

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N°

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de pédiatrie)

par

Hélène COLAS

Née le 28/08/1981 aux Sables d'Olonne

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2009

**EFFETS DE L'ANTIBIOTHERAPIE NEONATALE SUR
LA SURVENUE D'UNE ALLERGIE CHEZ L'ENFANT
PREMATURE**

Président : Monsieur le Professeur Rozé

Directeur de thèse : Madame le Docteur Gras

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	4
DEFINITION IMMUNITE ET IMMUNOLOGIE	6
DEFINITIONS	6
DIVERSITE DES REACTIONS IMMUNITAIRES	7
<i>Deux types d'immunité : l'immunité naturelle et l'immunité adaptative.....</i>	<i>7</i>
<i>Immunité humorale</i>	<i>7</i>
<i>L'immunité à médiation cellulaire.....</i>	<i>8</i>
LA PRESENTATION DE L'ANTIGENE.....	9
<i>Présentation de l'antigène par les molécules de classe I</i>	<i>9</i>
<i>Présentation de l'antigène par les molécules de classe II.....</i>	<i>10</i>
<i>Nécessité de molécules de co-stimulation.....</i>	<i>10</i>
CLASSIFICATION DE GELL ET COOMBS.....	11
<i>L'hypersensibilité de type I (immédiate ou anaphylaxie):</i>	<i>12</i>
<i>L'hypersensibilité de type II (cytotoxicité dépendante des anticorps):</i>	<i>12</i>
<i>L'hypersensibilité de type III (dépendante des complexes immuns):</i>	<i>12</i>
<i>L'hypersensibilité de type IV (retardée);.....</i>	<i>13</i>
QU'EST-CE QUE L'ALLERGIE ET POURQUOI DEVIENT ON	
ALLERGIQUE ?	14
L'ALLERGIE	14
POURQUOI DEVIENT-ON ALLERGIQUE ?.....	15
LE DEVELOPPEMENT DU SYSTEME IMMUNITAIRE	17
LES FACTEURS ORIENTANT VERS L'ATOPIE.....	19
LA FLORE INTESTINALE	22
LA FLORE NORMALE.....	22
COLONISATION BACTERIENNE ET MISE EN PLACE DU SYSTEME IMMUNITAIRE	
INTESTINAL.....	22
MODIFICATION DE LA FLORE INTESTINALE.....	23
L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES ET L'AUGMENTATION DES	
ALLERGIES.....	26
Prématurité et allergie	28

ASTHME ET PREMATURITE	28
ECZEMA ET PREMATURITE.....	28
ALLERGIE ALIMENTAIRE ET PREMATURITE.....	29
CONCLUSION.....	29
ETUDE : Utilisation d’antibiotiques en période néonatale et allergie chez le	
prématuré.....	30
OBJECTIFS :	30
MATERIELS ET METHODES :	30
<i>Critère de Jugement</i>	30
<i>Caractéristiques à recueillir</i>	31
<i>Statistiques</i>	33
RESULTATS	34
<i>Description de la population</i>	34
<i>Analyse univariée et multivariée</i>	37
DISCUSSION	39
CONCLUSION.....	42
BIBLIOGRAPHIE.....	43
ANNEXES.....	48

INTRODUCTION

De nombreuses études retrouvent un risque accru de développer de l'asthme ou équivalent d'asthme (épisodes de respiration sifflante récurrents) chez les enfants nés à terme qui ont reçus des antibiotiques en période néonatale.

Une étude publiée dans PEDIATRICS s'intéressant à une population d'enfants nés à terme (The KOALA Birth Cohort Study) cherche une relation entre l'exposition précoce à des antibiotiques et l'apparition dans les deux premières années de vie d'eczéma, de respiration sifflante et de sensibilisation allergique.(1) Elle montre une relation entre l'utilisation d'antibiotiques et l'apparition de respiration sifflante à 2 ans de vie (au moins 4 épisodes de respiration sifflante dans les deux premières années). Cette relation n'est pas retrouvée pour l'apparition d'eczéma ou de sensibilisation allergique (augmentation des IgE spécifiques).

Chez l'enfant prématuré , il n'existe pas d'étude montrant une augmentation des allergies avec l'utilisation des antibiotiques en période néonatale. Par contre, on trouve un lien entre la prématurité et le risque de développer à distance de l'asthme, de l'eczéma ou une sensibilisation aux allergènes. Ce risque est plus important pour l'asthme. On peut donc se poser la question des mécanismes responsables de cette susceptibilité.

Un des mécanismes envisagé est la modification de la flore intestinale. En effet, chez le prématuré il existe différents mécanismes susceptibles de modifier la flore (les antibiotiques, le mode de naissance, l'exposition précoce aux germes dans les unités de néonatalogie ...). L'utilisation d'antibiotiques est fréquente chez le prématuré. Il existe de nombreux facteurs influençant le développement d'infection et donc l'utilisation d'antibiotiques chez le prématuré.

L'utilisation des antibiotiques est donc presque systématique chez les prématurés. Est-ce qu'elle fait partie d'un des mécanismes qui entraînent une susceptibilité allergique ?

Nous reverrons donc les grandes bases immunologiques, les raisons de développement de l'allergie, la composition de la flore intestinale et une revue de la

littérature sur les questions concernant l'utilisation d'antibiotiques et l'allergie, puis l'allergie et le prématuré.

Enfin, notre étude recherche donc s'il existe une relation entre l'utilisation d'antibiotiques chez le prématuré et le risque de développer une allergie durant la petite enfance .

DEFINITION IMMUNITE ET IMMUNOLOGIE

Définitions

L'**immunologie** est la science de l'immunité.

Immunité : c'est l'ensemble des réactions tendant à éliminer une substance étrangère. Par extension c'est l'ensemble des facteurs humoraux et cellulaires, spécifiques ou non de la substance introduite, qui protègent l'organisme contre les agressions infectieuses et parasitaires et les proliférations malignes.

Les réactions immunitaires n'ont pas toujours un rôle favorable puisqu'elles peuvent entraîner des réactions d'hypersensibilité, par exemple sous la forme d'une anaphylaxie ou d'une maladie auto-immune quand un dérèglement du système immunitaire l'amène à réagir contre les propres tissus de l'organisme.

Le système immunitaire peut être perçu comme un réseau d'opérateurs, traitant des informations et possédant une branche afférente de reconnaissance de l'antigène, et une branche efférente, effectrice, d'élimination de l'antigène.

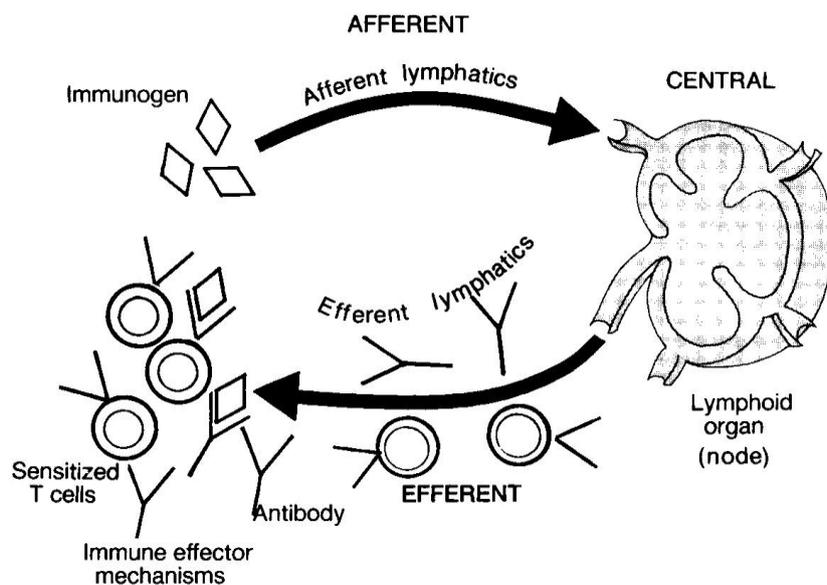


Figure 1 : Fonctionnement du système immunitaire

Les **antigènes** : ce sont les substances capables de provoquer une réaction immunitaire, puis de réagir spécifiquement avec le produit de cette réaction : anticorps ou lymphocytes sensibilisés.

Les **anticorps** : ce sont les substances dont la production est provoquée par l'administration d'antigène et qui sont capable de se lier spécifiquement à lui. Ce sont des globulines plasmatiques (Immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgE, IgD).

L'anticorps se lie à l'antigène qui lui correspond en formant un **complexe immun**, défini comme un complexe macromoléculaire d'antigène et d'anticorps unis de façon spécifique.

Diversité des réactions immunitaires

Deux types d'immunité : l'immunité naturelle et l'immunité adaptative

L'immunité naturelle ou naïve ou innée est mise en jeu immédiatement. Les effecteurs sont présents avant tout contact avec l'antigène. C'est une distinction globale du non soi. Elle met en jeu l'immunité humorale et cellulaire. Elle est non spécifique et non adaptative et aboutit à l'inflammation.

L'immunité adaptative ou spécifique met un délai avant d'agir. Elle nécessite un contact antérieur avec l'antigène. Elle met en jeu l'immunité humorale et cellulaire. Elle produit des cellules mémoires.

Immunité humorale

Elle est assurée par des molécules circulantes spécifiques des antigènes, les anticorps, qui sont produites par une des deux grandes famille des cellules lymphoïdes, les cellules B. Cette immunité est transmissible passivement par le sérum.

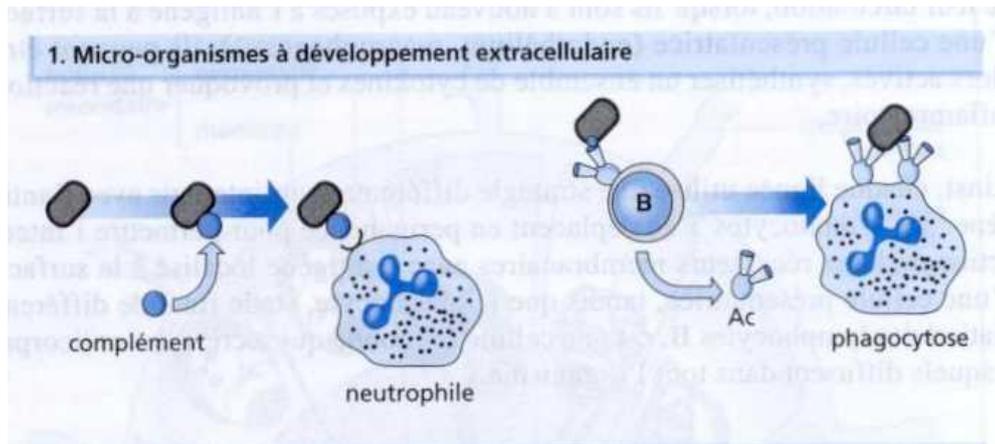


Figure 2 : L'immunité humorale

L'immunité à médiation cellulaire

Elle est assurée par les cellules spécifiquement sensibilisées, appartenant à l'autre famille des cellules lymphoïdes, les cellules T, qui agissent localement au contact de l'antigène, par cytotoxicité ou libération de médiateurs non spécifiques de l'antigène, les lymphokines. Ce type d'immunité ne peut être transféré à un animal non immunisé que par des injections de cellules sensibilisées et non par du sérum.

