

Prophylaxie des infections conjonctivales du nouveau-né

Sommaire

- Données cliniques
- Données épidémiologiques
- Choix thérapeutique
- Recommandations
- Bibliographie
- Groupe de travail

- Cette mise au point concernant la prophylaxie des infections conjonctivales du nouveau-né a été élaborée en raison de l'arrêt de commercialisation, pour des raisons industrielles en décembre 2008, de la spécialité « NITRATE D'ARGENT 1 % FAURE, collyre en récipient unidose ».
- Cette spécialité avait obtenu en France une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 1981 dans l'indication : traitement préventif de l'infection conjonctivale des nouveau-nés, en administration unique dans chacun des deux yeux aussitôt après la naissance. Il s'agissait du seul collyre en France présentant une indication spécifique dans cette prophylaxie néonatale, ciblée sur la prévention de l'infection gonococcique. Il est à noter que l'instillation d'un collyre à base de nitrate d'argent entraînait une conjonctivite chimique dans 50 à 90 % des cas.
- Au XIX^e siècle, l'infection à gonocoque chez le nouveau-né était très répandue (environ 10 % des nouveau-nés en Europe) et les séquelles étaient redoutables (atteintes cornéennes et cécité dans 20 % et 3 % des cas). L'utilisation systématique d'un collyre à base de nitrate d'argent, à raison d'une goutte dans chaque œil chez le nouveau-né, préconisée par Crédé en 1880, fut suivie d'une réduction notable du nombre d'endophtalmies gonococciques néo-natales (passage de 10 à 0.3 %). Cette pratique s'est pérennisée jusqu'à nos jours.

Aujourd'hui, il convient de définir si une prophylaxie systématique des conjonctivites néonatales est toujours justifiée et quels en sont les pathogènes responsables.

Données cliniques

- Les femmes enceintes ayant une infection sexuellement transmissible (IST) risquent de contaminer leur enfant au cours de l'accouchement par voie basse ou, lors d'une césarienne, en cas de rupture prématurée de la poche des eaux avant chirurgie. Aujourd'hui, *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* (plus fréquente mais moins pathogène) sont les 2 bactéries à prendre en compte dans la prévention des infections conjonctivales du nouveau-né, car elles exposent à des complications oculaires sévères du nouveau-né.
- La contamination gonococcique peut se traduire chez le nouveau-né par une infection généralisée, mais la manifestation la plus habituelle est une conjonctivite bilatérale purulente. Elle apparaît le plus souvent dans les 2 à 5 premiers jours de vie. L'atteinte des yeux est sévère, souvent associée à une atteinte cornéenne avec ulcération ou opacification. L'évolution, rapidement progressive, peut conduire à la cécité.
- L'infection à *Chlamydia trachomatis* peut être responsable chez le nouveau-né d'une conjonctivite uni ou bilatérale apparaissant le plus souvent entre 5 à 14 jours après la naissance. Les sécrétions mucopurulentes sont de sévérité variable et il n'y a généralement pas d'atteinte cornéenne. L'évolution peut être défavorable avec apparition d'une kératite ou d'une cicatrisation conjonctivale. La gravité est souvent moindre que celle constatée avec les infections à gonocoque. Il est recommandé en cas de doute de rechercher *Chlamydia trachomatis* par PCR sur les urines du premier jet car la sérologie est peu contributive au diagnostic.

Données épidémiologiques

- Une recrudescence des IST et notamment des infections gonococciques, est observée dans les pays industrialisés, y compris en France. Cependant, il n'existe pas de données spécifiques sur l'épidémiologie de la gonococcie et de l'infection à *Chlamydia trachomatis* chez la femme enceinte, ni sur l'incidence de ces infections spécifiques chez le nouveau-né.

Rappelons que les infections gonococciques chez la femme sont le plus souvent asymptomatiques et peuvent engendrer une sous-estimation des cas.

Les données de la littérature évaluant l'intérêt d'une prophylaxie des infections conjonctivales à gonocoque du nouveau-né sont en faible nombre et sans preuve scientifique établie. Les preuves de l'efficacité des anti-infectieux qui ont été utilisés pour prévenir l'ophtalmie à *Chlamydia trachomatis* du nouveau-né sont contradictoires et ne permettent pas de tirer de conclusion.

