

# Antibiothérapie néonatale : faut-il changer nos habitudes ?

**RÉSUMÉ :** L'infection néonatale précoce (INP) reste une préoccupation majeure dans les pays en voie de développement comme dans les pays industrialisés. Parce qu'aucun élément clinique ni marqueur biologique n'est assez sensible et spécifique pour permettre à lui seul d'établir le diagnostic, la prise en charge repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques, et expose de nombreux nouveau-nés à des examens complémentaires et antibiothérapies néonatales dont les effets délétères sont aujourd'hui établis (émergence de bactéries multirésistantes, perturbations du microbiote impliquées dans la survenue de pathologies ultérieures).

Alors que la prévalence des infections néonatales précoces a diminué depuis la généralisation de l'antibioprophylaxie périnatale, l'évidence s'impose d'adapter notre stratégie médicale à ces modifications épidémiologiques récentes, en limitant les indications d'antibiothérapie aux seuls enfants à haut risque d'infection.



→ C. GRAS-LE GUEN  
Pédiatre, Hôpital Mère-Enfant,  
CHU NANTES.

**L**e diagnostic d'infection néonatale précoce est difficile à établir puisque, durant les premiers jours de vie, la sémiologie de l'infection est très peu informative [1]. Les recommandations pour la pratique clinique de l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), publiées en 2002, tiennent compte de cette spécificité en stipulant que *"tout nouveau-né qui va mal, sans raison apparente, est a priori suspect d'infection"* [2].

Cette difficulté diagnostique est à l'origine de l'inquiétude des cliniciens qui connaissent le potentiel d'aggravation parfois foudroyante des infections diagnostiquées trop tardivement. Alors que l'incidence des infections néonatales précoces a diminué depuis la généralisation de l'antibioprophylaxie périnatale (1,7 infection néonatale précoce à streptocoque B pour 1 000 naissances en 1990 *versus* 0,4 %

en 2008 aux États-Unis), cette inquiétude diagnostique est encore à l'origine de nombreux bilans biologiques, ainsi que des prescriptions d'antibiothérapie à large spectre [3].

Cette exposition précoce aux antibiotiques participe à l'émergence de bactéries résistantes, ainsi qu'à des perturbations dans l'implantation de la flore néonatale, dont on mesure aujourd'hui les conséquences délétères à distance de la naissance (pathologie allergique, obésité, maladies inflammatoires...). Ainsi, il paraît indispensable de limiter en urgence l'exposition néonatale aux antibiotiques.

## Antibiothérapie néonatale

Compte tenu des difficultés diagnostiques évoquées et de la gravité potentielle de l'INP en cas de retard thérapeutique, les recommandations

## REVUES GÉNÉRALES

### Néonatalogie

#### POINTS FORTS

- ➔ Les infections néonatales précoces sont devenues rares du fait de la généralisation en France du dépistage systématique et de l'antibioprophylaxie périnatale des INP à streptocoque B.
- ➔ Les infections néonatales précoces sont toujours aussi graves, la morbi-mortalité étant conditionnée par l'intervalle préthérapeutique.
- ➔ Les effets secondaires de l'antibiothérapie périnatale ont été mieux décrits, et exposent à l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques, mais aussi à la survenue de pathologies dans l'enfance ou à l'âge adulte induites par des perturbations du microbiote digestif.
- ➔ Certains biomarqueurs, comme la procalcitonine dosée au sang du cordon, pourraient être une aide précieuse pour le clinicien dans l'identification de la population des enfants à très bas risque infectieux.
- ➔ En l'absence de test diagnostique univoque, la décision du clinicien devrait être facilitée par la mise au point de règles de décision clinique basées sur les preuves et validées par des études prospectives multicentriques actuellement en cours.

diffusées par l'ANAES en 2002 stipulaient que tout enfant symptomatique sans explication évidente devait être considéré comme une possible INP [2]. Dans ce contexte, de nombreuses antibiothérapies ont été initiées en cas de doute, exposant de nombreux nouveau-nés à des antibiotiques à large spectre (association pénicilline, céphalosporine et aminosides par exemple).

Dans la cohorte d'enfants français, rapportée par Lencot *et al.* en 2014, 25 % des nouveau-nés recevaient une antibiothérapie *per-partum*, et 11 % des nouveau-nés suspects d'infections recevaient des antibiotiques en *post-partum* [4].