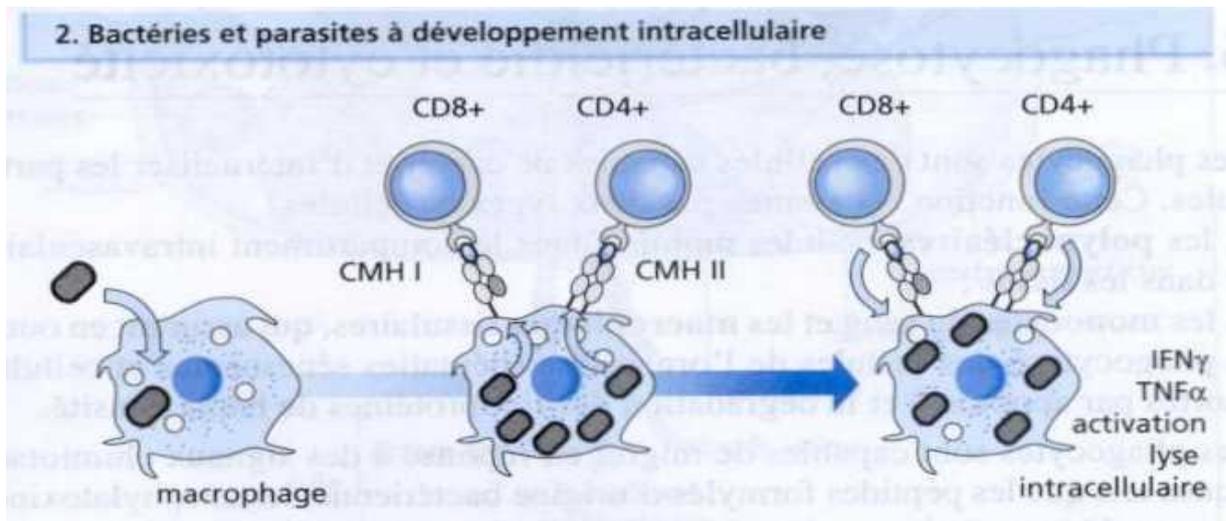


Figure 3 : L'immunité à médiation cellulaire

La présentation de l'antigène

A la différence des lymphocytes B qui reconnaissent par l'intermédiaire de leur récepteur immunoglobulinique des protéines solubles, les lymphocytes T ne reconnaissent que de courts peptides antigéniques présentés par des molécules spécialisées à la surface cellulaire.

Ces molécules sont les produits de gènes du complexe majeur d'histocompatibilité, et représentent les molécules HLA.

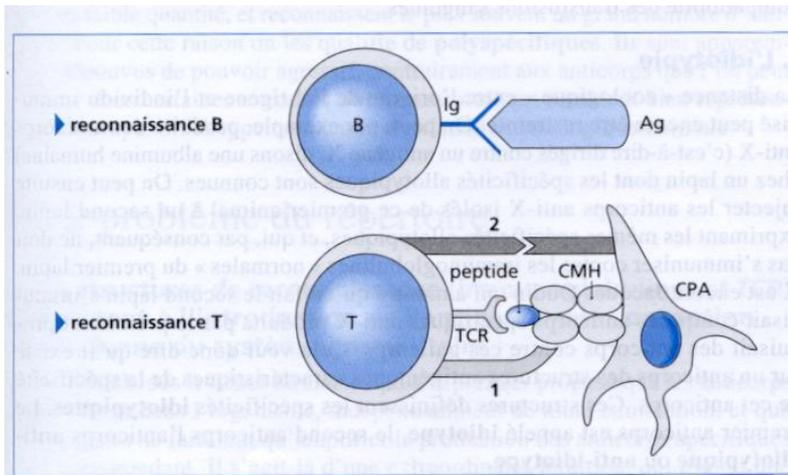


Figure 4 : Reconnaissance de l'antigène

Les molécules HLA ont donc pour rôle essentiel de présenter des peptides antigéniques au récepteur des lymphocytes T. La source de ces peptides, leur trajet intracellulaire avant association aux molécules HLA, ainsi que le type de lymphocytes T auxquels ils sont présentés, varient selon la classe de molécules HLA considérée.

Présentation de l'antigène par les molécules de classe I

Les molécules HLA de classe I présentent aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques des peptides antigéniques dérivés de protéines endogènes cytosoliques synthétisées par la cellule, c'est-à-dire essentiellement des protéines du soi mais aussi de protéines provenant de virus ou de bactéries à développement intracellulaires.

Présentation de l'antigène par les molécules de classe II

Les molécules HLA de classe II présentent aux lymphocytes T CD4 des peptides antigéniques provenant soit de protéines exogènes, telles que les protéines de bactéries à développement extracellulaire, soit de protéines membranaires ou sécrétées.

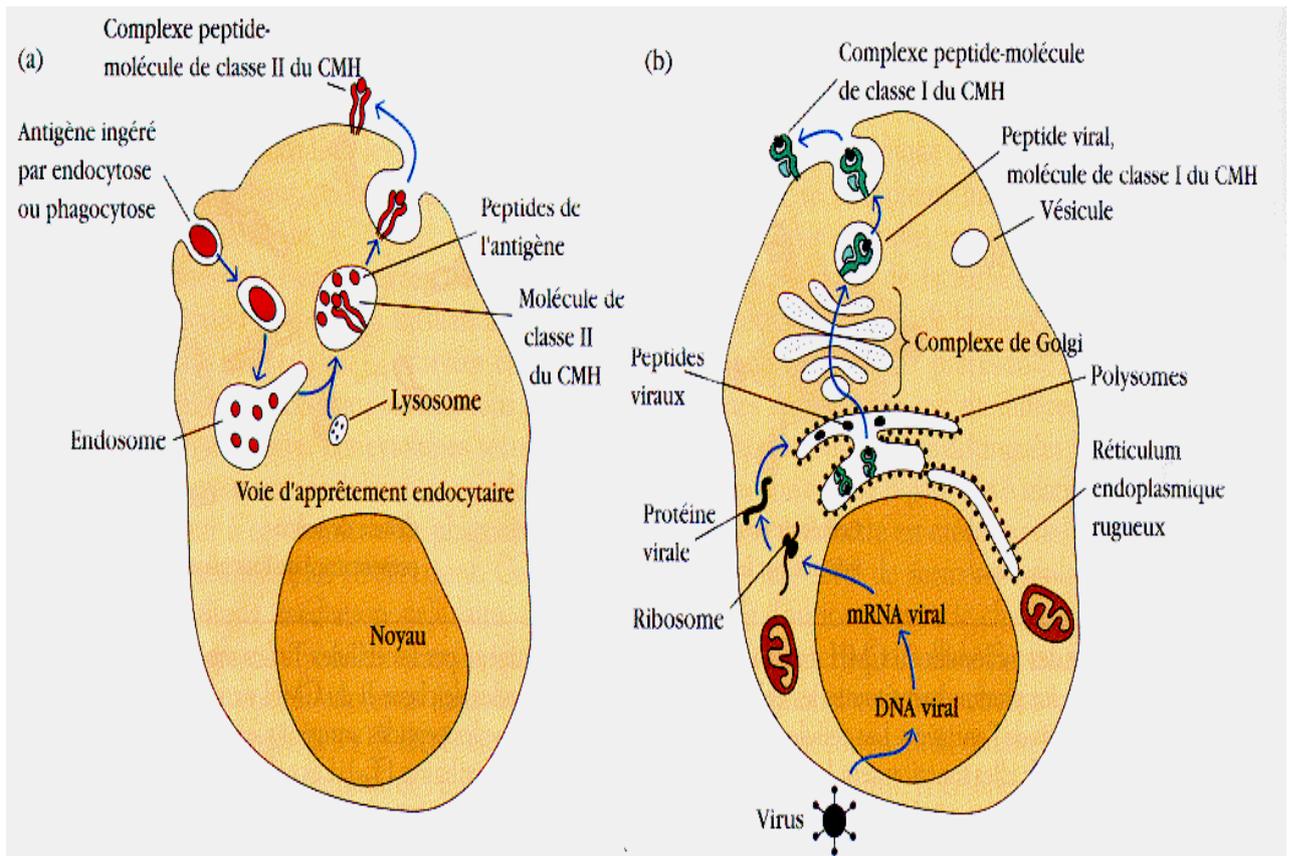


Figure 5 : La présentation de l'antigène : Présentation par les molécules CMH II (a) Présentation par les molécules CMH I. (b)

Nécessité de molécules de co-stimulation

La seule présentation du peptide antigénique par les molécules HLA ne suffit pas à l'activation des lymphocytes T. Il faut un second signal appelé signal de co-stimulation. Dans le cas du lymphocytes T, il met en jeu les molécules B7 à la surface des cellules

présentatrices de l'antigènes dont le ligand spécifique, à la surface des cellules T est la molécules CD28. (cf schéma)

Dans le cas du lymphocyte B, les signaux transmis par des récepteurs tels que CD19 et CD21 agissent en synergie avec ceux délivrés par le récepteur pour l'antigène.

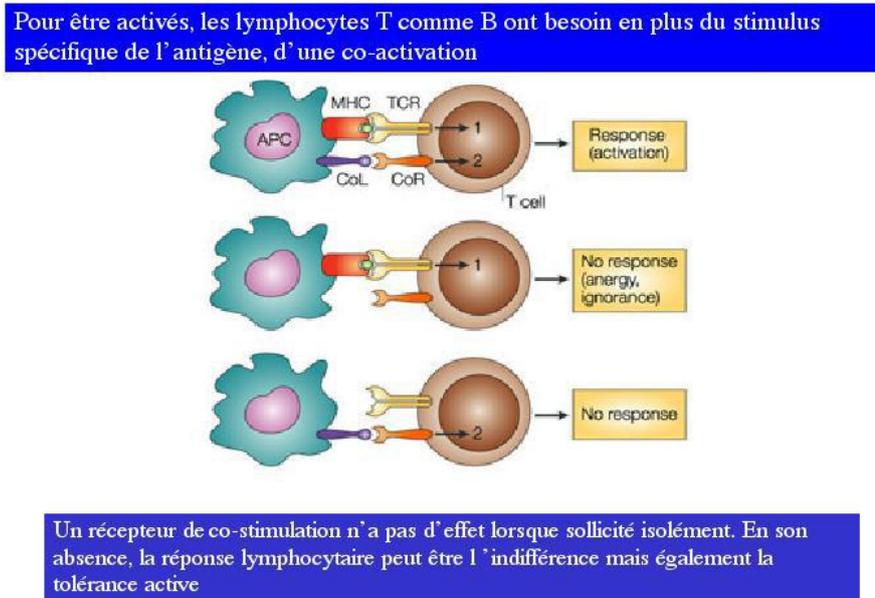


Figure N° 23

Figure 6 : Molécules de costimulation

Classification de Gell et Coombs

Le rôle du système immunitaire est de nous protéger contre les agents infectieux: ceci est bien mis en évidence par les infections récidivantes observées chez les personnes qui souffrent de déficit immunitaire. Cependant une réponse immunitaire normale contre un antigène inapproprié peut avoir des conséquences pathologiques:

- allergie dirigée contre des antigènes ubiquitaires bénins,
- maladies auto-immunes dirigées contre des antigènes du soi.

A l'inverse la défaillance du système immunitaire pourrait participer à la survenue des cancers. Le bon fonctionnement du système immunitaire en tant que gardien du soi est le principal obstacle à l'utilisation des greffes d'organes.

Une pathologie peut aussi résulter d'une réponse immunitaire normale qui dépasse son but ou qui dure trop longtemps, bien après l'élimination de l'agent causal. Cette notion est à la base de la classification des états d'hypersensibilité proposée par GELL

et COOMBS en 1963. Ces réactions ont été classées en fonction de la vitesse de réaction et du mécanisme effecteur.

L'hypersensibilité de type I (immédiate ou anaphylaxie):

Elle survient dans les minutes qui suivent le contact avec l'antigène (appelé allergène). Elle dépend de l'activation des mastocytes provoquant la libération de médiateurs de l'inflammation aiguë. L'antigène se lie aux anticorps (de classe IgE) préalablement fixés de façon passive sur les mastocytes et les basophiles. Cette réaction antigène-anticorps provoque la libération de médiateurs à forte activité pharmacologique, tels que l'histamine.

Exemple : le choc anaphylactique, l'asthme atopique.

