médicales des deux groupes ont été comparées par test de χ^2 , test exact de Fischer ou test t de Student pour les variables quantitatives. L'analyse univariée des variables qualitatives a été menée sur données appariées, par un χ^2 de Haenzel. L'analyse multivariée a été réalisée afin de prendre en compte les facteurs de risque d'asthme connus dans la littérature. Les variables de terrain familial (asthme, rhinite allergique, eczéma, urticaire), la bronchiolite au cours de la première année de vie, l'environnement (parents fumeurs,

animal familial, mode de garde) et le terrain de l'enfant (rhinite allergique, eczéma, urticaire) ont été introduits dans un modèle de régression logistique. Un modèle spécifique a été testé en forçant la variable tabagisme passif et en introduisant une variable d'interaction entre la bronchiolite dans la première année et l'existence d'un tabagisme passif.

2. Résultats

De septembre 1999 à décembre 2000, 19 pédiatres ont inclus 80 enfants asthmatiques et 160 témoins. L'analyse intermédiaire ayant montré que l'étude avait une puissance suffisante, le conseil scientifique du Groupe de pédiatrie générale a décidé d'arrêter l'étude en décembre 2000. Les caractéristiques démographiques et médicales des cas et des témoins sont présentées dans le [Tableau 1](#). L'analyse des données démographiques ne montrait pas de différence d'âge, de sexe, de taille et de position dans la fratrie. Les différences observées pour les facteurs d'atopie familiale et personnels attestaient du respect des critères d'inclusion.

Les OR avec intervalles de confiance à 95 % (critères de jugement, en analyse univariée) et les probabilités associées sont présentées dans le [Tableau 2](#). L'hospitalisation en service de réanimation-soins intensifs pédiatriques pour bronchiolite dans la première année de vie n'a pas fait l'objet d'une étude statistique, un seul enfant étant concerné parmi les 240. L'âge moyen au moment de la première bronchiolite dans la première année de vie n'était pas statistiquement différent ($p = 0,98$) entre les cas ($6,6 \pm 2,8$ mois) et chez les témoins ($6,6 \pm 2,6$ mois). La bronchiolite était survenue en contexte épidémique (octobre à mars) chez 81 % des asthmatiques et 78 % des témoins ($p = 0,71$).

Les facteurs explicatifs significatifs en analyse multivariée (modèle de régression logistique) sont présentés dans le [Tableau 3](#). La bronchiolite dans la première année de vie était significativement plus fréquente chez les asthmatiques de 4 à 12 ans que chez les témoins (OR à 5,5 ; $p < 0,001$). La bronchiolite très précoce, dans le premier trimestre de vie, n'était pas significativement associée à l'asthme du grand enfant ($p = 0,10$).

L'hospitalisation pour bronchiolite dans la première année de vie était significativement associée à l'asthme en analyse univariée mais ce lien n'était plus significatif en analyse multivariée (variables significatives : bronchiolite dans la première année de vie, rhinite familiale, asthme familial, eczéma de l'enfant, rhinite de l'enfant).

Dans le modèle de régression logistique avec variables forcées, ni le tabagisme passif ($p = 0,26$) ni l'interaction entre la bronchiolite précoce et le tabac ($p = 0,98$) n'étaient significativement associés à l'asthme du grand enfant.

Tableau 1
Caractéristiques démographiques et médicales des enfants

	Asthmatiques (n = 80)	Témoins (n = 160)	p
Âge (années) : m ± ds	7,4 ± 2,3	7,5 ± 2,3	0,85
Garçons : n (%)	57 (71 %)	113 (71 %)	0,50
Taille de la fratrie : m ± ds	2,2 ± 0,8	2,4 ± 1,4	0,15
Rang de l'enfant : m ± ds	1,6 ± 0,7	1,7 ± 1,0	0,41
Antécédent familiaux			
• Eczéma : n (%)	33 (41 %)	42 (26 %)	0,03
• Rhinite allergique : n (%)	48 (60 %)	41 (26 %)	< 0,001
• Asthme : n (%)	38 (48 %)	29 (18 %)	< 0,001
• Urticaire : n (%)	19 (24 %)	11 (7 %)	< 0,001
Antécédent personnels			
• Ventilation mécanique : n (%)	1 (1 %)	0 (0 %)	0,33
• Eczéma : n (%)	44 (55 %)	25 (16 %)	< 0,001
• Rhinite allergique : n (%)	40 (50 %)	20 (13 %)	< 0,001
• Urticaire : n (%)	12 (15 %)	10 (6 %)	0,03
• Parents fumeurs : n (%)	32 (40 %)	50 (31 %)	0,18
• Animal familial : n (%)	31 (39 %)	53 (33 %)	0,39
• Mode de garde préférentiel dans la première année de vie famille :	66 %	60 %	} 0,57
crèche familiale et nourrice :	22 %	24 %	
crèche collective (pouponnière) :	11 %	16 %	
• Bronchiolite dans la première année de vie : n (%)	43 (54 %)	27 (17 %)	< 0,001
avec hospitalisation en réanimation	0	0	–
avec hospitalisation	9 (11 %)	5 (6 %)	0,03
• Bronchiolite dans le premier trimestre de vie : n (%)	5 (6 %)	3 (2 %)	0,12