Si la plupart de ces traitements ne sont administrés que pendant 48 ou 72 heures, en attendant les résultats des cultures microbiologiques, de nombreux traitements sont pourtant poursuivis 7 à 10 jours dans le doute, ou parfois relayés par une antibiothérapie orale.

#### Effets délétères de l'antibiothérapie néonatale

Les effets délétères de l'antibiothérapie néonatale sont aujourd'hui de mieux en mieux décrits.

Concernant l'écologie bactérienne tout d'abord, une relation directe a été établie entre consommation antibiotique et émergence de résistance bactérienne, l'exemple des bactéries sécrétant des bêta-lactamases à spectre étendu étant le plus récent [5]. Même s'il ne concerne que très peu les nouveau-nés, l'augmentation du nombre des infections à entérobactéries résistantes aux céphalosporines risque de poser de graves problèmes dans le choix futur de l'antibiothérapie probabiliste. De manière tout aussi préoccupante, les effets de l'antibiothérapie sur l'implantation de la flore digestive – à une période considérée comme déterminante dans la mise en place du

système immunitaire – font l'objet de nombreuses publications en décrivant les effets secondaires immédiats mais aussi différés. À court terme, l'antibiothérapie néonatale pourrait être impliquée dans la prolifération de certaines bactéries résistantes aux antibiotiques utilisés, générant dysbiose et diarrhées. Des auteurs ont décrit certains effets des antibiotiques prolongés bien au-delà de l'arrêt du traitement [6].

Ainsi, Penders *et al.* ont rapporté, en utilisant des RT-PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*) quantitatives parmi une cohorte de 1032 nouveau-nés aux Pays-Bas, des modifications de la flore fécale à l'âge de 1 mois chez les enfants exposés à une antibiothérapie (amoxicilline le plus souvent). Ces modifications consistaient en une diminution des genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides* considérés comme des éléments "bénéfiques" de la flore, par opposition à *Clostridium difficile* et *Escherichia coli*. Les conséquences possibles au long terme seraient en rapport avec des perturbations provoquées dans la maturation du système immunitaire exposé à moins d'antigènes bactériens, ou des antigènes différents compte tenu du spectre des antibiotiques utilisés.

S'appuyant sur l'hypothèse hygiéniste de Starkan [7] ainsi que sur l'hypothèse de programmation de Barker [8], de possibles associations ont été rapportées entre antibiothérapie néonatale et survenue plusieurs années plus tard d'allergie, diabète, obésité ou encore pathologies inflammatoires [9-11]. Il semble aujourd'hui s'établir un consensus quant à la nécessité de préserver le microbiote afin de maintenir un équilibre hôte/bactérie. On réalise que la balance bénéfique/risque, longtemps en faveur d'une approche très interventionniste des pédiatres, doit être réévaluée à la lumière des nouvelles données épidémiologiques et écologiques [12].

## Mieux poser les indications d'antibiothérapie

Ainsi, les indications d'antibiothérapie doivent être identifiées à l'aide de règles de décision cliniques établies à partir de données actualisées, en utilisant de nouveaux marqueurs diagnostiques susceptibles d'aider le clinicien dans l'identification – idéalement – des seuls enfants infectés, ou de la population à très faible risque infectieux [13]. La nature des antibiotiques utilisés doit également être prise en compte, en particulier l'utilisation de molécules à large spectre comme les céphalosporines de troisième génération. La durée

des traitements antibiotiques doit être la plus courte possible, le niveau de preuve dans ce domaine étant quasi inexistant.

Utilisé en routine depuis 2005 dans notre maternité, le dosage de la procalcitonine (PCT) au sang du cordon s'est avéré un marqueur diagnostique performant d'infection néonatale précoce, avec une probabilité d'infection inférieure à 0,001 % (0-1,10<sup>-5</sup>) en cas de dosage de PCT < à 0,6 ng/mL [14].

Ce marqueur a été intégré à un algorithme (**fig. 1**), élaboré à partir d'une cohorte prospective de 5 904 enfants

nés à la maternité du CHU de Nantes en 2012. Parmi les 20 nouveau-nés classés *a posteriori* comme infectés (3,38 % des naissances), seuls 3 (0,5 %) présentaient une infection certaine (hémoculture positive).