- Dans ce contexte, l'Afssaps a réalisé 2 enquêtes de prescriptions à partir d'un questionnaire simple adressé d'une part à des maternités françaises et d'autre part à des représentants sanitaires européens. Les données recueillies, bien que non exhaustives, ont permis de confirmer l'existence de pratiques hétérogènes.

En France, l'enquête menée par 17 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)⁽¹⁾ a révélé que :

- 1/3 des 68 maternités interrogées ne pratique pas d'antibioprophylaxie systématique ;
- pour les 2/3 restants, lorsqu'une antibioprophylaxie est mise en œuvre, la rifamycine est la plus souvent utilisée. Les autres produits cités sont : la ciprofloxacine, la gentamicine, la picloxydine et la tobramycine.

En Europe, l'enquête menée dans 28 pays de la communauté européenne⁽²⁾ a révélé que :

- 1/3 des 22 pays ayant répondu, ne pratique pas d'antibioprophylaxie systématique ;
- pour 4 pays, l'antibioprophylaxie est mise en œuvre dans certaines maternités ou en cas de facteurs de risque ;
- pour les autres pays, lorsqu'une antibioprophylaxie est mise en œuvre, le nitrate d'argent est le plus souvent utilisé. Les autres produits cités sont : ampicilline, ciprofloxacine, érythromycine, povidone iodée, tétracyclines et tobramycine.

Il existe un net gradient Nord/Sud avec une absence d'antibioprophylaxie dans les pays nordiques.

(1) Question posée aux CRPV français : Une antibioprophylaxie conjonctivale du nouveau-né systématique est-elle recommandée dans la maternité du CHU et dans la plus grosse maternité privée de la région ? Si oui, quel produit est utilisé ?

(2) Question posée aux représentants nationaux de l'European Centre for Disease Prevention and Control : Une antibioprophylaxie conjonctivale systématique du nouveau-né est-elle recommandée dans votre pays ? Si oui, quel produit est utilisé ?

- Compte-tenu de ces données et sur la base d'avis d'experts, la stratégie de prévention des infections conjonctivales néonatales conduit à recommander une prophylaxie ciblée chez les nouveau-nés dont les parents sont à risque d'IST, c'est-à-dire ayant des antécédents et/ou des facteurs de risque d'IST.

Les grossesses non ou mal suivies sont considérées comme facteur de risque d'IST.

- De plus, chez tous les nouveau-nés, y compris ceux n'étant pas inclus dans la population à risque, il convient d'être vigilant sur l'apparition d'une conjonctivite néonatale. Il est conseillé de pratiquer un prélèvement microbiologique par grattage conjonctival spécifiquement à la recherche de gonocoque ou de *Chlamydia trachomatis*, devant toute conjonctivite présentant les signes suivants:
 - sécrétions purulentes abondantes ;
 - hyperhémie conjonctivale sévère^[3] ;
 - apparition dans la première semaine de vie ;
 - absence de larmoiement en dehors des sécrétions^[3] ;
 - signes de gravité (kératite, hypopyon).

[3] En cas d'obstruction congénitale des voies lacrymales, la conjonctivite s'accompagne d'un larmoiement qui persiste après lavage au sérum physiologique.

Choix thérapeutique

Le choix thérapeutique tient compte des spécialités disponibles en France, de leur forme pharmaceutique, de leur spectre d'action conjoint sur *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* et de l'existence de résistances acquises aux antibiotiques.

Données galéniques

- Par rapport aux collyres, les pommades ophtalmiques présentent une plus faible diffusion dans les voies lacrymales et sont d'application plus difficile chez les nouveau-nés.
- La forme collyre apporte une forte concentration locale de l'anti-infectieux. Elle est adaptée à l'utilisation chez le nouveau-né. La présentation unidose est préférable à la présentation multi-doses, car elle permet d'éviter tout risque de contamination infectieuse. Si une présentation unidose n'est pas disponible, il est souhaitable d'utiliser un flacon multi-doses par enfant.