Tableau 2
Critères de jugement de l'étude

	p	OR	IC 95 %
Bronchiolite dans la première année de vie	< 0,001	5,8	3,2–10,7
Bronchiolite dans le premier trimestre de vie	0,10	3,5	0,8–16,9
Hospitalisation pour bronchiolite dans la première année de vie	0,02	3,4	1,3–9,4

Tableau 3
Facteurs explicatifs significatifs en analyse multivariée

	p	OR	IC 95 %
Bronchiolite dans la première année de vie	< 0,001	5,5	2,6–11,6
Rhinite familiale	0,01	2,7	1,3–5,6
Asthme familial	0,03	2,3	1,1–4,9
Eczéma de l'enfant	< 0,001	4,9	2,3–10,6
Rhinite de l'enfant	< 0,001	3,9	1,7–8,4

3. Discussion

Le point principal de notre étude concernait l'association entre la bronchiolite dans la première année de vie et l'asthme du grand enfant. Notre étude a confirmé l'existence de liens significatifs entre la bronchiolite dans la première année de vie et l'asthme du grand enfant mais nous n'avons pas retrouvé cette association pour la bronchiolite très précoce, survenant avant l'âge de trois mois. La taille de notre échantillon ne nous a pas permis de conclure sur un éventuel rôle des bronchiolites dans le premier trimestre de

vie, un manque de puissance statistique pouvant expliquer la négativité du test dans cette tranche d'âge.

L'équilibre des données démographiques et de la répartition des facteurs de terrain atopique attestent de la qualité du recrutement effectué par les investigateurs. Par ailleurs, le recueil du principal facteur d'exposition était particulièrement rigoureux, basé sur la mention explicite de la bronchiolite dans le carnet de santé et l'utilisation d'un lexique précis des termes admis en équivalence. L'obligation d'une mention écrite originale a permis de s'affranchir du biais de souvenir qui représente un risque majeur des études cas-témoins.

Toutefois, les autres facteurs d'exposition ont été relevés avec une précision moindre, sans définition précise ni quantification. Ce choix a retenti sur les résultats : aucun effet significatif de facteurs d'exposition reconnus (tabagisme, mode de garde, animal familial) n'a été mis en évidence, ce qui peut sembler surprenant, eu égard aux données de la littérature [11–13]. En effet, si l'étude des infections précoces et du rôle du mode de garde reste controversée [14–17], le tabagisme passif et l'exposition à un animal familial ont été montrés comme des facteurs influençant la survenue d'un asthme. On peut attribuer ce manque de corrélation au caractère purement qualitatif de notre questionnaire portant sur ces facteurs. Leur étude aurait nécessité un plus grand nombre de sujets et surtout une évaluation quantitative de l'exposition, de réalisation particulièrement délicate par un recueil rétrospectif (complexité de la quantification et biais de souvenir) [18]. En

revanche, notre étude a mis en évidence l'importance du terrain atopique des enfants asthmatiques (différences très significatives observées pour l'eczéma, l'urticaire, les antécédents familiaux d'asthme). Cela confirme les données de la littérature : la persistance de l'asthme au cours de l'enfance est liée au développement précoce de sensibilisations allergéniques [3,19-21]. Ainsi, le terrain asthmatique (génétiquement déterminé) pourrait représenter le facteur causal prépondérant de l'association que nous avons observée. Néanmoins, l'âge moyen au moment de la première bronchiolite, identique chez les asthmatiques et les témoins, a montré que le terrain asthmatique n'entraîne pas de particulière précocité de la première bronchiolite.

La discussion étiologique nous a donc amenés à rechercher les principales études épidémiologiques dans la littérature. Le suivi prospectif de nourrissons avec antécédents de bronchiolite a fait l'objet de plusieurs grandes études longitudinales. L'effet de la bronchiolite sur la prévalence de l'asthme semble diminuer avec l'âge des enfants étudiés : la prévalence était de 50 % trois ans plus tard dans l'étude de Reijonen et al. [22], de 38 % sept ans plus tard dans l'étude de Sigurs et al. [23] et de 21 % dix ans plus tard dans l'étude de Noble et al. [10]. Ces résultats sont comparables à ceux de Stein et al. dont la cohorte d'enfants a été suivie depuis la naissance jusqu'à l'âge de 13 ans [24]. Dans cette étude, le risque de manifestations d'asthme après une infection basse précoce à VRS diminuait avec l'âge : il restait significatif jusqu'à 11 ans, mais ne l'était plus à 13 ans. Nos travaux ont corroboré les résultats de ces études pour l'asthme de l'enfant d'âge scolaire mais n'ont pas permis de tirer une quelconque conclusion pour l'asthme de l'adolescent.