Les performances diagnostiques du nouvel algorithme (intégrant le dosage de PCT) n'étaient pas différentes de celui inspiré de l'ANAES : probabilité post-test en cas de test positif 9 % [7,8-10,2] vs 6 % [5-7] et 0,001 % [0-10-5] vs 0,001 % [0-10-5] en cas de test négatif, respectivement. En revanche, ce nouvel algorithme permettrait une diminution significative des examens

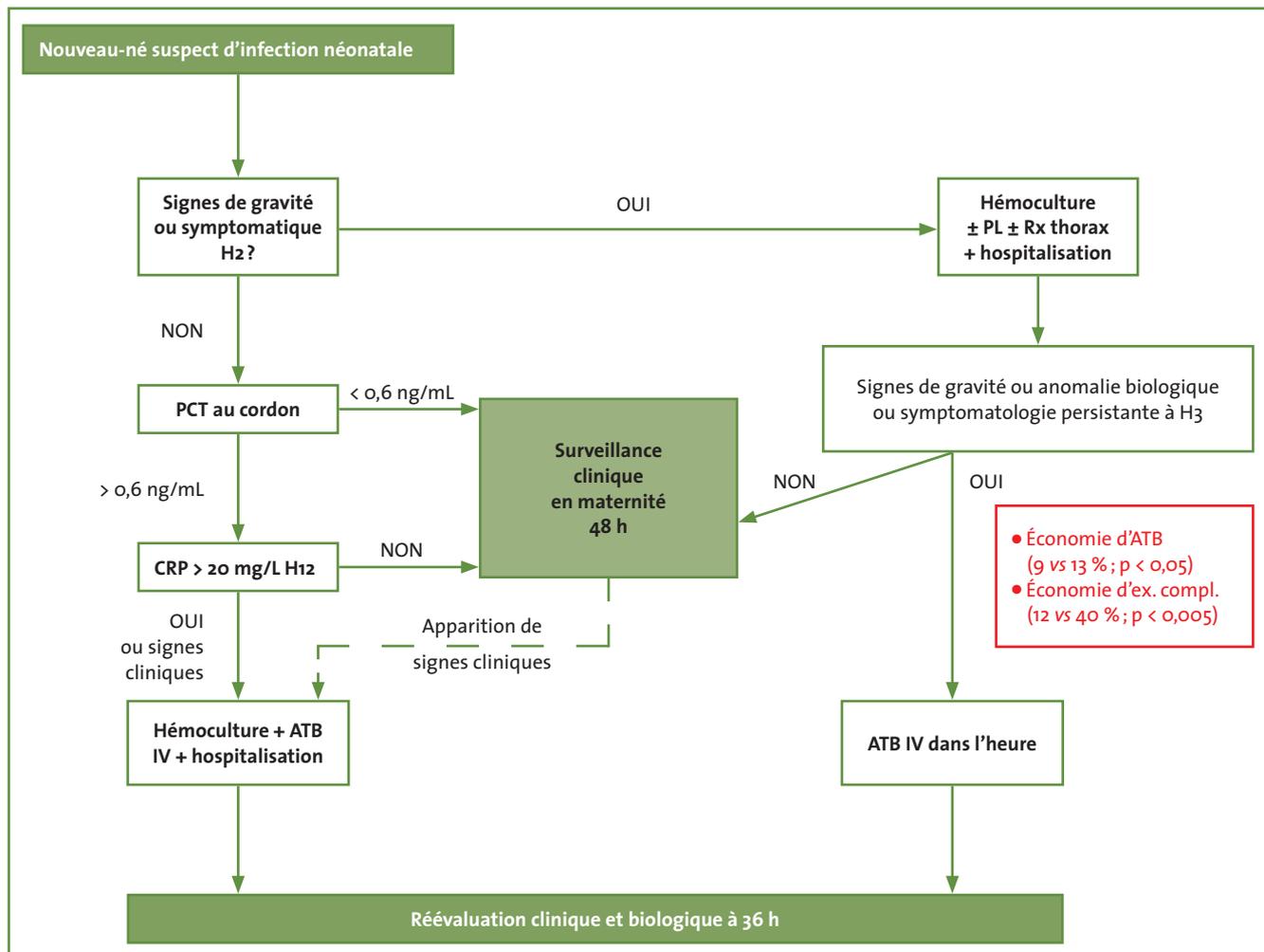


Fig. 1: Algorithme diagnostique et thérapeutique évalué par l'étude DIACORD (d'après S. Lencot [4]).