Données microbiologiques – Information sur les AMM

- Aminosides (gentamicine, tobramycine):
 - actifs *in vitro* sur *Neisseria gonorrhoeae*, mais pas sur *Chlamydia trachomatis*.
- Ampicilline (antibiotique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des pénicillines):
 - active *in vitro* sur *Neisseria gonorrhoeae*, mais pas sur *Chlamydia trachomatis*, et aucune spécialité ophtalmique à base d'ampicilline n'est disponible en France.
- Cyclines:
 - actives *in vitro* sur les 2 espèces ciblées, **mais** des résistances plasmidiques et chromosomiques sont actuellement fréquentes avec *Neisseria gonorrhoeae*. De plus, l'AMM des spécialités ophtalmiques est réservée aux enfants âgés de 8 ans et plus (risque de dyschromie dentaire).

- Ciprofloxacine (antibiotique de la famille des fluoroquinolones):
 - en théorie active *in vitro* sur le gonocoque, **mais** le pourcentage des souches de gonocoque ayant une résistance de haut niveau est d'environ 40 % en France.
- Macrolides:
 - érythromycine: aucune spécialité ophtalmologique disponible actuellement en France.
 - azithromycine: active *in vitro* sur les 2 espèces ciblées et forme galénique adaptée, en unidose, **mais** l'AMM précise que ce collyre (indiqué en traitement curatif des conjonctivites), n'est pas destiné à la prophylaxie des conjonctivites néonatales. De plus, il n'y a pas d'étude publiée chez l'enfant de moins de 1 an et l'impact de cet antibiotique ne doit pas être sous-estimé (utilisation fréquente dans certains pays du nord de l'Europe pour le traitement par voie générale des urétrites à gonocoque accompagnée de l'apparition des premières résistances acquises de haut niveau).
- Picloxydine (antiseptique):
 - il n'existe pas d'études spécifiques de son activité sur le gonocoque.
- Polyvidone iodée (antiseptique):
 - active *in vitro* sur les 2 espèces ciblées et présentée sous forme de solution pour irrigation oculaire en récipient unidose, **mais** avec de grandes contenances (20 ml et 50 ml). De plus, l'AMM de cette solution pour irrigation indiquée dans l'antiseptie pré-opératoire en chirurgie ophtalmique, mentionne que ce produit ne doit jamais être utilisé en collyre et stipule une contre-indication chez le nouveau-né de 0-1 mois.
- Rifamycine:
 - active *in vitro* sur les 2 espèces ciblées, **et** l'AMM du collyre, indiqué dans le traitement curatif des conjonctivites, kératites et ulcères cornéens, ne comporte pas de contre-indication chez le nouveau-né;
 - expérience clinique de cette utilisation prophylactique jugée satisfaisante par les équipes qui la pratique;
 - profil de sécurité d'emploi non préoccupant dans le cadre d'une administration topique unique;
 - **mais** collyre disponible en France uniquement sous forme multi-doses.

- Compte tenu de cette analyse et sur la base d'avis d'experts, le collyre à base de rifamycine semble la meilleure alternative pour la prophylaxie des infections conjonctivales du nouveau-né (recommandation en prophylaxie hors-AMM).
- Bien qu'aucun schéma d'administration n'ait fait la preuve de son efficacité au travers d'études répondant aux standards actuels d'évaluation, la majorité des équipes de maternité utilise la posologie de 1 goutte de collyre dans chaque œil du nouveau-né à la naissance. Compte tenu des paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques de la rifamycine, et tenant compte du volume administré par goutte de collyre, il est recommandé d'instiller 1 goutte de collyre à base de rifamycine dans chaque œil du nouveau-né à la naissance.

Recommandations

D'une manière générale, il n'existe pas de donnée pour recommander de mettre en œuvre une antibioprophylaxie conjonctivale néonatale systématique.

Par mesure de précaution, une antibioprophylaxie conjonctivale néonatale est recommandée* en cas d'antécédents et/ou de facteurs de risque d'Infections Sexuellement Transmissibles chez les parents.

Les grossesses non ou mal suivies sont considérées comme un facteur de risque d'IST.

Dans ces situations, il est recommandé d'instiller une goutte de collyre à base de rifamycine dans chaque œil du nouveau-né à la naissance.

Une grande attention doit être apportée à l'instillation du collyre. En raison de l'absence d'une présentation pharmaceutique unidose, l'utilisation itérative d'un même flacon pour plusieurs enfants expose au risque de transmission croisée de microorganismes. Il est donc hautement souhaitable d'utiliser un flacon de collyre pour chaque enfant.