L'hospitalisation avait été recueillie pour estimer la gravité de la bronchiolite dont le rôle dans la genèse d'un asthme a été montré par l'étude de Noble et al. [10]. Dans notre étude, aucun enfant n'avait été hospitalisé en réanimation/soins intensifs pédiatriques, ce qui indique que les enfants inclus n'avaient pas présenté de forme grave de la maladie. En revanche, les asthmatiques étaient plus nombreux à avoir été hospitalisés pour bronchiolite (9/80 versus 5/160), mais cette différence n'était pas significative en analyse multivariée. Ce résultat concernant l'hospitalisation pour bronchiolite en service de pédiatrie a confirmé que l'hospitalisation était un mauvais indicateur de la gravité de la bronchiolite. Les pédiatres retenaient de légitimes motifs d'hospitalisation à partir de critères sociaux qui ont été formalisés par la conférence de consensus [25]. Afin d'évaluer plus finement la gravité, le recours à l'oxygénothérapie, la saturation en oxyhémoglobine ou la perte de poids auraient été des indicateurs plus fidèles mais le recueil de ces données n'était pas envisageable dans le cadre de notre étude.

Cette étude menée par le Groupe de pédiatrie générale a permis de répondre de façon pragmatique à une préoccupation concernant la bronchiolite précoce et son association avec l'asthme lorsqu'elle survient dans la première année de vie. Cette étude a eu le mérite de montrer la possibilité de mobiliser des pédiatres de différents modes d'exercice sur un terrain de recherche clinique recouvrant des centres d'intérêt communs.

Remerciements

Pour le recrutement des enfants : D. Asensi, S. Barrois, N. Beydon, G. Bovero, C. Brette, F. Bruna, A. Defour, P. Dudognon, M. Hrovat, J.J. Louis, C. Meynier, J.L. Muns, G. Picherot, JP. Saadé, MJ. Simon-Ghédiri, MC. Tuel ; pour la saisie et l'analyse des données : Muriel Emard ; pour les conseils méthodologiques et rédactionnels : A. Bourrillon, G. Chéron, C. Delacourt, J. Iwaz, H. Maisonneuve, M. Rabilloud.

Références

- [1] Grimprel E. Épidémiologie de la bronchiolite du nourrisson en France. Arch Pédiatr 2001;8(suppl 1):83–92.
- [2] Bourrillon A, Holvoet-Vermaut L, Vitoux-Brot C, Thélot B. Bronchiolites aiguës du nourrisson : tolérance ou intolérance ? Arch Pédiatr 1997;4:111–5.
- [3] Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg O, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995;332:133–8.
- [4] Com-Ruelle L. Épidémiologie de l'asthme chez l'enfant : l'éclairage de l'enquête CREDES. « Pédiatrie Pratique », n° 126. 2001. p. 1–4.
- [5] National Heart, Lung, and Blood institute/World Health Organization "Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention". National Institutes of Health. Publication N° 95.3659, January, 1995.
- [6] Williams H, McNicol KN. Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study. Br Med J 1969;4:321–5.
- [7] Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood: a birth cohort study. Arch Dis Child 1991;66:1050–3.
- [8] Park ES, Golding J, Carswell F, Stewart-Brown S. Preschool wheezing and prognosis at 10. Arch Dis Child 1986;61:642–6.
- [9] Dodge R, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD, Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. J Allergy Clin Immunol 1996;98:48–54.
- [10] Noble V, Murray M, Webb MS, Alexander J, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. Arch Dis Child 1997;76:315–9.
- [11] Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first three years of life. Pediatrics 1993;91:885–92.
- [12] Stoddard JJ, Miller T. Impact of parental smoking on the prevalence of wheezing respiratory illness in children. Am J Epidemiol 1995; 141:96–102.

- [13] Tager IB, Hanrahan JP, Tosteson TD, Castile RG, Brown RW, Weiss ST, et al. Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1993;147: 811–7.
- [14] Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Early respiratory infections and childhood asthma. *Pediatrics* 2000;106:E38.
- [15] Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343: 538–43.
- [16] Marbury MC, Maldono G, Waller L. Lower respiratory illness, recurrent wheezing, and day care attendance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:156–61.
- [17] Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1998;352:450–4.
- [18] Landrивon G, Delahaye F, RECIF. La recherche clinique. De l'idée à la publication, 1^{re} édition. Paris: Masson; 1995.
- [19] Clough JB, Keeping KA, Edwards LC, Freeman WM, Warner JA, Warner JO. Can we predict which wheezy infants will continue to wheeze? *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1473–80.
- [20] Roorda RJ, Gerritsen J, Van Aalderen WM, Schouten JP, Veltman JC, Weiss ST, et al. Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1490–5.
- [21] Sherrill DL, Stein R, Halonen M, Holberg CJ, Wright A, Martinez FD. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:28–36.
- [22] Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjanen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 2000;106:1406–12.
- [23] 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;161:1501–7.
- [24] Stein RT, Sherril D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Tausig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 yr. *Lancet* 1999;354:541–5.
- [25] Conférence de consensus sur la prise en charge de la bronchiolite. *Arch Pédiatr* 2001;8(suppl 1):1–196.