L'hypersensibilité de type II (cytotoxicité dépendante des anticorps):

Elle est causée par la liaison d'anticorps avec des antigènes de la surface cellulaire ou de la matrice extra-cellulaire. Ces anticorps sont alors capables d'entraîner la destruction de leur cible par activation du complément ou de cellules NK (ADCC ou "Antibody dependent cell cytotoxicity"). Le délai d'apparition est rapide.

Exemple : l'hémolyse entraînée par des anticorps anti-érythrocyte, le rejet hyper aigu des greffes d'organes chez un receveur pré-immunisé.

L'hypersensibilité de type III (dépendante des complexes immuns):

Elle est d'apparition semi retardée. Elle est causée par le dépôt tissulaire ou vasculaire de complexes immuns antigène-anticorps, qui se voient en cas de forte charge antigénique associée à une réponse immunitaire faible ou inefficace. Ces complexes sont alors capables d'activer le complément et de recruter les polynucléaires et les macrophages, expliquant les dégâts tissulaires observés.

Exemple : la maladie sérique.

L'hypersensibilité de type IV (retardée);

Elle survient plus de 24 heures après la rencontre avec l'antigène. Ce délai s'explique par son mode d'action: elle repose sur l'activation des lymphocytes T CD4 sensibilisés à l'antigène qui libèrent des cytokines néoformées, capables de recruter et d'activer les macrophages. Ceux-ci provoquent des lésions tissulaires connues sous le nom de granulome.

Exemple : l'hypersensibilité retardée cutanée vis-à-vis de la tuberculine.

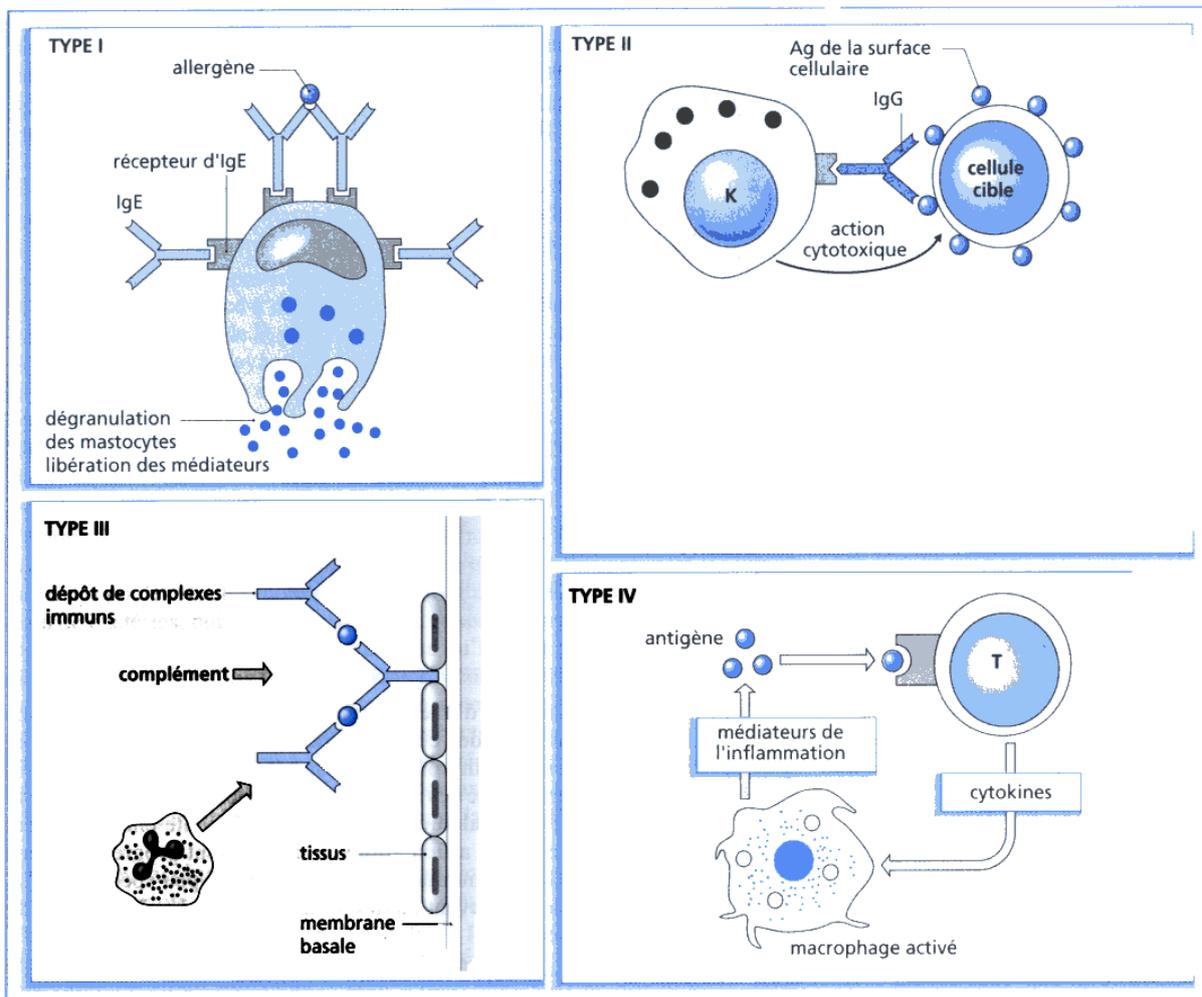


Figure 7 : Classification Gell et Coombs

QU'EST-CE QUE L'ALLERGIE ET POURQUOI DEVIENT ON ALLERGIQUE ?

L'allergie

L'allergie est une réaction exagérée ou même excessive du système immunitaire de l'organisme consécutive à un contact avec une substance étrangère à l'organisme, l'allergène. Il s'agit de substance qui sont habituellement bien tolérées, mais considérées à tort comme dangereuses par nos cellules.

L'hypersensibilité immédiate, qui est un des mécanismes de l'allergie se déroule en deux temps.

- 1- **la phase de sensibilisation** : l'allergène rentre en contact avec l'organisme (inhalation, ingestion, contact cutané) et donc avec les macrophages qui vont stimuler la production de lymphocytes T mémoire qui garderont l'information et la production de lymphocytes B qui en se transformant en plasmocytes produiront des IgE. Ces IgE vont se fixer au niveau des cellules siégeant sur la peau et les muqueuses les mastocytes qui vont pouvoir capter l'antigène lors du prochain contact.
- 2- **La phase de réaction** : au deuxième contact avec l'allergène, les IgE fixées sur les mastocytes entrent en action. En captant l'allergène, elles libèrent de l'histamine et d'autres substances à l'origine des symptômes d'allergie.

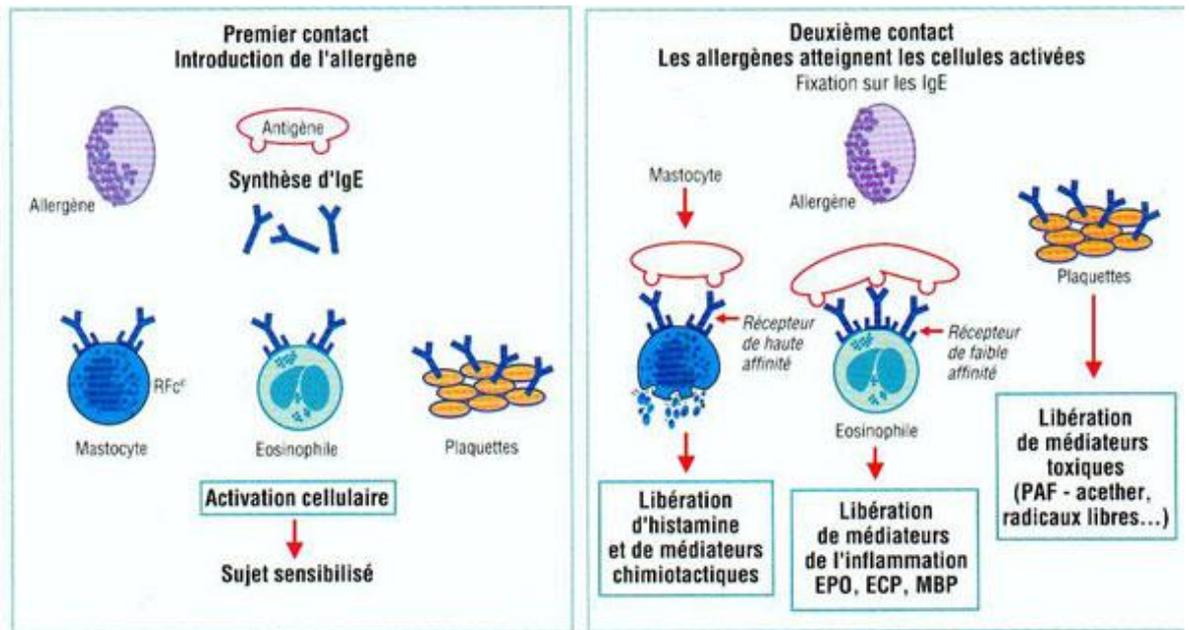


Figure 8 : Mécanismes de l'allergie immédiate

Pourquoi devient-on allergique ?

L'état atopique résulte d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui peut être génétiquement contrôlé et s'exprime lors de l'acquisition de l'état allergique. Le type de réponse (cellulaire ou humorale) du système immunitaire à un stimulus antigénique est soumis à l'activité des cytokines synthétisées par les lymphocytes T. Chez un sujet donné, il peut y avoir synthèse préférentielle de cytokines dites de type TH1 comme l'interleukine 2 (IL2), qui privilégient les réponses cellulaires (telles l'induction de cellules cytotoxiques), ou de cytokines dites de type TH2, comme l'IL4 et l'IL5 qui privilégient les réponses IgE.(6)

Au cours de la vie foetale, le système immunitaire a une orientation TH2, la capacité de produire des réponses de type cellulaire ne s'acquérant qu'autour de la naissance, vraisemblablement sous l'influence de l'environnement antigénique du sujet. Cette distinction, peut-être arbitraire, entre réponses de types TH1 et TH2 a le mérite de faciliter la compréhension des maladies à forte composante allergique. Chez un sujet atopique, le système immunitaire n'évolue pas et maintient une orientation TH2 quels que soient les stimuli rencontrés. C'est le cas d'une partie (10 %) des enfants « sifflant » lors d'infections virales, et qui développent des symptômes évocateurs d'asthme en grandissant . La

conséquence de cette orientation TH2 est un contrôle inadéquat de la réponse aux allergènes et donc une synthèse anormalement élevée d'immunoglobulines de classe E .

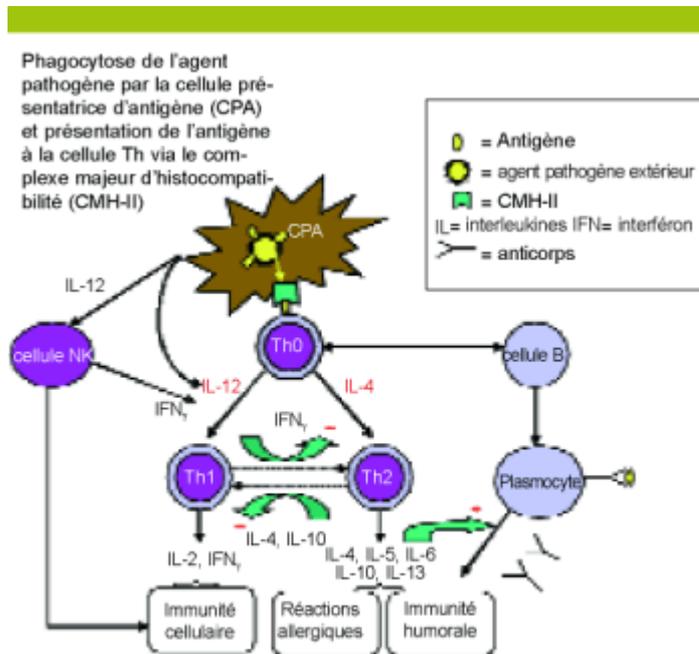


Figure 1. Schéma général de la réponse immunitaire

Figure 9 : Orientation TH1 ou TH2

La distinction parmi les lymphocytes T de deux populations, Th1 et Th2, a donc permis de mieux comprendre la physiopathologie des maladies inflammatoires, notamment des maladies immuno-allergiques. Ces deux populations sont définies par le profil de cytokines qu'elles produisent. Les lymphocytes Th1 sécrètent entre autres l'IL-2 et l'IFN- γ et du fait des actions exercées par ces cytokines sont impliqués dans les réactions de type cellulaire. Les lymphocytes Th2, eux, favorisent la réponse humorale et les réactions d'hypersensibilité immédiate, en sécrétant notamment IL-4 et IL-5.(5)

Il existe une autre population de lymphocytes T, les lymphocytes T régulateurs capables d'induire les mécanismes de tolérance.(3) Ces cellules expriment à leur surface certains co-récepteurs capables d'induire, lorsqu'ils sont engagés, des signaux d'inhibition. Les maladies allergiques pourraient aussi être expliquées par un déficit en T régulateurs.

