

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2010

THESE N°94

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : Pédiatrie

par

Émilie GARROT

Née le 02 Novembre 1980 à Villecresnes

Présentée et soutenue publiquement le 13 Octobre 2010

**EFFET DE L'ANTIBIOTHERAPIE NEONATALE
SUR LA SURVENUE DE MALADIES ATOPIQUES A 5 ANS
CHEZ L'ENFANT PREMATURE.**

Président : Monsieur Le Professeur ROZE

Directeur de Thèse : Madame Le Docteur GRAS-LE GUEN

Sommaire

<u>INTRODUCTION.....</u>	<u>3</u>
<u>MATERIELS ET METHODES :</u>	<u>6</u>
<u>RESULTATS.....</u>	<u>9</u>
<u>DISCUSSION.....</u>	<u>17</u>
<u>CONCLUSION</u>	<u>24</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	<u>25</u>

INTRODUCTION

La prévalence des maladies atopiques ne cesse d'augmenter à travers le monde constituant un important problème de santé publique. [1]

L'atopie est définie cliniquement par l'existence chez un individu d'une dermatite atopique, d'un asthme ou d'une rhinite allergique. Ces manifestations sont le résultat d'une réponse immunitaire inadaptée à des antigènes bénins de l'environnement. La réponse immunitaire adaptative normale est initiée par la capture d'un antigène par une cellule spécialisée qui va le présenter aux lymphocytes T spécifiques. Alors activés ces derniers vont subir une expansion clonale et vont permettre l'élimination de l'agent pathogène avant de mourir par apoptose pour la plupart en dehors d'une faible population dite mémoire. Selon l'antigène considéré cette réponse immunitaire va être orientée ou polarisée vers la production de lymphocytes dit Th1 dans le cas d'agression par un virus ou un microbe intracellulaire ou de lymphocytes dit Th2 dans les infections parasitaires. Les lymphocytes Th1 et Th2 se différencient par leur production de cytokines. Les lymphocytes Th1 produisent des cytokines comme l'interleukine (IL) 2 ou l'interféron gamma qui privilégient les réponses cellulaires telles que l'induction de cellules cytotoxiques. Les lymphocytes Th2 produisent des cytokines comme l'IL5 et l'IL4 qui permettent la production d'éosinophiles et d'immunoglobulines E (IgE) adaptés à la réponse anti helminthes mais également impliqués dans les réactions allergiques. [2] L'atopie peut donc également être définie comme une prédisposition génétique à développer une réponse Th2, ou IgE, vis à vis des allergènes de l'environnement. De nombreux facteurs environnementaux sont également susceptibles de modifier la balance Th1/Th2 comme les polluants atmosphériques ou le tabac. De plus une troisième population de lymphocytes dit régulateurs (producteurs de cytokines immunosuppressives) dont l'activation est déficitaire chez l'atopique intervient par défaut en donnant libre cours à l'activation Th2. [3]

Si l'augmentation de la prévalence des maladies atopiques ces trente dernières années a surtout été constatée au sein des pays industrialisés où elle

commence à se stabiliser, elle concerne maintenant les pays émergents et l'hypothèse la plus fréquemment avancée est l'urbanisation des populations et le style de vie occidental. [4]

Parmi les nombreux facteurs environnementaux potentiellement impliqués, la diminution de l'exposition aux agents infectieux par l'augmentation du niveau d'hygiène et par l'utilisation des antibiotiques est le plus fréquemment cité. C'est la base de la théorie hygiéniste qui postule que grandir dans un milieu à haut niveau d'hygiène avec moins d'exposition aux agents microbiens promouvoir l'orientation Th2 de la réponse immune et favoriserait ainsi l'émergence des maladies allergiques. Peu d'études ont néanmoins permis de mettre en évidence un lien entre exposition aux infections et risque d'allergie. [5-10] Plus récemment une autre approche a été proposée : la « microflora hypothésis ». La régulation de la réponse immune ne serait pas dépendante de l'environnement microbien extérieur mais de la flore commensale du tube digestif dont l'intégrité serait indispensable à la maturation du système immunitaire muqueux pendant l'enfance et donc au développement de la tolérance immunologique via les lymphocytes T. [11] De nombreuses études ont étayé cette théorie en mettant en évidence des différences entre la flore intestinale des sujets atopiques et celle des sujets sains [12,13] ainsi que l'influence des facteurs environnementaux sur la mise en place et l'évolution de la flore intestinale [14]. L'un des facteurs le plus fréquemment étudié est l'utilisation des antibiotiques dont l'augmentation, parallèle à celle des allergies, pourrait à la fois orienter vers une réponse immune de type Th2 en protégeant des stimuli microbiens et altérer durablement la flore intestinale favorisant ainsi l'émergence des manifestations atopiques. [15] La littérature sur le sujet est riche mais les résultats sont controversés. La majorité des études retrouve un lien entre utilisation des antibiotiques et risque accru de maladies atopiques [16-28] mais quelques études récentes ne mettent pas en évidence d'association et remettent en cause cette théorie [29-31].

De nombreux facteurs font de l'enfant prématuré un cas particulier dans l'étude du lien entre exposition aux antibiotiques et risque de maladies atopiques. En effet les enfants nés prématurément évoluent durant les premières semaines de vie dans un environnement à haut niveau d'hygiène. Particulièrement sensibles aux infections, ils sont également fréquemment exposés à des antibiotiques à large spectre. [32] De plus l'immaturité de leur système

immunitaire et de leur système digestif les exposent théoriquement au développement de maladies allergiques. Les modifications observées de la flore intestinale de l'enfant prématuré vont également dans ce sens avec un moindre développement de bactéries bénéfiques et une sur représentation de germes pathogènes. [33] Néanmoins la littérature sur le sujet est encore une fois controversée. Si certaines études mettent en évidence chez l'enfant prématuré un risque accru de développer une maladie atopique [34-41], d'autres ne retrouvent aucune différence par rapport aux nouveaux nés à terme. [42,43] De manière plus surprenante, certaines études retrouvent même un effet protecteur du faible âge gestationnel. [44,45] Pour ces auteurs l'immaturation digestive permettant une absorption protéique intense pourrait favoriser la tolérance en inhibant la production d'anticorps [44], l'immaturation immunologique pourrait jouer un rôle protecteur par la diminution des capacités de production des IgE et le moindre degré d'exposition aux anticorps anti idiotypique maternel [38,44]. D'autres évoquent la sensibilité aux infections favorisant l'orientation Th1 ou encore le retard de l'exposition aux allergènes de l'environnement domestique et aux polluants comme le tabac. [45] Le but de notre étude est d'étudier l'effet de l'antibiothérapie néonatale sur le risque de survenue d'une maladie atopique à 5 ans chez l'enfant prématuré.