Le choix d'une antibioprophylaxie non systématique et ciblée sur une population à risque doit s'accompagner d'une vigilance accrue vis-à-vis de tous les nouveau-nés, avec une prise en charge adaptée devant une conjonctivite mucopurulente persistante ou sévère de l'enfant.

* excepté en cas de césarienne sans rupture prématurée de la poche des eaux avant chirurgie.

Bibliographie

- Bell T *et al.* Randomized trial of silver nitrate, erythromycin and no eye prophylaxis for the prevention of conjunctivitis among newborns not at risk for gonococcal ophthalmitis Eye Prophylaxis Study Group. *Pediatrics* 1993 ; 92(6) : 755-60
- Dreses-Werringloer U *et al.* Effects of azithromycin and rifampin on *Chlamydia trachomatis* infection *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45: 3001-8.
- Isenberg SJ *et al.* A controlled trial of povidone iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum. *N Eng J Med* 1995 ; 332 (9) : 662-6
- Goldbloom B. The Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Prophylaxis for Gonococcal and Chlamydial Ophthalmia Neonatorum. <http://origin.phac-aspc.gc.ca/publicat/clinic-clinique/sec1-eng.php>
- Laga M *et al.* Prophylaxis of gonococcal and chlamydial ophthalmia neonatorum. A comparison of silver nitrate and tetracycline. *N Eng J Med* 1988 ; 318 : 653-7
- Lund JR *et al.* Prophylaxis against gonococcal ophthalmia neonatorum. A prospective study. *S Afr Med J* 1987 ; 72 : 620-2
- Palmer HM, Young H, Winter A, Dave J. Emergence and spread of azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Scotland. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Sep;62(3):490-4.
- Siewert K *et al.* Growth-cycle dependent pharmacodynamics of antichlamydial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49: 1852-6.
- Vanhoof R *et al.* *In vitro* activity of antimicrobial agents against *Neisseria gonorrhoeae* in Brussels. *Br J Vener Dis* 1978 ; 54: 309-15
- Vanhoof R *et al.* *In vitro* activity of antimicrobial agents against *Neisseria gonorrhoeae* in Brussels. *Br J Vener Dis* 1982 ; 58: 23-8
- Zar HJ *et al.* Neonatal chlamydial infections: prevention and treatment. *Ped Drugs* 2005 ; 7 (2) : 103-10

Groupe de travail

L'Afssaps a élaboré cette mise au point à partir des évaluations d'un groupe multidisciplinaire d'experts présidé par S Auvin, pédiatre et président du Comité d'Orientation Pédiatrique de l'Afssaps (Paris) et composé de :

S. Aho, médecin hygiéniste [Dijon] ; J.-M. Aiache, galéniste [Clermont-Ferrand] ; R. Alt, pédiatre [Strasbourg] ; Y. Aujard, réanimateur néonatalogiste [Paris] ; A.-G. Bah, pédiatre [Le Mans] ; F. Bavoux, médecin pharmacovigilante [Paris] ; D. Bremond-Gignac, ophtalmo-pédiatre [Amiens] ; J. Bouillie, pédiatre [Paris] ; J.-D. Cavallo, microbiologiste [Paris] ; C. Francoual, néonatalogiste [Paris] ; V. Goulet, Invs [Saint Maurice] ; R. Grente, sage-femme [Paris] ; J. Hajjar, médecin hygiéniste [Valence] ; L. Lassau, dermatologue spécialiste IST [Paris] ; J. Raymond, microbiologiste [Paris] ; P. Sednaoui, CNR⁽⁴⁾ gonocoque [Paris] et A. Wollner, pédiatre [Nogent sur Marne].

Coordination technique et support Afssaps : J. Cavalier, N. Dumarcet, F. Goebel, N. Grené-Rouge, L. Kapetanovic, N. Morgensztejn, I. Pellanne, C. Roché.

Cette mise au point a été discutée au Comité d'Orientation Pédiatrique du 4 juin 2010 présidé par S. Auvin et au Groupe de Travail des Médicaments Anti-Infectieux du 7 juin 2010 présidé par R. Cohen.

La mise au point a été validée par la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché du 22 octobre 2010 présidée par D. Vittecoq.

(4) CNR : Centre National de Référence