Les lymphocytes T régulateurs agissent en régulant la formation de lymphocytes TH 1 et TH 2.

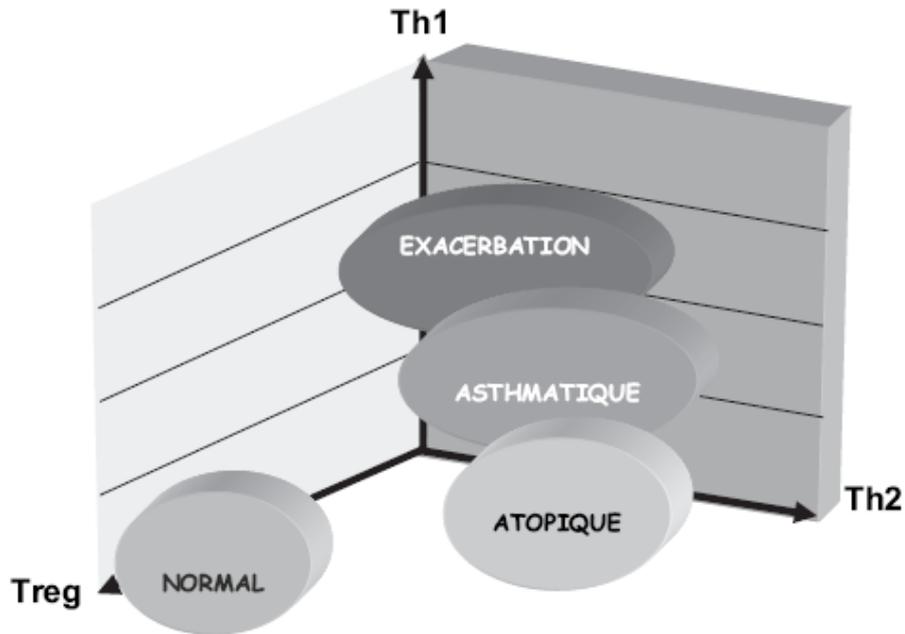


Fig. 1. Inflammation allergique : concept en trois dimension. L'état normal est caractérisé par l'activation maximale des Treg. Chez l'atopique, cette activation est déficitaire et donne libre cours à l'activation Th2. Chez l'asthmatique s'y associe une activation Th1, maximale en cas d'exacerbation.

Figure 10 : Action des lymphocytes T régulateurs (3)

Le développement du système immunitaire

Le système immunitaire a un rôle de protection contre les agents pathogènes en utilisant des systèmes de reconnaissance complexe, de réponse, d'élimination et de mémoire. Une déficience du système immunitaire entraîne une augmentation de la morbi-mortalité par une plus grande susceptibilité aux infections. De plus, le système immunitaire assure la tolérance au soi, à la nourriture, à l'environnement et à certaines bactéries commensales.

Une rupture de la tolérance immunologique entraîne donc le développement :

- de maladies auto-immunes par diminution de la tolérance des cellules du soi
- de maladies allergiques par diminution de la tolérance des antigènes alimentaires et environnementaux
- de maladies inflammatoires intestinales par diminution de la tolérance aux bactéries commensales

L'éducation du système immunitaire envers les différents antigènes commence tôt in utero et continue après la naissance particulièrement durant les deux premières années de vie.(5)

C'est pourquoi l'enfant à terme est sensibilisé à certains antigènes. Il possède un système immunitaire compétent et fonctionnel mais un tube digestif stérile. Il est alors exposé à de nouveaux types d'allergènes. Le schéma représente la maturation du système immunitaire en pré et postnatal. La tolérance clinique est donc le risque d'allergie dépend de la rencontre avec les allergènes (de l'environnement, alimentaire), de la colonisation bactérienne et de l'exposition aux antigènes bactériens.

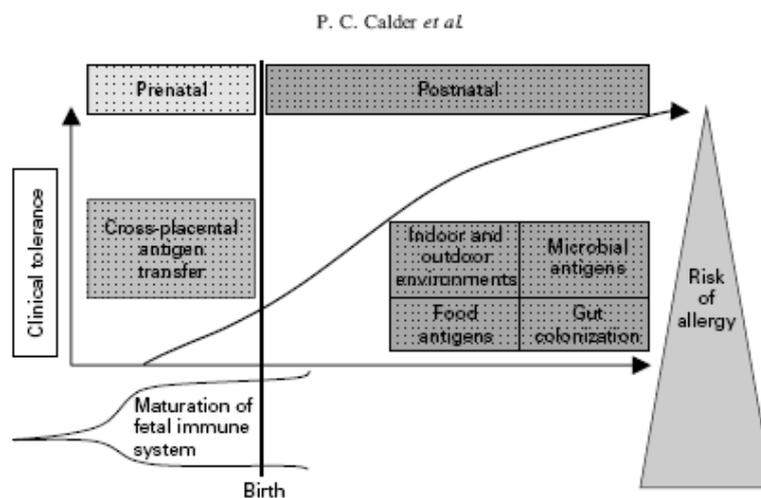


Figure 11 : Représentation schématique de la tolérance clinique (5)

Des cellules T CD4+ et CD8+ peuvent être détectées rapidement chez le fœtus à partir de 20 SA. C'est pourquoi, durant le troisième trimestre de grossesse les cellules T fœtale sont capables de réagir avec les antigènes de l'environnement. Si la réponse immunologique prédomine vers Th2 on peut parler de phénotype allergique.(24)

Les atopiques et non atopiques ont une réponse immunitaire tôt dans la vie vis-à-vis des allergènes, mais le type d'immunité diffère. Il semble que les atopiques ont une réponse Th2 qui prédomine. (8)

Les facteurs orientant vers l'atopie

Il existe de nombreux facteurs de risque d'atopie. On retrouve de nombreuses études pour chacun de ses facteurs. Une étude détaille l'ensemble de ces facteurs de risque. (5)

Ils sont :

- Les facteurs génétiques
- Une histoire familiale d'atopie
- Un petit poids de naissance
- L'exposition à des animaux
- L'exposition aux allergènes
- Les infections (affectant la flore intestinale) , les antibiotiques
- L'obésité
- L'exposition au tabac
- L'exposition aux polluants (interne et externe)

De plus, l'enfant prématuré n'est pas exposé au même environnement que l'enfant à terme. En effet, il est plus à risque d'infections. Une étude montre le pourcentage d'infections nosocomiales en fonction du poids de naissance et de l'âge gestationnel.(4)

Tableau 1 : Fréquence des infections nosocomiales en fonction de l'âge gestationnel

Table 1 - Percentage of children with nosocomial sepsis, with at least one positive blood culture, among 6,215 newborns < 1,500 g, according to weight and gestational age

Weight at term (g)	Frequency (%) infection	Gestational age (weeks)	Frequency (%) infection
401-750	43	< 25	46
751-1,000	28	25-28	29
1,001-1,250	15	29-32	10
1,251-1,500	7	> 32	2

Stoll et al.²

Elle retrouve un pourcentage d'infection important à 46% pour les prématurés de moins de 25 semaines d'aménorrhée avec un petit poids de naissance.

L'immunité des prématurés est déficiente en raison de la fragilité de peau, des composants de système de complément insuffisants, d'une immaturité médullaire. La figure montre le développement du système immunitaire lors de la vie fœtale.(4)

Tableau 2 : Evolution de la réponse immunitaire au cours de la vie foetale

Table 2 - Stages of fetal immune system development

Fetus age (weeks)	Innate immunity	Humoral immunity	Celular immunity	Passive immunity
5-6	Macrophages in the liver and blood		T-cell precursor in the liver	
9-10	Start of the complement synthesis	B precursors in the liver	T-cell precursors in the thymus	
12-14	Macrophages in lymphonodes and APC MHC class II	Pre-B cells with IgD, IgG and IgA	T-cells CD4+ and CD8+ in the liver and spleen	Start of mother's IgG transfer
16-17	Mature macrophages in the liver and circulating neutrophils	Large number of B-cells in the spleen, blood and bone marrow	T-cells in the blood and lymphoid tissues / Rearrangement of receptors	
20-30		B-cells secrete antibodies	Gradual increase of T-lymphocytes secreting lymphokines	Gradual increase of IgG transportation

APC = antigen-presenting cells; MHC = major histocompatibility antigens.

De plus, il existe de nombreux facteurs susceptibles d'entraîner des infections chez les prématurés.

Les facteurs influençant les infections chez le prématuré sont :(9)

- Les infections avant la naissance avec :
 - o Les infections intra-utérines (Rupture prématuré de la poche des eaux)
 - o Les organes hématopoïétiques moins développés
 - o Un système digestif immature
- L'hospitalisation aux soins intensifs de néonatalogie avec
 - o L'utilisation de la ventilation mécanique

- La nutrition parentérale
- La mauvaise utilisation des antibiotiques

- Au niveau du tube digestif
 - L'introduction précoce/tardive de l'alimentation entérale
 - Le «Minimal enteral feeding»
 - Le risque d'entéocolite
 - La malnutrition

- L'utilisation de Prébiotiques/ Probiotiques

LA FLORE INTESTINALE

La flore normale

Le tractus gastro intestinal est stérile à la naissance mais est rapidement colonisé par de nombreuses bactéries. Il devient alors le site principal d'exposition de l'organisme aux micro-organismes, plus de 90% de tous les contacts se font au niveau de la barrière muqueuse de l'intestin.

Après la naissance, la colonisation se fait rapidement par voie orale. La microflore intestinale se modifie sous l'effet des modifications de l'alimentation, des immunoglobulines A sécrétées maternelles présentes en grande quantité dans le colostrum et le lait maternel, avant de prendre les caractéristiques plus stables de la microflore adulte.

Colonisation bactérienne et mise en place du système immunitaire intestinal

Un lien est retrouvé entre la flore bactérienne, la muqueuse intestinale et le système immunitaire avec l'intermédiaire des ' Toll Like Receptors ' (TLR) qui en sont les principaux acteurs. La muqueuse intestinale est en permanence exposée à une quantité très importante d'antigènes d'origine alimentaire ou bactérienne. La flore joue un rôle de régulation du système immunitaire. Si celle-ci est immature, il existe une réponse déséquilibrée des lymphocytes T helper 2 supérieure à celle des Th1 avec une insuffisance des T régulateurs. La flore intestinale joue donc un rôle dans l'acquisition de tolérance et par conséquent dans la prévention de l'allergie.(23)

Modification de la flore intestinale

Le développement de la flore intestinale débute dès la naissance et est influencée par de multiples facteurs comme l'âge gestationnel, le mode de délivrance, l'environnement, le type d'allaitement, les traitements antibiotiques et l'hospitalisation.