MATERIELS ET METHODES :

1. Population :

Il s'agit d'une étude rétrospective. La population étudiée comprend les enfants suivis dans le réseau « Grandir Ensemble » de moins de 35 semaines d'aménorrhées nés et/ou pris en charge initialement au Chu de Nantes à l'exclusion de ceux porteurs d'une pathologie congénitale.

2. Recueil des données :

1.1.a- En périodes périnatales et néonatales:

Les dossiers cliniques ont été analysés par une seule personne, permettant le recueil de caractéristiques choisies selon les précédentes études auxquelles viennent s'ajouter les données précises de l'antibiothérapie néonatale.

- Caractéristiques périnatales :
 - Age gestationnel en semaines d'aménorrhée,
 - Sexe,
 - Poids de naissance en grammes,
 - Retard de croissance intra-utérin (RCIU) : mensuration de naissance inférieure au 3^{ème} percentile pour le terme,
 - Voie d'accouchement,
 - Type de grossesse (simple, gémellaire, triple),
 - Corticothérapie anténatale,
 - Cause de la prématurité : menace d'accouchement prématuré, RCIU ou poids de naissance inférieur au 10^e percentile, chorio-amnionite, toxémie, anomalie du rythme cardiaque fœtal, autre.

- Existence d'une maladie respiratoire :
 - Maladie des membranes hyalines (déficit fonctionnel en surfactant),

- Bronchodysplasie (persistance d'une oxygène-dépendance après 36 semaines d'âge corrigé),
 - L'utilisation d'une ventilation mécanique supérieure à 10 jours
- Environnement et alimentation :
 - L'existence d'une fratrie à la naissance,
 - Le type d'allaitement (maternel / artificiel / mixte),
 - Tabagisme passif,
 - Les antécédents familiaux d'allergie au premier degré
 - Utilisation des antibiotiques :
 - Antibiothérapie per-partum,
 - Le nombre de cures d'antibiotiques en période néonatale,
 - La dose cumulée d'antibiotique en jours utilisée en période néonatale,
 - L'âge de l'enfant en jour à chaque cure,
 - Le type d'antibiothérapie utilisée

1.1.b- A 5 ans:

Les caractéristiques à 5 ans sont obtenues par contact téléphonique des parents ou du médecin référent du réseau « Grandir Ensemble ». Elles comprennent :

- Les manifestations respiratoires :
 - antécédents de bronchiolite
 - antécédents d'asthme du nourrisson défini par la survenue d'au moins 3 épisodes de dyspnée expiratoire sifflante [46].
 - l'existence d'un asthme à 5 ans défini par l'utilisation de bêta 2 mimétiques associés ou non à une corticothérapie orale ou inhalée et/ou un diagnostic posé par un médecin.
- Les manifestations cutanées : le diagnostic d'eczéma ou de dermatite atopique était retenu lorsqu'il avait été posé par un médecin

- Les allergies alimentaires : le diagnostic était retenu lorsqu'il avait été posé par un allergologue et que l'enfant bénéficiait d'un régime d'exclusion.
- Les allergies médicamenteuses : le diagnostic était retenu lorsqu'il avait été posé par un allergologue uniquement
- Les parents ont également été réinterrogés sur l'existence d'antécédents familiaux d'allergies et de tabagisme passif.

3. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel SPSS 15.0.

Les populations ayant développé ou non une allergie ont été comparées par analyse de variance et par test de χ^2 et test exact de Fisher. L'analyse uni-variée a été réalisée par analyse de variance. Puis l'analyse multi-variée a été conduite par régression logistique.

Une valeur de $p \leq 0,05$ définissait une différence statistique significative.

RESULTATS

4. Caractéristiques de la population

Le réseau « Grandir Ensemble » est une base de donnée concernant les enfants nés prématurément, atteints d'une pathologie congénitale ou ayant développé une pathologie en période néonatale suivis jusqu'à l'âge de 5 ans par des pédiatres formés à cet effet. Entre janvier 2003 et décembre 2004, 807 enfants ont été inclus dans le réseau. Après exclusion des enfants de plus de 35 semaines d'aménorrhée, atteints de pathologie congénitale ou décédés, 403 enfants ont pu être inclus dans notre étude. Parmi ceux la 84 ont été perdus de vue à 5 ans. Les caractéristiques de la cohorte étudiée (n=319) sont détaillées dans le tableau 1.

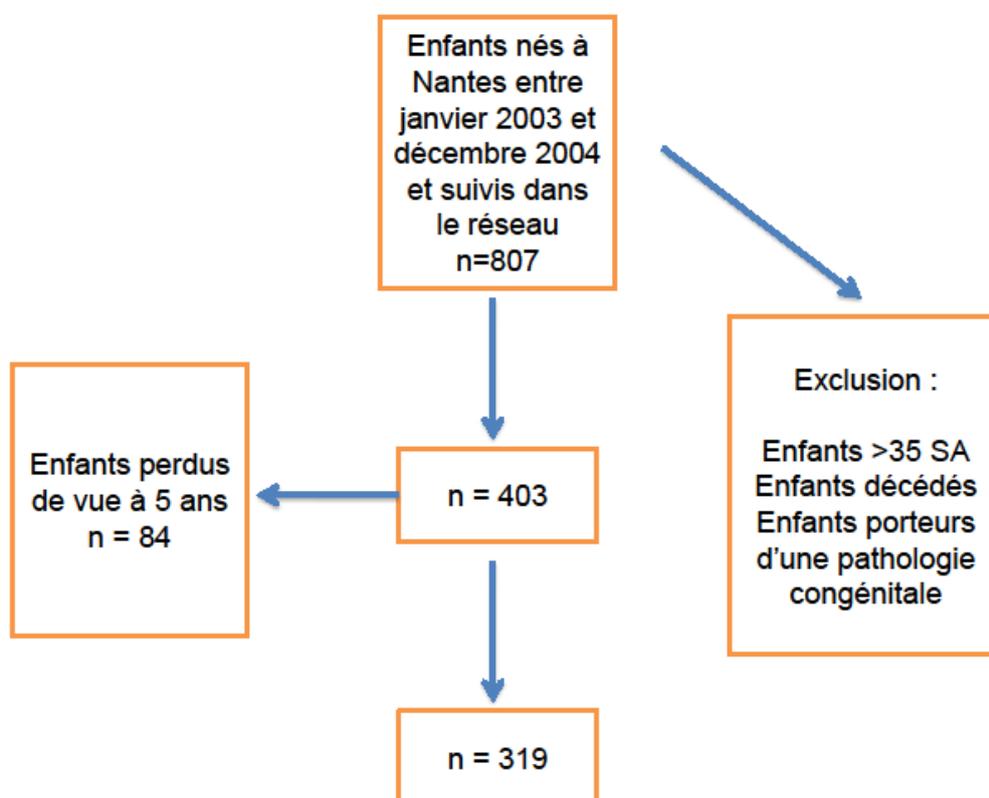


Tableau 1 : Descriptif de la population générale et par classe d'âge gestationnel.