## REVUES GÉNÉRALES

### Néonatalogie

complémentaires (12,7 % ; IC 95 % [11,4-14] d'enfants faisant l'objet d'un bilan sanguin vs 39,6 % IC 95 % [37,6-41,6]) ainsi que des prescriptions antibiotiques (8,9 % [7,8-10] vs 13,3 % [11,9-14,7]) [4]. Cependant, compte tenu du caractère unicentrique de ce travail, il était indispensable de valider cette approche à l'occasion d'une vaste étude nationale multicentrique, contrôlée, randomisée. En effet, compte tenu de la rareté des cas d'infections certaines, un grand nombre de nouveau-nés doivent être inclus afin de garantir à l'étude une puissance suffisante.

Ainsi, début 2016, 16 maternités de niveaux I à III, universitaires ou privées, vont participer à l'essai clinique DIACORD qui permettra évaluer en routine les pratiques de chaque centre, et d'évaluer ensuite l'apport diagnostique et thérapeutique du nouvel algorithme. L'objectif principal de l'étude sera de déterminer si cet algorithme incluant un dosage de PCT au cordon permet de réduire l'exposition aux antibiotiques sans augmenter le risque d'évolution défavorable, en comparaison avec la prise en charge actuelle basée sur les recommandations 2002 de l'ANAES. Il s'agit donc d'un objectif double de supériorité vis-à-vis de l'exposition aux antibiotiques et de non-infériorité vis-à-vis des performances diagnostiques (survenue d'effets secondaires graves).

Cette prise en charge des enfants suspects d'infection néonatale précoce, basée à la fois sur les signes cliniques et sur la valeur de la PCT dosée au cordon, constitue une approche originale et innovante. On peut noter, en comparaison :

- les recommandations françaises de 2002 sont les seules à s'appuyer encore sur l'examen du liquide gastrique ;
- au Royaume-Uni [15], un dosage de CRP est recommandé en complément des données cliniques ;
- et aux États-Unis [16], l'évaluation des nouveau-nés est basée sur l'anamnèse périnatale et sur l'évaluation clinique.

### Conclusion

Ainsi, l'heure est venue de modifier nos habitudes diagnostiques et thérapeutiques en matière d'antibiothérapie néonatale. Les résultats de l'étude DIACORD, sur le point de commencer, seront intégrés secondairement à ceux de la littérature récente ; ils ont été soigneusement analysés par le groupe d'experts qui travaillent depuis plusieurs mois à l'actualisation des recommandations ANAES. La synthèse de leurs recommandations devrait prochainement être diffusée sous le label HAS, et servira de référence pour nos pédiatres pour une prise en charge diagnostique et thérapeutique optimisée des nouveau-nés ( $\geq 34$  SA) suspects d'infection néonatale précoce en maternité.

### Bibliographie

1. KOENIG JM *et al.* Group B streptococcus and early-onset sepsis in the era of maternal prophylaxis. *Pediatr Clin North Am*, 2009;56:689-708.
2. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. ANAES, Editor. 2002.
3. VERANI JR *et al.* Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*, 2010;59:1-36.
4. LENCOT S *et al.* A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014;11:22-30.
5. Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques. BEH, 2013;42-43.
6. PENDERS J *et al.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 2006;118:511-521.
7. STRACHAN DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the hygiene hypothesis. *Thorax*, 2000;55:S2-S10.
8. BARKER DJ *et al.* The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health*, 1989;43:237-240.
9. HUH SY *et al.* Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*, 2012;97:610-616.
10. KUMMELING I *et al.* Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*, 2007;119:e225-231.
11. VAARALA O *et al.* The "perfect storm" for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. *Diabetes*, 2008;57:2555-2562.
12. MSHVILDADZE M *et al.* Intestinal microbiota development in the premature neonate: establishment of a lasting commensal relationship? *Nutr Rev*, 2008;66:658-663.
13. CHALUMEAU M *et al.* Clinical decision rules in the paediatric emergency department: when and how? *Arch Pediatr*, 2008;15:718-720.
14. JORAM N *et al.* Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011;30:1005-1013.
15. Antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. Issued: August 2012, NICE clinical guideline 149 guidance.nice.org.uk/cg149.
16. RANDIS TM *et al.* Early-onset group B Streptococcal sepsis: new recommendations from the Centres for Disease Control and Prevention. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012;97:F291-F294.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.