Il est possible de modifier la flore intestinale du fœtus. En effet, les allergènes semblent passer la barrière placentaire et se retrouvent dans le liquide amniotique où ils sont directement en contact avec la flore intestinale. (7)

Une revue de la littérature regroupant 6 études montre que la flore intestinale du prématuré contient moins de bactéries bénéfiques (Bifidobactéries) et plus de bactéries pathogènes (E Coli, Bactéroïdes, Entérocoques, Clostridium, Staphylocoques, Klebsielle).(10)

Les conditions modifiant la flore intestinale dans cette étude sont la prématurité, le type d'allaitement, l'utilisation d'antibiotiques après la naissance et le mode de délivrance.

Tableau 3 : bactéries de la flore intestinale et leurs effets

Types	Effets
Bactéries bénéfiques Bifidobactéries Lactobactéries	Diminution de la croissance des bactéries pathogènes Production de vitamines Dégradation et fermentation des aliments Stimulation du système immunitaire Tolérance immunitaire
Bactéries pathogènes Clostridium Staphylocoque Pseudomonas Klebsielle	Intolérance alimentaire Infection (entérocolite) Inflammation
Bactéries potentiellement pathogènes E Coli Streptocoque Bactéroïdes	Flore microbienne normale mais pouvant devenir pathogènes si en quantité anormale

Une étude publiée dans PEDIATRICS en 2006 montre les facteurs influençant la composition intestinale dans la petite enfance.(11) Elle se base sur la cohorte KOALA et retrouve que les enfants nés par césarienne ont moins de bifidobactéries et de bactéroïdes et sont plus souvent colonisés par le Clostridium difficile. Les enfants avec un allaitement artificiel exclusif sont plus souvent colonisés par E Coli, C Difficile, Bactéroïdes et Lactobacilles par rapport aux enfants ayant un allaitement maternel. L'hospitalisation et la prématurité sont associées à une augmentation du C Difficile. Enfin l'utilisation d'antibiotiques entraîne une diminution de la colonisation par les bifidobactéries et bactéroïdes .

Tableau 4 : les facteurs déterminant la composition de la flore intestinale

Déterminants de la composition intestinale	<p>Mode de délivrance (césarienne)</p> <p>Allaitement artificiel</p> <p>Prématurité</p> <p>Hospitalisation</p> <p>Utilisation d'antibiotiques</p>
--	---

Les enfants allergiques, notamment avec une allergie alimentaire semblent avoir une perturbation de la balance entre bactéries bénéfiques et pathogènes.

L'étude de Björksen et al (12) montre que les bébés qui développent une allergie sont moins souvent colonisés par les enterocoques et les bifidobactéries durant la première année. Les allergiques ont plus de clostridium à 3 mois et le Staphylocoque auréus est plus important à 6 mois. C'est une étude réalisée à deux endroits différents où le mode de vie est différent, ce qui laisse penser que la flore intestinale à un rôle dans le développement des allergies.

Des études suggèrent qu'une composition anormale de la flore intestinale comme moins de bifidobactéries semblent priver le système immunitaire des contre signaux régulant l'orientation Th2 et donc oriente vers la réponse allergique.(13,14)

On parle aussi de 'microflora hypothesis' qui suggère une corrélation entre l'apparition de maladie allergique et l'utilisation d'antibiotiques tôt dans l'enfance avec l'altération de la flore intestinale.(15) Un article retrouve une augmentation des allergies dans les pays industrialisés secondaire à l'utilisation importante d'antibiotiques et le changement de régime alimentaire. Autrement dit, l'hypothèse hygiénique explique que

grandir dans un environnement plus hygiénique avec moins de microbes augmente le risque d'atopie et donc l'orientation vers une réponse Th2. (16)

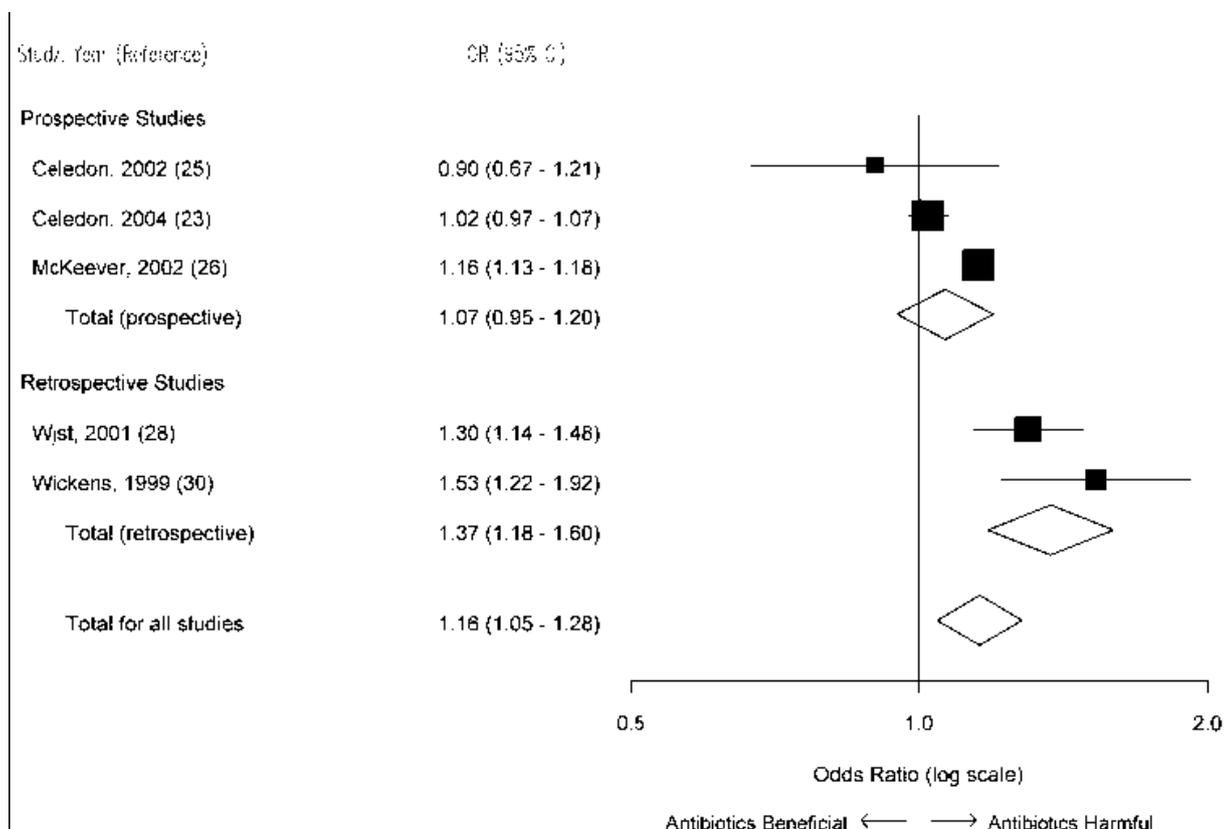
L' UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES ET L'AUGMENTATION DES ALLERGIES

De nombreux articles retrouvent une augmentation des allergies, surtout respiratoires, quand des antibiotiques sont prescrits lors de la petite enfance.

En effet, l'utilisation d'antibiotiques chez des nourrissons qui ont une flore digestive non mature pourrait modifier sa composition et donc entraîner des allergies.

Une méta-analyse publiée dans *CHEST* en 2006 (17) montre qu'une exposition à au moins une cure d'antibiotiques durant la première année de vie semble augmenter le risque de développer de l'asthme. Cette série regroupe huit études (quatre prospectives et quatre rétrospectives) publiées entre 1999 et 2004.

Tableau 5 : Résultats de la méta-analyse(17)



L'utilisation d'antibiotiques en période néonatale est aussi un facteur de risque de respiration sifflante à douze mois ('wheezing'). Une étude publiée dans *PEDIATRICS* en 2008 trouve une augmentation du risque de respiration sifflante chez les enfants nés à terme ou prématurés qui ont reçus des antibiotiques en période néonatale.(18) Elle montre que cette utilisation est un facteur de risque indépendant des autres facteurs de risque.

Les autres facteurs de risque majeurs , autre que les antibiotiques en période néonatale, de développer une respiration sifflante à 12 mois sont : l'absence ou la courte durée de l'allaitement maternel, le sexe masculin, une mère allergique (asthme, rhino conjonctivite ou eczéma), un père asthmatique, un âge gestationnel < 37 SA, une hospitalisation en néonatalogie ou durant la première année de vie, une antibiothérapie durant la première année de vie et un tabagisme maternel.

Une autre étude retrouve un risque accru de développer des maladies allergiques corrélé au nombre de cures d'antibiotiques.(19) En effet, avoir quatre cures ou plus d'antibiotiques dans la première année de vie est associé à une augmentation du risque d'asthme, d'eczéma et du rhume des foins.

Il semble donc que l'utilisation d'antibiotiques en période néonatale ou très tôt dans la vie augmente le risque de développer une maladie allergique. (20,21)

Mais certaines études ne retrouvent pas cette association ou ont des difficultés à conclure étant donné les nombreux biais. Par exemple pour les antécédents familiaux d'atopie, une étude faite en 2002 (22), regroupant 500 enfants avec des antécédents familiaux d'allergie ne montre pas d'association entre l'utilisation d'antibiotiques durant la première année et l'apparition de respiration sifflante récurrente, de rhinite allergique ou d'eczéma à l'âge de cinq ans.

PREMATURITE ET ALLERGIE

La prématurité entraîne donc une immaturité du tube digestif et du système immunitaire. On peut donc supposer que celle-ci favorise le développement de maladies allergiques. Mais comme nous pouvons le voir ceci n'est pas si simple. En effet nous allons distinguer les différents types de maladies allergiques car la prématurité n'est pas en cause dans toutes les maladies allergiques avec parfois un rôle protecteur retrouvé.

Asthme et prématurité

Il existe de nombreuses études retrouvant un risque plus élevé de développer de l'asthme chez les enfants prématurés et de petits poids de naissance.(25,26,27,28,29)

Une méta-analyse effectuée avec 19 articles montre chez des enfants nés avant 37 semaines d'aménorrhée un risque accru de développer de l'asthme. (25) Elle retrouve un risque accru approximatif à 7% des enfants prématurés par rapport aux enfants nés à terme. Ce risque est plus élevé lors de la petite enfance et semble régressé après.

Une étude finlandaise recherche les facteurs périnataux entraînant un risque accru d'asthme avant 3 ans et après 3 ans.(26) L'asthme maternel, le nombre de grossesse antérieure, l'âge gestationnel et le petit poids de naissance entraîne un risque accru d'asthme tout âge confondu. Avant 3 ans les facteurs de risque supplémentaires sont le tabagisme maternel et la naissance par césarienne. Le meilleur facteur prédictif d'asthme tout âge confondu est l'asthme maternel.

Eczéma et prématurité

On peut penser que la prématurité entraîne un risque accru d'eczéma ou de dermatite atopique mais les études ne semblent pas montrer de différence entre les enfants nés prématurés et ceux nés à terme. (29, 30)

Une étude regroupant 443 enfants nés avant 37 semaines d'aménorrhée trouve même que la prématurité diminue le risque de développer un eczéma grave.(31)

Allergie alimentaire et prématurité

Une étude canadienne posant l'hypothèse que la prématurité ou le petit poids de naissance entraîne un risque accru d'allergie alimentaire ne retrouve pas d'association. (32) L'immaturation du tube digestif et du système immunitaire ne semble pas augmenter le risque de développer une allergie alimentaire.

Conclusion

La prématurité semble donc entraîner un risque accru de développer de l'asthme mais n'est pas un facteur de risque prouvé pour l'eczéma ou l'allergie alimentaire. Une étude retrouve même un rôle protecteur pour toutes les maladies allergiques. (33)

ETUDE : Utilisation d'antibiotiques en période néonatale et allergie chez le prématuré.