	TOTALE	< 29 SA	29-32 SA	33-35 SA
Effectif	319	58 (18)	160 (50)	101 (32)
Sexe M/F	173/146	35/23	84/76	54/47
AG* en SA	30,95	26,98	30,65	33,71
Poids en grammes*	1528,59	955	1452,8	1978
RCIU	62 (19,5)	9 (15,5)	27 (17)	26(26)
Césarienne	220 (69)	43 (74)	112 (70)	65 (64,5)
Grossesse X	131 (41)	20 (34,5)	73 (45,5)	38 (37,5)
CTCD	212 (66,5)	42 (72,5)	102 (64)	68 (67,3)
ATB PP	64 (20)	12 (20,5)	28 (17,5)	24 (24)
MMH	161 (50,5)	56 (96,5)	91 (57)	14 (14)
Bronchodysplasie	45 (14)	35 (60,5)	9 (5,5)	1 (1)
VA >10j	42 (13)	34 (58,5)	7 (4,5)	1 (1)
Allaitement exclusif	101 (31,5)	28 (48)	45 (28)	28 (28)
ATCD Familliaux	115 (36)	27 (46,5)	59 (37)	29 (29)
Fratric	180 (56,5)	33 (57)	94 (59)	53 (52,5)
ATB	265 (83)	58 (100)	160 (90,5)	62 (61,5)
Nb Cures*	1,46	3,19	1,34	0,69
Durée cumulée* en jours	6,21	17,85	4,66	2,07

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages ; *= moyenne M:masculin
F féminin, SA: semaines d'aménorrhée, AG: age gestationnel RCIU: retard de croissance
intra utérin, grossesses X: grossesses multiples,CTCD: corticothérapie anténatale,
ATB PP: antibiothérapie per partum, MMH: maladie des membranes hyalines,
VA: ventilation artificielle, ATCD: antécédents, ATB: antibiotiques, Nb: nombre

Le tableau 2 présente la comparaison de la cohorte étudiée et des perdus de vue. On ne constate pas de différence significative des populations, hormis pour les RCIU dont la proportion est plus importante chez les perdus de vue (p=0,014) ainsi que pour le sexe (p=0,031)

Tableau 2 : Comparatif de la cohorte et des perdus de vue.

	COHORTE	PERDUS DE VUE	p=
Effectif	319	84	
Sexe M/F	173/146	36/48	0,031
AG en SA*	30,95	30,89	0,822
Poids en grammes*	1528,59	1445,73	0,172
RCIU	19,5%	31,7%	0,014
Césarienne	68,7%	61,7%	0,142
Grossesse X	41,0%	34,5%	0,167
CTCD	88,1%	91,5%	0,250
ATB PP	20,0%	26,8%	0,123
MMH	50,3%	43,2%	0,154
Bronchodysplasie	14,0%	14,8%	0,492
VA >10j	13,1%	11,1%	0,392
Fratricie	56,3%	64,2%	0,121
ATB	82,5%	84,0%	0,473
Nb Cures*	1,46	1,3	0,329
Durée cumulée* en jours	6,21	5,96	0,828

*= moyenne

F: féminin, M: masculin SA: semaines d'aménorrhée, AG: âge gestationnel
 RCIU: retard de croissance intra utérin, grossesses X: grossesses multiples
 CTCD: corticothérapie anténatale, ATB PP: antibiothérapie per partum,
 MMH: maladie des membranes hyalines, VA: ventilation artificielle,
 ATB: antibiotiques, Nb: nombre

5. Manifestations Allergiques

A 5 ans, 92 enfants (28,8%) de notre cohorte ont présenté des manifestations allergiques (asthme, eczéma, allergie alimentaire et médicamenteuse), ils étaient 86 (27%) à présentés des manifestations atopiques (asthme et/ou eczéma). Les prévalences des différentes manifestations sont équivalentes à celle de la population générale en dehors de l'asthme plus fréquent. [47, 48, 49]

Tableau 3 : manifestations allergiques

Manifestation	Effectif*	Pourcentage*
Asthme	57	17,9%
Eczéma	44	13,8%
A.Alimentaire	10	3,1%
A.Médicamenteuse	6	1,9%
Asthme du nourrisson	115	36,1%

6. Allergie et antibiothérapie néonatale du prématuré

L'effet de l'antibiothérapie néonatale sur la survenue de manifestations atopiques à 5 ans est présenté dans le tableau 4. L'exposition aux antibiotiques apparaît comme un facteur protecteur de la survenue d'une dermatite atopique OR=0,368 IC 95% p=0,031. De plus les enfants ayant reçu au moins deux cures voient leur risque de développer une DA encore diminué OR=0,229 IC 95% p=0,016 (Tableau 5) mettant ainsi en évidence un effet dose. Concernant l'asthme de l'enfant et du nourrisson on ne retrouve pas d'association significative.

Tableau 4 : Antibiothérapie néonatale et asthme, dermatite atopique, antécédents asthme du nourrisson à 5 ans

	Effectif		Univariée p=	OR	Mutivariée*	
	ATB- n=55	ATB+ n=264			IC	p=
Asthme	9(16,4)	47(17,8)	0,510	0,527	0,196-1,416	0,204
Dermatite atopique	12(21,8)	33(12,5)	0,060	0,368	0,148-0,913	0,031
ATCD Asthme du nourrisson	15(27,3)	100(37,9)	0,104	0,741	0,333-1,645	0,461

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages. ATB: antibiotiques, ATCD: antécédents

*après ajustement sur : age gestationnel, sexe, poids de naissance, retard de croissance

intra utérin, césarienne, grossesses multiples, antécédents familiaux d'allergie,

antibiothérapie per partum, absence de corticothérapie anténatale, fratrie

allaitement maternel exclusif, ventilation artificielle de plus de 10 jours,

tabagisme passif, maladie des membranes hyalines, bronchodysplasie

Tableau 5 : Antibiothérapie néonatale et dermatite atopique à 5 ans

	Effectif		Univariée p=	OR	Mutivariée*	
	Total	DA+			IC	p=
Pas d'antibiotiques	55	12(21,8)				
Antibiotiques	264	33(12,5)	0,06	0,368	0,148-0,913	0,031
1 seule cure	167	24(14,3)		0,369	0,150-0,911	0,031
2 cures ou plus	97	9(9,3)		0,229	0,070-0,757	0,016

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages DA: dermatite atopique

*après ajustement sur : age gestationnel, sexe, poids de naissance, retard de croissance

intra utérin, césarienne, grossesses multiples, antécédents familiaux d'allergie,

antibiothérapie per partum, absence de corticothérapie anténatale, fratrie

allaitement maternel exclusif, ventilation artificielle de plus de 10 jours,

tabagisme passif, maladie des membranes hyalines, bronchodysplasie

Parmi les autres variables étudiées seules l'âge gestationnel, le tabagisme passif l'existence d'une fratrie et la bronchodysplasie apparaissent comme des facteurs de risque de survenue d'un asthme à 5 ans. (Tableau 6) Concernant l'asthme du nourrisson on retrouve également une association avec le tabagisme passif mais aussi avec la ventilation artificielle de plus de 10 jours. Le retard de croissance intra utérin apparaît nettement comme un facteur protecteur d'asthme du nourrisson. L'âge gestationnel ainsi que la bronchodysplasie sont associés à la survenue d'un asthme du nourrisson en analyse univariée mais pas après régression logistique (Tableau 7). Enfin les antécédents familiaux d'atopie et les grossesses multiples apparaissent comme des facteurs de risque de survenue d'une dermatite atopique à 5 ans. Un âge gestationnel compris entre 29 et 32 semaines d'aménorrhée est également associé au risque de DA à 5 ans en analyse univariée mais cette tendance n'apparaît pas en analyse multivariée (Tableau 8).

Tableau 6 : Asthme à 5 ans et critères secondaires

	Univariée	Mutivariée*		
	p=	OR	IC	p=
RCIU	0,171	0,540	0,199-1,467	0,227
Age gestationnel				
33-35 SA		1		
29/32 SA		2,641	1,111-6,278	0,028
<29 SA	0,027	2,576	0,632-10,495	0,187
Sexe	0,224	0,811	0,421-1,562	0,531
Grossesse multiple	0,194	0,605	0,295-1,243	0,172
ATCD fam allergique	0,115	1,520	0,791-2,921	0,209
Césarienne	0,358	1,269	0,608-2,652	0,526
Allaitement exclusif	0,139	1,350	0,687-2,656	0,384
ATB Per-partum	0,204	0,722	0,334-1,559	0,407
Pas de CTCD anté-natale	0,505	1,606	0,585-4,408	0,358
Tabagisme passif	0,036	2,123	1,121-4,019	0,021
Fratrie	0,013	2,059	1,012-4,188	0,046
VA >10j	0,192	0,258	0,061-1,095	0,066
MMH	0,415	0,611	0,273-1,367	0,231
Bronchodysplasie	0,05	8,067	1,856-35,050	0,050

* après ajustement sur : antibiothérapie néonatale. RCIU: retard de croissance intra utérin, SA: semaines d'aménorrhée, ATCD fam: antécédents familiaux
 ATB per partum: antibiothérapie per partum, CTCD: corticothérapie,
 VA: ventilation artificielle, MMH: maladie des membranes hyalines.

Tableau 7 : Asthme du nourrisson et critères secondaires

	Univariée	Mutivariée*		
	p=	OR	IC	p=
RCIU	<0,001	0,266	0,118-0,599	0,001
Age gestationnel				
33-35 SA		1		
29/32 SA		1,108	0,578-2,122	0,758
<29 SA	0,003	1,521	0,535-4,329	0,432
Sexe	0,167	0,997	0,603-1,651	0,992
Grossesse multiple	0,432	0,764	0,439-1,330	0,341
ATCD fam allergique	0,163	1,406	0,827-2,391	0,209
Césarienne	0,113	0,831	0,477-1,449	0,514
Allaitement exclusif	0,219	0,876	0,507-1,513	0,634
ATB Per-partum	0,061	0,755	0,404-1,413	0,380
Pas de CTCD anté-natale	0,150	0,694	0,294-1,636	0,404
Tabagisme passif	0,043	1,971	1,181-3,287	0,009
Fratrie	0,410	0,997	0,588-1,693	0,992
VA >10j	0,001	3,228	1,001-10,407	0,050
MMH	0,024	1,129	0,598-2,133	0,707
Bronchodysplasie	0,003	0,935	0,302-2,890	0,906

* après ajustement sur : antibiothérapie néonatale. RCIU: retard de croissance intra utérin, SA: semaines d'aménorrhée, ATCD fam: antécédents familiaux
 ATB per partum: antibiothérapie per partum, CTCD: corticothérapie,
 VA: ventilation artificielle, MMH: maladie des membranes hyalines.

Tableau 8 : Dermatite atopique à 5 ans et critères secondaires

	Univariée	OR	Mutivariée*	p=
	p=		IC	
RCIU	0,319	0,757	0,268-2,137	0,599
Age gestationnel				
33-35 SA		1		
29/32 SA	0,037	1,782	0,666-4,770	0,250
<29 SA		0,344	0,053-2,227	0,263
Sexe	0,257	0,745	0,366-1,518	0,418
Grossesse multiple	0,011	2,527	1,145-5,579	0,022
ATCD fam allergique	0,001	4,593	2,103-10,029	<0,001
Césarienne	0,198	0,543	0,247-1,194	0,129
Allaitement exclusif	0,281	0,701	0,309-1,592	0,396
ATB Per-partum	0,142	2,350	0,782-7,068	0,128
Pas de CTCD anté-natale	0,182	0,356	0,740-1,716	0,198
Tabagisme passif	0,304	0,969	0,464-2,024	0,934
Fratrie	0,352	0,674	0,310-1,464	0,319
VA >10j	0,122	0,220	0,032-1,522	0,125
MMH	0,391	1,506	0,611-3,712	0,374
Bronchodysplasie	0,364	5,951	0,909-38,961	0,063

* après regression logistique sur antibiothérapie néonatale. RCIU: retard de croissance intra utérin, SA: semaines d'aménorrhée, ATCD fam: antécédents familiaux
 ATB per partum: antibiothérapie per partum, CTCD: corticothérapie,
 VA: ventilation artificielle, MMH: maladie des membranes hyalines.