Objectifs :

Cette étude cherche à établir une association entre l'utilisation d'antibiotiques chez le prématuré durant la période néonatale et le risque de développer une allergie à 5 ans (Asthme, eczéma, allergie alimentaire ou médicamenteuse). Nous faisons l'hypothèse que l'utilisation d'antibiotiques en période néonatale modifie la flore intestinale du nouveau-né prématuré. Cette modification de flore chez un enfant avec un système immunitaire immature aurait pour conséquence un risque accru de développement de maladies allergiques. (asthme, eczéma, allergie alimentaire ou médicamenteuse)

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective avec recueil prospectif des données. La population étudiée fait partie du réseau Grandir Ensemble. Elle comprend les enfants nés ou suivis initialement au CHU de Nantes entre janvier et septembre 2003 qui arrivent à l'âge de 5 ans.

Les critères d'inclusion sont des enfants nés prématurément (moins de 35 SA), ayant reçu ou non, en période néonatale une antibiothérapie. Les critères d'exclusion sont les enfants de plus de 35SA et les enfants porteurs d'une pathologie congénitale.

Critère de Jugement

Définition de l'allergie (2):

- L'existence d'un asthme du nourrisson défini par au moins trois épisodes de bronchiolites

- L'existence d'un asthme à 5 ans défini par l'utilisation de béta 2 mimétiques à 5ans ou l'utilisation d'un traitement de fond de l'asthme à 5 ans
- Pour les maladies allergiques cutanées, on recherche la présence d'une dermatite atopique ou d'un eczéma ayant nécessité un traitement par dermo-corticoïde.
- Pour les maladies allergiques alimentaires, on recherche une allergie prouvée par des tests effectués chez un allergologue.
- Pour les allergies médicamenteuses, on recherche aussi les allergies prouvées chez un allergologue.

Caractéristiques à recueillir

A la naissance:

Les caractéristiques sont recueillies par lecture du dossier médical. Tous les dossiers ont été analysés par la même personne. Il y a 152 enfants nés entre janvier et septembre 2003 qui sont nés avant 35 semaines d'aménorrhée et qui ne présente pas de pathologie congénitale. Au total 149 dossiers ont pu être analysés. A 5 ans une feuille standardisée a été utilisée pour collecter les données. Les données ont été recueillies par téléphone auprès des familles ou auprès des médecins du réseau. (questionnaire standardisé en annexe)

Le choix des caractéristiques à recueillir est fait en fonction des études publiées sur le même sujet. On ajoute à ces caractéristiques l'utilisation des antibiotiques avec un recueil précis du type d'antibiotiques, du nombre de cures d'antibiotiques et de la durée d'utilisation des antibiotiques.

Les caractéristiques sont :

- L'âge gestationnel en semaine d'aménorrhée.
- Le sexe de l'enfant
- L'existence ou non d'un retard de croissance intra-utérin

- Le type de naissance (soit l'accouchement par voie basse ou la césarienne)
- Le type de grossesse (grossesse simple, gémellaire, triple)
- L'administration d'une corticothérapie anténatale
- L'utilisation d'antibiothérapie pendant l'accouchement
- La cause de la prématurité : Menace d'accouchement prématuré, Retard de croissance intra-utérin ou poids de naissance inférieur au 10è percentile, Choriomniotite, Cholestase, Anomalie du rythme cardiaque fœtal, autre.
- L'exposition au tabac (tabagisme maternel ou paternel)
- 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 lors de la première cure
- Le type d'antibiothérapie utilisée(Amoxicilline, céfotaxime, gentamycine, amikacine, vancocine, ticarcillinie et acide clavulanique) et autres anti-infectieux (antifongiques, anti-viraux)
- Le type d'allaitement (maternel / artificiel / les deux)
- L'existence d'une bronchodysplasie :
- L'utilisation d'une ventilation artificiel supérieure à 10jours :
- Les antécédents familiaux d'allergie au premier degré (parents, fratrie)
- L'existence d'une fratrie à la naissance .

A 5 ans :

Les caractéristiques à 5 ans sont recueillis soit par appel téléphonique aux parents soit par appel au médecin du réseau Grandir Ensemble connaissant l'enfant.

On recueille :

- Pour les maladies allergiques respiratoires, on recherche :
 - L'existence d'un épisode de bronchiolite
 - L'existence d'un asthme du nourrisson défini par au moins trois épisodes de bronchiolite
 - L'existence d'un asthme à 5 ans défini par l'utilisation de bêta 2 mimétiques à 5ans ou l'utilisation d'un traitement de fond de l'asthme à 5 ans
- Pour les maladies allergiques cutanées, on recherche la présence d'une dermatite atopique ou d'un eczéma ayant nécessité un traitement par dermo-corticoïde.

- Pour les maladies allergiques alimentaires, on recherche une allergie prouvée par des tests effectués chez un allergologue.
- Pour les allergies médicamenteuses, on recherche aussi les allergies prouvées chez un allergologue.

De plus on recherche s'il existe des antécédents familiaux d'allergie au premier degré (parents ou fratrie) et si il existe un tabagisme parental. (Cf feuille annexe distribuée aux médecins du réseau et utilisée comme questionnaire lors des appels téléphoniques)

Statistiques

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

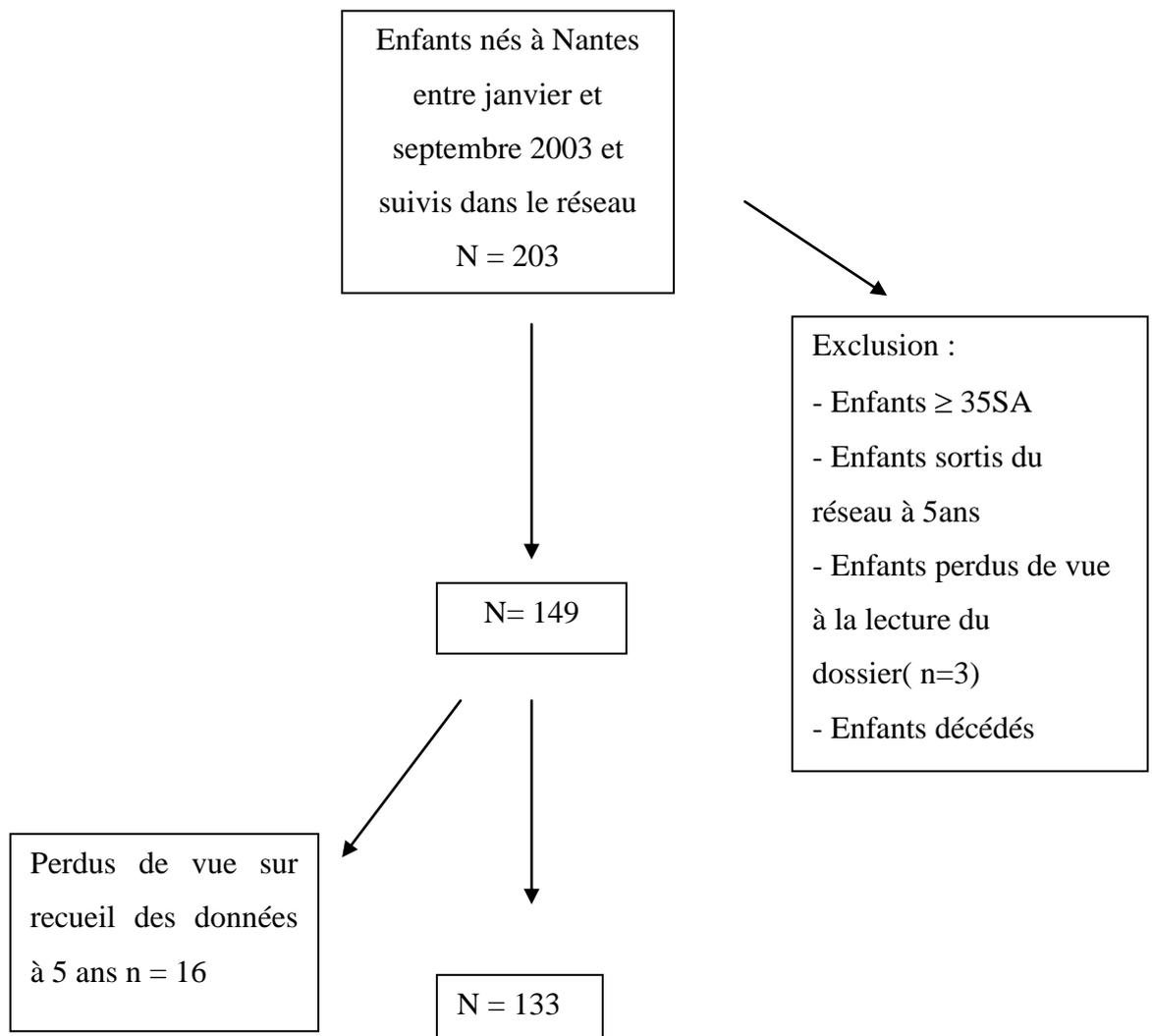
Les populations ayant développé ou non une allergie ont été comparées par analyse de variance et par test de χ^2 et test exact de Fisher. L'analyse uni-variée a été réalisée par analyse de variance. Puis l'analyse multi-variée a été conduite par régression logistique.

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

RESULTATS

Description de la population

La population comprend les enfants nés à Nantes de janvier à septembre 2003 suivis dans le Réseau Grandir Ensemble. Le Réseau Grandir Ensemble est une base de données regroupant les enfants nés prématurément, les enfants ayant une pathologie particulière développée en période néonatale ou les enfants porteurs d'une pathologie congénitale. Ce réseau permet le suivi des enfants jusqu'à 5 ans par des pédiatres. Il recueille des informations variées qui sont collectées dans une base de données.



Le tableau ci-dessous nous montre la population étudiée en fonction des différents critères recueillis et de l'âge gestationnel.

Tableau 6 : Descriptif de la population , nombre d'enfants et pourcentage entre parenthèse

Age gestationnel	24 à 26 SA	26 à 28 SA	28 à 30 SA	30 à 32 SA	>32 SA
Nombre d'enfants	7/149(4,7)	17/149(11,4)	45/149(16,7)	25/149(16,7)	55/149(37)
Retard de croissance intra-utérin	2/7(28,5)	2/17(11,7)	6/45(13,3)	9/25(36)	16/55(29)
Naissance par césarienne	4/7(57)	11/17(64,7)	6/45(57,8)	18/25(72)	37/55(67,3)
Nombre de cures d'antibiotiques	4,4	2,3	1,6	1,08	0,76
Dose cumulée d'antibiotiques en jours	20	9,5	4,6	3,36	2
Type d'antibiotique : Vancocine	5/7(71)	6/17(35)	12/45(26,7)	5/25(20)	1/55(1,8)
Ticarilline + A clavulanique	2/7(28)	3/17(17)	3/45(0,67)	2/25(8)	0/55(0)
Amoxicilline ou céfotaxime	7/7(100)	17/17(100)	44/45(97,8)	21/25(84)	36/55(51)
Gentamicine ou amikacine	7/7(100)	17/17(100)	41/45(91)	18/25(72)	28/55(51)
Enfants n'ayant pas reçu d'antibiotique	0/7(0)	0/17(0)	1/45(2,2)	4/25(16)	19/55(34,5)
Allaitement maternel exclusif	5/7(71)	7/17(41)	11/45(24,4)	3/25(12)	19/55(12,7)
Maladie des membranes hyalines	7/7(100)	16/17(94)	36/45(80)	10/25(40)	7/55(12,7)
Bronchodysplasie	5/7(71)	11/17(64)	4/45(8,9)	0/25(0)	0/55(0)
Ventilation artificiel supérieure à 10 jours	6/7(85)	14/17(82)	4/45(8,9)	0/25(0)	0/55(0)
Antécédents familiaux d'allergie	2/7(28)	7/11(63)	10/37(27)	6/22(27)	10/48(20)
Existence d'une fratrie	2/7(28)	8/17(47)	18/45(40)	11/25(44)	25/55(45,4)

Le tableau suivant montre les caractéristiques de notre cohorte en fonction des caractéristiques des enfants perdus de vue.