DISCUSSION

L'antibiothérapie néonatale chez l'enfant prématuré protège du risque de DA à 5 ans chez l'enfant prématuré, les antécédents familiaux de maladies atopiques ainsi que les grossesses multiples sont des facteurs de risque. L'usage des antibiotiques en période néonatale n'influence pas la survenue d'un asthme à 5 ans contrairement à l'âge gestationnel, la bronchodysplasie, l'existence d'une fratrie et le tabagisme passif qui majorent le risque.

Dans cette étude nous ne mettons pas en évidence d'association entre l'utilisation d'antibiotiques en période néonatale chez l'enfant prématuré et la survenue d'un asthme à 5 ans, remettant ainsi en cause la théorie hygiéniste. Ces résultats sont concordants avec ceux de plusieurs autres études. Cullinan P [31] en 2004 dans une étude rétrospective de 746 patients ne retrouvent pas de lien entre exposition précoce aux antibiotiques et asthme [OR=1,08 IC 95% 1,03-1,13]. En 2008 Kusel M.M.H [29], dans une étude prospective d'une cohorte de 198 nouveaux nés suivis pendant 5 ans, constate également l'absence d'effet des antibiotiques sur la survenue d'un asthme dans l'enfance. C'est aussi le cas de Celedon J.C. [30] qui en 2002 a étudié l'association entre antibiothérapie précoce et asthme dans une cohorte de 448 enfants suivis de la naissance à l'âge de 5 ans [OR=1 IC 95% 0,5-2,2]. De nombreuses autres études ont pourtant des résultats contradictoires [16-28]. Une méta analyse publiée dans Chest en 2006 [27] regroupant les résultats de 8 études conclut que l'exposition à au moins une cure d'antibiotiques dans la première année de vie est un facteur de risque de développer de l'asthme dans l'enfance. Kozyrskyj AL. en 2007 [25] met également en évidence une association entre antibiotiques utilisés dans la première année de vie et asthme à 7 ans. [OR= 1,86 IC 95% 1,02-3,37]. Cependant la plupart de ces études discutent un problème de « reverse causation », la distinction entre asthme et infections respiratoires dans l'enfance étant souvent difficile, les enfants asthmatiques pourraient recevoir plus d'antibiotiques que les autres. Dans notre étude nous nous sommes affranchi de ce biais puisqu'il s'agit de l'antibiothérapie néonatale indépendante des manifestations respiratoires de la petite enfance. D'autre part l'hypothèse émise

par ces auteurs étant que l'utilisation des antibiotiques favorise l'apparition d'un asthme en orientant la balance Th1/Th2 vers le développement de manifestations allergiques, on peut s'étonner qu'aucune étude n'ai pu mettre en évidence de lien entre exposition aux antibiotiques et d'autres conditions atopiques. En effet les seules études qui se sont intéressées au lien entre antibiotiques et asthme mais aussi eczéma ou rhinite allergique ou qui ont réalisé des tests cutanés et des dosages d'IgE, sont celles qui ont conclu à l'absence d'association [29, 30, 31]. Certaines publications retrouvent même des résultats discordants. C'est le cas de Kummeling I [24] en 2007 qui dans une étude prospective de 2764 enfants met en évidence une association entre exposition aux antibiotiques dans les 6 premiers mois de vie et la survenue d'un asthme à 2 ans [OR=2,65 IC 95% 1,95-3,60] mais pas avec la survenue d'un eczéma [OR=0,94 IC 95% 0,75-1,18] ni d'une sensibilisation allergique [OR=1,32 IC 95% 0,86-2,02]. On peut par ailleurs relever que dans cette étude, comme dans de nombreuses autres [17, 26, 28], les auteurs ont recueilli les données concernant l'asthme à deux ans. Il s'agit donc alors d'asthme du nourrisson qui, on le sait, est un asthme viro-induit qui dans la plupart des cas ne persistera pas dans l'enfance et n'est pas d'origine allergique. Tous ces arguments nous permettent donc de penser que le lien entre antibiothérapie précoce et asthme dans l'enfance est probablement biaisé par un problème de reverse causation.

Dans notre étude nous avons par contre mis en évidence une association entre le faible âge gestationnel et la survenue d'un asthme à 5 ans. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature sur le sujet qui est riche [34-41]. Une méta analyse [34] publiée en 2006 regroupant les résultats de 19 études conclut que la prématurité est un facteur de risque de développer un asthme dans l'enfance. Cependant aucune de ces études n'a mis en évidence de lien entre prématurité et atopie. En effet les seules publications concernant l'association entre un faible âge gestationnel et la survenue ultérieure d'un asthme mais aussi d'un eczéma d'une rhinite ou d'une sensibilisation allergique retrouvent des résultats discordants [37, 38, 39, 40]. La prématurité favorise la survenue de l'asthme mais pas de l'atopie. C'est le cas par exemple de Bernsen R.M.D. [37] en 2005 qui dans une étude rétrospective de 1961 enfants retrouve une association entre prématurité et asthme [OR=2,03 IC 95%1,03-4,01] mais

pas avec l'eczéma à 6 ans. Une autre étude [40] rétrospective de 690 patients nés prématurément met en évidence la prématurité comme facteur de risque d'asthme avec 13% d'asthmatique contre 5% dans le groupe contrôle $p < 0,001$ mais également comme protecteur de la survenue d'un eczéma [10%/42% $p < 0,001$] et d'une rhinite allergique [8%/20% $p < 0,001$]. Ces résultats sont en accord avec une autre étude publiée en 2001 par Siltanen M [45] chez 137 enfants dont 72 prématurés âgés de 10 ans qui retrouve un effet protecteur de la prématurité sur l'atopie, la sensibilisation cutanée et le taux d'IgE. Certains auteurs avaient émis l'hypothèse d'un lien génétique entre asthme et naissance prématurée, d'autres avaient supposé que l'immaturité immunologique et anatomique des poumons du prématuré le rendait plus susceptible de développer des allergies respiratoires. Mais l'ensemble de ces éléments nous permet plutôt de penser que l'asthme de l'ancien prématuré n'est pas d'origine allergique et surtout qu'il est très difficile voire impossible de le dissocier des séquelles respiratoires liées à la prématurité. Et ce d'autant que, dans notre étude, ce sont les grands prématurés qui sont concernés et que la bronchodysplasie apparaît comme un facteur de risque d'asthme contrairement aux antécédents familiaux d'atopie.

Cette étude montre que l'administration d'antibiotiques en période néonatale chez l'enfant prématuré est un facteur protecteur de survenue d'une DA à 5 ans. En effet recevoir des antibiotiques diminue de deux tiers le risque de survenue de DA. De plus la validité du rapport causal entre l'administration des antibiotiques et le risque de DA à 5 ans est renforcée par la mise en évidence d'un effet dose chez les enfants ayant reçu au moins deux cures d'antibiotiques. Ces résultats sont en contradiction avec de nombreuses études [16-28] en faveur de la théorie hygiéniste selon laquelle la diminution de l'exposition aux infections notamment par l'usage des antibiotiques favoriserait l'orientation TH2 du système immunitaire et le développement des maladies allergiques. Parmi celles-ci, une étude publiée en 2002 par McKeever TM [18] concernant une cohorte de 29238 patients suivis pendant 2,9 ans mettait en évidence une association entre l'administration de 3 cures d'antibiotiques ou plus dans la première année et le développement d'une DA [OR=1,54 IC 95% 1,39-1,70]. De même dans l'étude prospective de Wickens K [17] en 2008 portant 1011 enfants l'administration

d'antibiotiques avant 15 mois était un facteur de risque de DA à 4 ans [OR=1,83 IC 95% 1,10-3,05]. Pourtant certaines études avaient déjà remis en question ces résultats. Celedon [30] en 2001 ne retrouvait pas d'association entre l'utilisation d'antibiotiques la première année de vie et la survenue d'une DA à 5 ans chez 448 enfants suivis prospectivement. Une autre étude publiée en 2001 par Kusel MMH [29] concernant 198 enfants suivis pendant 5 ans retrouvait les mêmes résultats. Ces derniers pointent du doigt de nombreux facteurs confondants ; les enfants recevant le plus d'antibiotiques sont en effet ceux qui consultent le plus et sont donc plus susceptibles d'avoir un diagnostic de DA. Ceux qui au contraire reçoivent moins d'antibiotiques pourraient également bénéficier d'autres facteurs associés à un style de vie plus naturel « anthroposophic lifestyle » notamment d'ordre alimentaire. De plus le nombre de cures d'antibiotiques reçu est souvent défini par les prescriptions médicales sans vérification de l'observance et le diagnostic de DA repose sur le simple interrogatoire. Dans notre étude nous nous sommes affranchis de ces biais puisqu'elle concerne uniquement l'antibiothérapie néonatale.

Dans notre étude l'âge gestationnel n'est pas associé de manière indépendante au risque de survenue d'une DA à 5 ans. L'un des principaux facteurs connu comme impliqué dans l'apparition de la DA est l'altération de la barrière cutanée favorisant la pénétration des allergènes de l'environnement [50]. Parce que l'enfant prématuré possède une barrière immature et altérée jusqu'à 35 semaines d'aménorrhée [51], plusieurs auteurs ont supposé que la prématurité était un facteur de risque de DA, mais les études publiées sur le sujet n'ont pourtant pas confirmé cette hypothèse [42, 44, 45]. Kvenshagen [42] en 2008 dans une étude prospective de 609 enfants, dont 193 prématurés, suivis pendant deux ans, retrouvait une prévalence identique de la DA dans les deux populations (17,9% chez les enfants à terme contre 19,9% chez les prématurés). En 1988 David et Ewing [44], dans une étude rétrospective de 443 enfants atteints de DA, mettaient même en évidence un effet protecteur de la prématurité puisque 428 enfants soit 97% étaient nés à terme contre 15 [3%] prématurés. Plus récemment M Siltanen [45] dans une étude rétrospective de 137 enfants âgés de 10 ans confirme l'effet protecteur du faible âge gestationnel sur l'ensemble des maladies atopiques [$p=0,03$ OR=0,41 IC 95% 0,18-0,93]. Les résultats

concernant la DA en particulier indiquent une tendance dans le même sens mais la différence n'était pas significative : 35,4% contre 22,2% $p=0,088$. Différentes hypothèses ont été émises par ces auteurs pour expliquer cet effet protecteur. Pour certains l'immaturation du système immunitaire et en particulier l'absence de production d'IgE avant 36 semaines d'aménorrhée [44] ainsi que la diminution de l'exposition aux anticorps anti idiotypiques maternels pourrait être en cause. Un autre facteur potentiellement impliqué serait le retard à l'exposition aux allergènes et aux polluants de l'environnement [45]. Plusieurs auteurs envisagent que l'immaturation digestive, permettant une absorption de protéines antigéniquement intactes 100 fois plus importante avant 33 semaines d'aménorrhée que chez les nouveau nés à terme, seraient à l'origine du développement de la tolérance [43, 44, 45]. On peut ainsi émettre l'hypothèse que l'immaturation de la barrière cutanée, tout comme celle de la barrière digestive, permet une exposition antigénique intense qui serait source de tolérance.

Un autre facteur important dans la physiopathologie de la DA est le Staphylocoque doré. On sait que celui-ci colonise la peau atopique et que ce portage intervient dans l'entretien et l'aggravation de la DA probablement par l'intermédiaire d'exotoxines qui joueraient un rôle superantigénique et stimuleraient les cellules présentatrices d'antigènes et/ou directement les lymphocytes T. De plus il a été prouvé qu'il existe une corrélation entre la densité cutanée en Staphylocoque doré et la sévérité de la dermatite atopique [52, 53]. Ainsi la lutte contre ce portage fait partie des objectifs du traitement de la DA. Or la peau du prématuré, en plus de l'immaturation de la fonction barrière, présente certaines particularités en termes de colonisation bactérienne. Keyworth, Millar et Holland [54] en 1992 ont étudié de manière prospective la mise en place et l'évolution de la flore cutanée de 9 enfants prématurés dans les premières semaines de vie. Les résultats de cette étude ont permis de confirmer l'extrême prédominance des Staphylocoques à coagulase négatives isolés dans 92% des échantillons. Parmi eux le Staphylocoque epidermidis était le plus représenté, 82% des cas, sans surprise puisqu'on le sait impliqué dans la majorité des bactériémies sur cathéter chez le nouveau né prématuré. Cette colonisation débute dès les premières heures de vie et progresse rapidement durant les premières semaines mais sa densité reste faible, en comparaison d'un enfant ou

d'un adulte sain, comme si la peau du prématuré n'était capable de soutenir qu'un faible taux de Staphylocoque à coagulase négative et n'avait pas les qualités morphologiques et nutritionnelles pour accueillir d'autres micro organismes. Keyworth et Millar se sont également intéressés à la sensibilité de ces germes aux antibiotiques. A la fin de la première semaine de vie tous les enfants étaient colonisés par des Staphylocoques à coagulases négatives résistants à un ou plusieurs antibiotiques et leur proportion ne cesse d'augmenter avec le temps. On pourrait donc émettre l'hypothèse que l'enfant prématuré, protégé de la colonisation cutanée à Staphylocoque doré par une importante population de Staphylocoque epidermidis, serait moins à risque de développer une DA. L'utilisation des antibiotiques, en favorisant le développement de résistances, pourrait participer à la pérennisation des particularités de la flore cutanée dans le temps de la même manière qu'elle perturbe durablement la flore digestive [11] et ainsi limiter l'apparition d'une DA. D'autres études seront bien sûr nécessaires à la confirmation de cette hypothèse.