Tableau 7 : Données démographiques population et perdus de vue

Caractéristiques	Cohorte	Perdus de vue	P =
AG ±	31,11	30,81	0,670
Poids naissance	1552,58	1453,88	0,471
ATB > 7 jours	0,700	0,571	0,452
RCIU	21,1%	43,8%	0,06
Grossesses multiples	43,6%	0%	0,002
ATB per partum	12,8%	18,8%	0,366
Allaitement maternel	21,1%	31,3%	0,505
Nombre cures ATB	1,44	1,38	0,873

La comparaison de notre population aux pertues de vue ne montre pas de différence significative entre les deux population hormis pour le retard de croissance intra-utérin et les grossesses multiples.

Le tableau ci-dessous montre le pourcentage d'enfants allergiques à 5 ans. Il y figure deux catégories supplémentaires :

- La catégorie allergie sans asthme du nourrisson regroupe les enfants qui présentent à 5 ans de l'asthme, de l'eczéma, de l'allergie alimentaire ou médicamenteuse sans asthme du nourrisson.
- La catégorie allergie regroupe tous les critères confondus.

Tableau 8 : Enfants allergiques de notre population (133 enfants)

Caractéristiques	Pourcentage	Nombre
Asthme	9,8	13/133
Eczéma	17,4	23/133
Allergie alimentaire	3,8	5/133
Allergie médicamenteuse	1,5	2/133
Asthme du nourrisson	36,1	48/133
Allergie sauf asthme du nourrisson	26,9	36/133
Allergie dont asthme du nourrisson	47,8	64/133

Analyse univariée et multivariée

Le tableau 9 présente les résultats de l'analyse uni et multivariée réalisée chez les enfants ayant développé un asthme du nourrisson. On constate que l'âge gestationnel en semaine d'aménorrhée et la durée d'antibiothérapie en semaine ressortent en analyse uni variée alors qu'après régression logistique, seuls l'âge gestationnel en semaine d'aménorrhée est un facteur de risque indépendant de développer un asthme du nourrisson. La durée d'antibiothérapie en semaine est aussi un facteur pour lequel on observe une tendance sans arriver à la significativité.

Le tableau 10 présente les résultats de l'analyse uni et multivariée réalisée chez les enfants ayant développés une allergie sans asthme du nourrisson. On constate que l'âge gestationnel en semaine d'aménorrhée, les antécédents familiaux d'allergie et les corticoïdes utilisés en période néonatale ressortent en analyse uni variée alors qu'après régression logistique, seuls les antécédents familiaux d'allergie et la corticothérapie anténatale sont un facteur de risque indépendant de développer de l'allergie sans asthme du nourrisson.

Enfin, le tableau 11 présente les résultats de l'analyse uni et multi variée réalisée chez les enfants ayant développé une allergie avec l'asthme du nourrisson. On constate que la durée d'antibiothérapie en semaine et les antécédents familiaux d'allergie ressortent en analyse uni variée alors qu'après régression logistique ces deux facteurs ne sont plus significatifs.

Tableau 9 :Analyse pour l'asthme du nourrisson

Caractéristiques	Univariée (OR)	Univarié (p=)	Multivarié (OR)	Multivarié (p)
Retard de croissance intra-utérin	2.38(0.89-6.38)	0.083	1.9(0.58-6.4)	0.283
Grossesses multiples	1.4(0.85-2.31)	0.180	1.47(0.75-2.8)	0.260
Allaitement maternel	1.86(0.78-4.42)	0.157	1.32(0.45-3.9)	0.616
Antécédents familiaux d'allergie	1.54(0.68-3.47)	0.294	1.12(0.41-2.9)	0.825
Antibiotiques per partum	0.5(0.17-1.45)	0.205	0.55(0.17-1.8)	0.323
Corticothérapie anté natale	0.9(0.65-1.24)	0.522	0.78(0.54-1.1)	0.206
Age gestationnel en semaine	0.75(0.65-0.88)	0.010	0.83(0.68-0.99)	0.045
Durée d'antibiotiques en semaine	2(1.25-3.18)	0.003	1.54(0.88-2.7)	0.133

Tableau 10 : Analyse pour l'allergie sans asthme du nourrisson

Caractéristiques	Univariée (OR)	Univarié (p=)	Multivarié (OR)	Multivarié (p)
Retard de croissance intra-utérin	1.15(0.44-2.9)	0.782	1.6(0.5-5)	0.425
Grossesses multiples	0.65(0.36-1.17)	0.148	0.48(0.22-1)	0.043
Allaitement maternel	1.03(0.4-2.6)	0.946	0.4(0.13-1.4)	0.145
Antécédents familiaux d'allergie	2.5(1.07-5.7)	0.034	2.6(1-6.5)	0.043
Antibiotiques per partum	0.64(0.22-1.9)	0.416	0.75(0.22-2.5)	0.647
Corticothérapie anté natale	1.34(0.97-1.85)	0.073	1.4(1-2.1)	0.047
Age gestationnel en semaine	0.87(0.75-1)	0.056	0.88(0.71-1)	0.876
Durée d'antibiotiques en semaine	1.28(0.87-1.85)	0.209	1.6(0.6-1.9)	0.587

Tableau 11 : Analyse pour l'allergie dont asthme du nourrisson

Caractéristiques	Univariée (OR)	Univarié (p=)	Multivarié (OR)	Multivarié (p)
Retard de croissance intra-utérin	1.8(0.77-4.3)	0.168	1.4(0.5-3.9)	0.513
Grossesses multiples	1.31(0.8-2.1)	0.274	1.3(0.7-2.5)	0.392
Allaitement maternel	1.4(0.6-3.3)	0.446	0.74(0.25-2.1)	0.583
Antécédents familiaux d'allergie	2.4(1-5.2)	0.031	2(0.82-5)	0.124
Antibiotiques per partum	0.44(0.15-1.3)	0.132	0.46(0.14-1.5)	0.195
Corticothérapie anté natale	1.1(0.82-1.5)	0.516	1(0.76-1.5)	0.703
Age gestationnel en semaine	0.79(0.69-0.9)	0.001	0.87(0.73-1)	0.112
Durée d'antibiotiques en semaine	1.98(1.2-3.3)	0.008	1.6(0.9-2.9)	0.107

Discussion

Nous montrons dans cette étude que les enfants nés prématurément présentent une tendance à développer de l'asthme du nourrisson en fonction de la durée de l'antibiothérapie administrée en période néonatale. (OR 1.54, IC95% :0.88-2.7). Le facteur de risque principal de développer de l'asthme du nourrisson dans cette étude est l'âge gestationnel. ($p=0,045$). Par ailleurs, nous montrons dans cette étude que les enfants prématurés sont exposés à d'importante quantité d'antibiotiques. (100% des enfants nés avant 28 semaines d'aménorrhée ont reçu des antibiotiques en période néonatale) Nous pouvons ainsi décrire les pratiques en médecine néonatale et discuter de leur justification. Enfin, comme classiquement, nous montrons que les antécédents familiaux d'allergie au premier degré sont un facteur de risque significatif et indépendant de développer une allergie. (OR 2.6, IC95% :1-6.5)

L'utilisation d'antibiotiques en période néonatale présente une tendance chez l'enfant prématuré en faveur d'une association avec l'asthme du nourrisson. Ce résultat complète les données publiées chez le nouveau né à terme de l'étude KOALA en Suède (1), qui montrait que les antibiotiques délivrés durant cette période de la vie étaient associés à un risque d'asthme du nourrisson (« wheezing ») (OR 1.6 ; IC95% : 1.0-2.5) avec un odd ratio comparable au nôtre. Les résultats de notre étude ne sont pas significatifs mais la taille de la cohorte est possiblement insuffisante pour pouvoir conclure. Il est prévu d'étendre prochainement cette étude à une cohorte dont l'effectif sera doublé. En effet, les antibiotiques en période néonatale semblent influencer l'apparition d'asthme du nourrisson, comme on le retrouve dans plusieurs études.(1, 16, 17, 18, 21). Par contre, l'utilisation d'antibiotiques dans les premières années de vie est plutôt en faveur d'une apparition ultérieure d'asthme du nourrisson ou d'asthme à cause de la difficulté à faire la différence chez le nourrisson entre infection et asthme débutant.(19, 20, 34). Un autre facteur de risque de développer un asthme du nourrisson à prendre en compte est l'âge gestationnel. En effet, on retrouve dans notre étude que ce facteur est significatif ce qui complète les résultats de nombreuses études qui montrent l'association entre prématurité et apparition

d'asthme du nourrisson. (25,26,27,28,29) . On sait que les enfants prématurés ont un risque accru de développer des bronchiolites sévères à Virus respiratoire syncytial (41). Ces bronchiolites sévères chez l'enfant et qui nécessitent une hospitalisation sont un facteur de risque de développer un asthme du nourrisson (42,43).

Dans notre étude , beaucoup de prématurés ont reçu des antibiotiques en période néonatale. L'utilisation d'antibiotiques à large spectre, comme la vancomycine, est retrouvé chez 71% des enfants nés avant 27 semaines d'aménorrhée et chez 35% des enfants nés avant 29 semaines d'aménorrhée. L'utilisation du céfotaxime une céphalosporine de 3^{ème} génération est massivement utilisée dans notre cohorte. (84% des enfants) De plus, en pratique néonatale, les enfants prématurés reçoivent souvent des antibiotiques à la naissance pendant 48 heures en attendant la négativité des résultats bactériologiques. Cette pratique de médecine néonatale peut être justifiée par le fait qu'ils sont plus à risque de développer des infections comme le montre une étude sur les extrêmes prématurés qui retrouve 29% d'infections nosocomiales chez les enfants nés avant 28 semaines d'aménorrhée. (4) Mais l'utilisation large d'antibiotiques est parfois critiquable. Le Professeur Joseph Neu, dans un article publié en juin 2007, explique que l'utilisation des antibiotiques chez les enfants prématurés est empirique et qu'elle n'est pas basée sur de réelles preuves scientifiques.(36) Il explique que les naissances prématurés sont parfois dues à une infection et qu'à la naissance l'apparition d'une détresse respiratoire est fréquente et il est difficile de faire la différence entre une infection materno-fœtale et une immaturité pulmonaire. De plus, l'utilisation massive d'antibiotiques chez l'enfant prématuré avec un système immunitaire immature est facteur de modification de la flore intestinale. On retrouve chez l'enfant prématuré un nombre plus important de bactéries pathogènes.(10) De nombreuses études retrouvent donc qu'une modification de la flore intestinale chez les nouveaux nés, prématurés ou non, entraîne un risque accru de développer des allergies. (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Enfin une méta analyse publiée dans *CHEST* en 2006 (17) montre qu'une exposition à au moins une cure d'antibiotiques durant la première année de vie semble augmenter le risque de développer de l'asthme. On peut donc supposer que l'utilisation d'antibiotiques chez des enfants ayant un système immunitaire immature modifierait la flore intestinale et donc serait à l'origine d'un contact plus important avec les allergènes de l'environnement qui favoriseraient le développement des allergies.