Cette étude montre également que les antécédents familiaux d'atopie ainsi que les grossesses multiples sont associées à un risque accru de développer une DA à 5 ans. Les antécédents familiaux d'atopie sont reconnus comme étant un facteur de risque indépendant, l'atopie ayant un caractère héréditaire, proportionnel au nombre de parents atteints. Le lien avec les grossesses multiples est plus difficile à établir. Une étude [55] publiée en 2001, d'une cohorte de 29 238 enfants retrouvait un effet protecteur des grossesses multiples sur la survenue d'une DA [OR=0,74 IC 95% 0,65-0,85] pour des jumeaux et [OR=0,43 IC 95% 0,20-0,89] pour les triplets. Ces résultats étaient attribués, au même titre que la taille de la fratrie, à une plus importante exposition aux infections. Une autre étude [41] prospective de 177 enfants nés prématurément suivis pendant 18 mois mettait en évidence une forte association entre naissance multiples et DA avec cette fois ci un effet délétère : 30% des enfants issus de grossesses multiples contre 17% des singletons développaient une DA $p < 0,005$. Aucune hypothèse physiopathologique n'a été formulée pour expliquer cette tendance mais il en ressort que les facteurs étiologiques de la DA chez le prématuré sont différents de ceux proposés pour les enfants à terme.

L'autre aspect très informatif de cette étude est le taux d'exposition des prématurés aux antibiotiques. En effet 83% des enfants nés avant 35 semaines d'aménorrhée ont reçu des antibiotiques en période néonatale, dont 100% des moins de 29 semaines d'aménorrhée et encore 62% des 33-35 semaines d'aménorrhée. Cette pratique très largement répandue repose sur la très grande susceptibilité des prématurés aux infections et leurs conséquences en termes de mortalité et de morbidité [32] d'une part et d'autre part sur l'absence de spécificité des symptômes exprimés et d'outil diagnostique fiable. Toute manifestation clinique est donc considérée comme suspecte d'infection et une antibiothérapie large spectre est instaurée jusqu'aux résultats des prélèvements bactériologiques. Cette utilisation massive des antibiotiques expose à différents problèmes. En plus des risques évidents liés à la toxicité de ces drogues notamment sur la fonction rénale ou sur l'audition, l'émergence de souches résistantes et les problèmes thérapeutiques qui en découlent font l'objet de nombreuses publications. De plus, si leurs conséquences restent à déterminer précisément, les modifications de la flore digestive liées en partie à l'utilisation des antibiotiques sont réelles [33]. On sait que la colonisation bactérienne participe à la mise en place du système immunitaire, joue un rôle sur l'angiogénèse et la motricité digestive [56] et sert également de barrière permettant de limiter la colonisation par des bactéries pathogènes [57]. De plus l'interaction entre les bactéries commensales et les cellules intestinales permet de moduler l'expression de gènes cibles dans l'épithélium intestinal. La perturbation de ces échanges pourrait intervenir dans le développement de pathologies inflammatoires voire cancéreuses [57]. L'effet sur le long terme des manipulations du microbiome intestinal, en particulier en période néonatale, reste encore incertain mais il pourrait participer à l'émergence des pathologies auto immunes et de certaines pathologies gastro-intestinales [57]. Il paraît donc indispensable de mener une réflexion sur l'usage des antibiotiques en période néonatale et de valider des outils diagnostiques fiables des infections néonatales afin d'en limiter l'utilisation.

CONCLUSION

Nous montrons ici un effet protecteur de l'antibiothérapie néonatale sur la survenue d'une DA à 5 ans chez l'enfant prématuré. Nous mettons également en évidence l'absence d'association entre l'usage des antibiotiques et la survenue d'un asthme à 5 ans chez ces mêmes enfants. Malgré les limites de cette étude, le caractère rétrospectif du recueil des données et le nombre important de perdus de vue, il s'agit à notre connaissance de la première étude sur le sujet. Si ces résultats ne doivent en aucun cas inciter à étendre d'avantage l'usage des antibiotiques, déjà très important dans les services de néonatalogie, ils remettent en cause la théorie hygiéniste et font suspecter un possible rôle clé de la colonisation cutanée néonatale dans le développement de la DA.

BIBLIOGRAPHIE

1 Maziak W, Behrens T, Braski TM, et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Result from ISAAC phase I and phase II surveys in Munster, Germany. *Allergy* 2003; 58: 572-579.

2 Maggi E. The TH1/TH2 paradigm in allergy. *Immunotechnology* 1998; 4: 233-44.

3 Mamessier E, Botturi K, Vervloet D, Magnan A. T regulatory lymphocytes, atopy and asthma: a new concept in three dimensions. *Rev Mal Respir* 2005; 22 : 305-11.

4 The International Study of Asthma and Allergies in Childhood [ISAAC] Steering Committee. Worldwide variations in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISSAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.

5 Gehring U, Bolte G, Borte M et al, for the LISA Study Group. Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:847–54.

6 Phipatanakul W, Celedón JC, Raby BA et al. Endotoxin exposure and eczema in the first year of life. *Pediatrics* 2004; 114:13–18

7 McCune A, Lane A, Murray L et al. Reduced risk of atopic disorders in adults with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:637–40.

8 Huang SL, Tsai PF, Yeh YF. Negative association of *Enterobius* infestation with asthma and rhinitis in primary school children in Taipei. *Clin Exp Allergy*: 2002; 32:1029–32.

9 Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002; 296:490-4.

10 Cooper PJ, Chico ME, Bland M et al. Allergic symptoms, atopy and geohelminth infections in a rural area of Ecuador. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:313-17.

11 Noverr MC, Huffnagl GB. The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1511-20.

12 Kirjavainen PV, Arvola T, Salminen SJ. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut* 2002 51: 51-5.

13 Björkstén B, Sepp E, Julge K et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 516-20.

14 Penders J, Thijs C, Vink C et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006 118:511-21.

15 Levy J. The effects of antibiotic use on gastrointestinal function. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 Suppl : S8-10.

16 Wickens K, Pearce N, Crane J et al. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 :766-71.

17 Wickens K, Ingham T, Epton M et al. The association of early life exposure to antibiotics and the development of asthma and atopy in a birth cohorte: confounding or causality? *Clin Exp Allergy* 2008; 38[8]:1318-24.

18 McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a British cohort study using the West Midlands general practice database. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:827–32.

19 McKeever TM, Lewis SA, Smith C et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands general practice research database. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:43–50.

20 Droste JHJ, Wierenga MH, Weyler JJ et al. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease?. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1547–53.

21 Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998; 53:927–32.

22 Cohet C, Cheng S, MacDonald C et al. Infections, medication use, and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in childhood. *J Epidemiol Community Health* 2004;58: 852-7.

23 Illi S, von Mutius E, Lau S et al. Early infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study.

BMJ 2001; 322:390–5.

24 Kummeling I, Stelma FF, Dagnelie PC 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: e225-31.

25 Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest* 2007; 131: 1753-9.

26 Alm B, Erdes L, Mollborg P et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics* 2008; 121: 697-702.

27 Marra F, Lynd L, Coombes M et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2006;129: 610-8.

28 Marra F, Carlo A. Marra, Richardson K et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics* 2009; 123;1003-1010.

29 Kusel MMH, de Klerk N, Holt PG, et al. Antibiotic use in the first year of life and risk of atopic disease in early childhood. *Clin Exp Allergy* 2008 ; 38 [12]: 1921- 8

30 Juan C Celedón, Litonjua AA, Ryan L et al. Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years,” *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 72-5.

31 Cullinan P, Harris J, Mills P. Early prescriptions of antibiotics and the risk of allergic disease in adults: a cohort study. *Thorax* 2004; 59: 11-5.

32 Mussi-Pinhata MM, Rego MAC. Immunological peculiarities of extremely preterm infants: a challenge for the prevention of nosocomial sepsis. *J Pediatr* 2005; 81:S59-68.

33 Westerbeek EAM, Van den Berg A, Lafeber H Net al. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 361-8.

34 Jaakkola JJK, Ahmed P, Leromnimon A et al. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 823-30.

35 Metsälä J, Kilkkinen A, Kaila M et al. Perinatal factors and the risk of asthma in childhood--a population-based register study in Finland. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 170-8.

36 Gessner BD, Chimonas MAR. Asthma is associated with preterm birth but not with small for gestational age status among a population-based cohort of Medicaid-enrolled children <10 years of age. *Thorax* 2007; 62: 231-6.

37 Bernsen RMD, De Jongste JC, Koes BW. Perinatal characteristics and obstetric complications as risk factor for asthma allergy and eczema at the age of 6 years. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1135-1140

38 Kumar R, Yu Y, Story R E. Prematurity, chorioamnionitis, and the development of recurrent wheezing: a prospective birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 878-84

39 Raby B.A., Celedon J.C., Litonjua A.A. Low normal gestational age as predictor of asthma at 6 year of age. *Pediatrics* 2004; 114; e327-e332.

40 Vrijlandt JLE, Gerritsen J, Boezn H M et al. Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm. *Respir Res* 2005, 6:117

41 Lucas A, Brooke OG, Cole TJ, et al. Food and drug reactions, wheezing and eczema in preterm infants. *Arch Dis Child* 1990 65: 411-415.

42 Kvenshagen B, Jacobsen M, Halvorsen R. Atopic dermatitis in premature and term children. *Arch Dis Child* 2008

43 Liem JJ, Kozyrskyj AL, Huq SI et al. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1203-9.

44 David TJ, Ewing CI. Atopic eczema and preterm birth. *Arch Dis Child* 1988; 63: 435-6.

45 Siltanen M, Kajosaari M, Pohjavuori M et al. Prematurity at birth reduces the long-term risk of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 229-34.

46 Tabachnik E, Levinson H. Postgraduate course presentation. Infantile bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 339-347.

47 Raheerisson C, Tunon de Lara JM, Taytard A et al. Prévalence de l'asthme chez l'enfant. *Rev Mal Resp* 1997;14 : 33-39.

48 Dutau G. Les allergies alimentaires chez l'enfant. *Concours Med* 2000 ; 122: 669-675.

49 Schultz Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 760-764.

50 Van Den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b2433

51 Fluhr JW, Darlenski R, Taieb A et al. Functional skin adaptation in infancy – almost complete but not fully competent. *Exp Dermatol* 2010; 19: 483–492.

52 Strange P, Skov L, Lisby S et al. Staphylococcal enterotoxine B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch dermatol*, 1996,132:27-33.

53 Taskapan MO, Kumar P. Role of superantigens in atopic dermatitis: from colonization to inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000, 84: 3-10.

54 Keyworth N, Millar MR, Holland KT. Development of cutaneous microflora in premature neonates. *Arch Dis Child* 1992; 67: 797-801

55 McKeever TM, Lewis SA, Smith C et al. Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice research database. *Thorax* 2001 56: 758-762.

56 Neu J. Perinatal and neonatal manipulation of the intestinal microbiome: a note of caution. *Nutrition Reviews* 2007; 65: 282-285

57 Goulet O. La flore intestinale : un monde vivant à préserver. *Archives de pédiatrie* 2009 ; 16 HS 1 : 1-14.

NOM : GARROT

PRENOM : Emilie

TITRE DE THESE : **Effet de l'antibiothérapie néonatale sur la survenue de maladies atopiques à 5 ans chez l'enfant prématuré.**

RESUME

L'exposition aux antibiotiques en période néonatale est un facteur protecteur de DA à 5 ans chez l'enfant prématuré OR=0,368 [IC 95% 0,148-0,913 ; p=0,031] avec un effet dose puisque recevoir au moins deux cures diminue le risque OR=0,229 [IC 95% 0,07-0,757; p=0,016]. Il n'y a pas d'effet de l'antibiothérapie néonatale sur la survenue d'un asthme à 5 ans chez le prématuré.

Ces résultats remettent en cause la théorie hygiéniste. L'effet protecteur des antibiotiques pourrait s'expliquer par une action sur la flore bactérienne cutanée du prématuré en diminuant l'inoculum à staphylocoque doré qui joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la DA.

MOTS-CLES : Antibiothérapie, prématurité, allergie, dermatite atopique, asthme