Les antécédents d'allergie au premier degré sont un facteur de risque de développer l'allergie chez l'enfant (35). Une revue de la littérature internationale d'octobre 2002 à septembre 2003 montre que les antécédents familiaux sont un facteur de risque important pour les différents types d'allergie: respiratoire, cutanée, alimentaire et médicamenteuse. Dans notre étude les antécédents d'allergie au premier degré (parents ou frère et sœur) est un facteur de risque significatif et indépendant de développer de l'allergie sans asthme du nourrisson (OR 2.6, IC95% :1-6.5).Il multiplierait par 2,6 le risque de développer une allergie. Par contre, il ne semble pas être un facteur de risque de développer de l'asthme du nourrisson dans notre étude (OR 1,12, IC95% :0,41-2,9). Notre résultat confirme donc les données de la littérature en matière d'allergie, puisqu'il constitue un facteur de risque majeur quelque soit l'âge gestationnel ou l'utilisation des antibiotiques. La connaissance de cet antécédent chez l'enfant prématuré devra être pris en compte dans la prévention des allergies et peut être aussi l'utilisation des antibiotiques. L'utilisation des probiotiques chez les enfants à risque pourrait être une réponse. Une étude publiée dans le Lancet (37) en 2001 montre une diminution significative de 50% du risque de développer un eczéma chez des enfants à terme avec des antécédents familiaux d'allergie qui ont reçus un probiotique (Lactobacillus GG). Les enfants prématurés développent une flore digestive anormale comparée aux enfants à terme. (38, 39) Les probiotiques pourraient être une réponse aux allergies car ils réduisent la perméabilité intestinale, ils améliorent la barrière intestinale face aux bactéries, ils normalisent la flore intestinale, ils protègent la flore intestinale face à la colonisation de bactéries pathogènes et ils augmentent la production de cytokines anti inflammatoires (38). A l'avenir, il serait donc intéressant d'utiliser des probiotiques dans la prévention des allergies chez l'enfant prématuré. Une étude publiée en juin 2009 a été effectuée dans le service de néonatalogie de Nantes (40). Elle comparait la tolérance digestive des enfants prématurés ayant pris ou non des probiotiques en période néonatale. Cette population pourrait être étudiée à distance en recherchant l'association de la prise des probiotiques et l'apparition d'une allergie.

CONCLUSION

L'utilisation d'antibiotiques en période néonatale chez le prématuré semblerait être un facteur de risque de développer de l'asthme du nourrisson mais ce résultat non significatif devra être confirmé avec une cohorte plus vaste. L'asthme du nourrisson constitue une entité à part dans la maladie allergique, qui elle, ne semble pas être influencée par l'utilisation des antibiotiques durant cette période de la vie. Le seul facteur de risque significatif de développer des allergies retrouvé dans cette étude est l'existence d'antécédents familiaux d'allergie au premier degré.

Dans cette étude, les enfants prématurés sont massivement exposés aux antibiotiques. Cette pratique destinée à prévenir l'infection néonatale bactérienne est aujourd'hui débattue, et serait peut être moins délétère en combinaison avec des probiotiques qui pourraient jouer un rôle de régulateur de la flore intestinale dans cette période cruciale de maturation immunologique du nouveau-né.

BIBLIOGRAPHIE

1 Ischa Kummeling et coll., “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* 119, no. 1 (Janvier 2007): e225-31, doi:10.1542/peds.2006-0896.

2 A Bourrillon, “Pédiatrie” *Edition MASSON*, 4^e édition.

3 E Mamessier et coll., “[T regulatory lymphocytes, atopy and asthma: a new concept in three dimensions],” *Revue Des Maladies Respiratoires* 22, no. 2 Pt 1 (Avril 2005): 305-11

4 Marisa M Mussi-Pinhata et Maria A C Rego, “[Immunological peculiarities of extremely preterm infants: a challenge for the prevention of nosocomial sepsis],” *Jornal De Pediatria* 81, no. 1 Suppl (Mars 2005): S59-68.

5 Philip C Calder et coll., “Early nutrition and immunity - progress and perspectives,” *The British Journal of Nutrition* 96, no. 4 (Octobre 2006): 774-90.

6 E Maggi, “The TH1/TH2 paradigm in allergy,” *Immunotechnology: An International Journal of Immunological Engineering* 3, no. 4 (Janvier 1998): 233-44.

7 C A Jones, J A Holloway, et J O Warner, “Does atopic disease start in foetal life?,” *Allergy* 55, no. 1 (Janvier 2000): 2-10.

8 B Björkstén, “Allergy priming early in life,” *Lancet* 353, no. 9148 (Janvier 16, 1999): 167-8, doi:10.1016/S0140-6736(05)77212-3.

9 Harrie N Lafeber et coll., “Nutritional factors influencing infections in preterm infants,” *The Journal of Nutrition* 138, no. 9 (Septembre 2008): 1813S-1817S.

10 Elisabeth A M Westerbeek et coll., “The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature,” *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 25, no. 3 (Juin 2006): 361-8, doi:10.1016/j.clnu.2006.03.002.

11 John Penders et coll., “Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy,” *Pediatrics* 118, no. 2 (Août 2006): 511-21, doi:10.1542/peds.2005-2824.

12 B Björkstén et coll., “Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life,” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 108, no. 4 (Octobre 2001): 516-20, doi:10.1067/mai.2001.118130.

13 P V Kirjavainen et coll., “Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning?,” *Gut* 51, no. 1 (Juillet 2002): 51-5.

14 J Levy, “The effects of antibiotic use on gastrointestinal function,” *The American Journal of Gastroenterology* 95, no. 1 Suppl (Janvier 2000): S8-10.

15 M C Noverr et G B Huffnagle, “The 'microflora hypothesis' of allergic diseases,” *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 35, no. 12 (Décembre 2005): 1511-20, doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02379.x.

16 Catherine Cohet et coll., “Infections, medication use, and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in childhood,” *Journal of Epidemiology and Community Health* 58, no. 10 (Octobre 2004): 852-7, doi:10.1136/jech.2003.019182.

17 Fawziah Marra et coll., “Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis,” *Chest* 129, no. 3 (Mars 2006): 610-8, doi:10.1378/chest.129.3.610.

18 Bernt Alm et coll., “Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing,” *Pediatrics* 121, no. 4 (Avril 2008): 697-702, doi:10.1542/peds.2007-1232.

19 Tricia M McKeever et coll., “Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General

Practice Research Database,” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 109, no. 1 (Janvier 2002): 43-50.

20 P Cullinan et coll., “Early prescriptions of antibiotics and the risk of allergic disease in adults: a cohort study,” *Thorax* 59, no. 1 (Janvier 2004): 11-5.

21 Anita L Kozyrskyj, Pierre Ernst, et Allan B Becker, “Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life,” *Chest* 131, no. 6 (Juin 2007): 1753-9, doi:10.1378/chest.06-3008.

22 Juan C Celedón et coll., “Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166, no. 1 (Juillet 1, 2002): 72-5.

23 Goulet O ,”La flore intestinale : un monde vivant à préserver “, *Archives de pédiatrie*, Vol 16-Hors série n°1 (Mars 2009) : 1-14.

24 O Warner, “The early life origins of asthma and related allergic disorders,” *Archives of Disease in Childhood* 89, no. 2 (Février 2004): 97-102.

25 Jouni J K Jaakkola et coll., “Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis,” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 118, no. 4 (Octobre 2006): 823-30, doi:10.1016/j.jaci.2006.06.043.

26 Johanna Metsälä et coll., “Perinatal factors and the risk of asthma in childhood--a population-based register study in Finland,” *American Journal of Epidemiology* 168, no. 2 (Juillet 15, 2008): 170-8, doi:10.1093/aje/kwn105.

27 Bradford D Gessner et Marc-Andre R Chimonas, “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* 62, no. 3 (Mars 2007): 231-6, doi:10.1136/thx.2005.053363.

28 Benjamin A Raby et coll., “Low-normal gestational age as a predictor of asthma at 6 years of age,” *Pediatrics* 114, no. 3 (Septembre 2004): e327-32, doi:10.1542/peds.2003-0838-L.

29 Elianne J L E Vrijlandt et coll., “Gender differences in respiratory symptoms in 19-year-old adults born preterm,” *Respiratory Research* 6 (2005): 117, doi:10.1186/1465-9921-6-117.

30 Bente Kvenshagen, Morten Jacobsen, et Ragnhild Halvorsen, “Atopic dermatitis in premature and term children,” *Archives of Disease in Childhood* (Octobre 1, 2008), doi:10.1136/adc.2008.142869, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829619>.

31 T J David et C I Ewing, “Atopic eczema and preterm birth,” *Archives of Disease in Childhood* 63, no. 4 (Avril 1988): 435-6.

32 Joel J Liem et coll., “The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children,” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 119, no. 5 (Mai 2007): 1203-9, doi:10.1016/j.jaci.2006.12.671.

33 M Siltanen et coll., “Prematurity at birth reduces the long-term risk of atopy,” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 107, no. 2 (Février 2001): 229-34, doi:10.1067/mai.2001.112128.

34 K Wickens et coll., “The association of early life exposure to antibiotics and the development of asthma, eczema and atopy in a birth cohort: confounding or causality?,” *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 38, no. 8 (Août 2008): 1318-24, doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03024.x.

35 C Ponvert, “Allergologie pédiatrique. Quoi de neuf ? Une revue de la littérature internationale d’octobre 2002 à septembre 2003,” *Archives de pédiatrie* 11(2004)1525-1541.

36 J Neu, “Perinatal and neonatal manipulation of the intestinal microbiome : a note of caution,” *Nutrition Reviews* Vol65,no 6(juin 2007) : 282-285

37 M Kalliomäki et coll., “Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial,” *Lancet* 357, no. 9262 (Avril 7, 2001): 1076-1079.

38 M Millar, M Wilks, et K Costeloe, “Probiotics for preterm infants?,” *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 88, no. 5 (Septembre 2003): F354-358.

39 Arthur C Ouwehand, “Antiallergic effects of probiotics,” *The Journal of Nutrition* 137, no. 3 Suppl 2 (Mars 2007): 794S-7S.

40 Carole Rougé et coll., “Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial,” *The American Journal of Clinical Nutrition* 89, no. 6 (Juin 2009): 1828-1835.

41 Marianne Grimaldi et coll., “Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: epidemiologic variations associated with the initiation of palivizumab in severely premature infants with bronchopulmonary dysplasia,” *The Pediatric Infectious Disease Journal* 23, no. 12 (Décembre 2004): 1081-1085.

42 G Wennergren et S Kristjánsson, “Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airway diseases,” *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 18, no. 6 (Décembre 2001): 1044-1058.

43 Lone Graff Stensballe et coll., “The causal direction in the association between respiratory syncytial virus hospitalization and asthma,” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 123, no. 1 (Janvier 2009): 131-137.e1.

ANNEXES

Critères à rechercher à 5 ans

Nom, Prénom :

Antécédents familiaux d'allergie (parents, fratrie) : oui / non

Allergie respiratoire :

Bronchiolite : oui/ non

Asthme du nourrisson (plus de 3 bronchiolite en 2 ans): oui/ non

Asthme : oui / non

Allergie alimentaire : oui / non

APLV suspectée : oui/non , documentée oui/non

Allergie médicamenteuse :

Autre allergie alimentaire : oui / non si oui type :

Oui / Non si oui à quel médicament :

Eczéma, dermatite atopique :

Oui/Non

1. Tabagisme parental : Oui/Non

EFFETS DE L'ANTIBIOTHERAPIE NEONATALE SUR LA SURVENUE D'UNE ALLERGIE CHEZ L'ENFANT PREMATURE

RESUME

Il existe un risque accru de développer un asthme chez les enfants nés à terme ayant reçu des antibiotiques en période néonatale. L'hypothèse physiopathologique repose sur une altération de la flore intestinale induite par les antibiotiques et une modification de la mise en place du système immunitaire. Il n'existe pas de données chez l'enfant prématuré. Nous avons conduit une étude chez 149 enfants nés avant 35 semaines d'aménorrhée et suivis pendant 5 ans dans le réseau de surveillance GRANDIR ENSEMBLE. Nous montrons que 84% des enfants ont été exposés aux antibiotiques. Il existe une tendance à développer un asthme du nourrisson en cas d'antibiothérapie néonatale (OR 1.54, IC95% :0.88-2.7), l'existence d'antécédents familiaux constitue un facteur de risque indépendant d'allergie à 5 ans (OR 2.6, IC95% :1-6.5). L'augmentation de la taille de cette cohorte ainsi que l'introduction de probiotiques pourraient constituer des pistes de recherche dans l'étude des mécanismes de l'allergie et dans sa prévention .

MOTS-CLES

Antibiothérapie

Prématurité

Allergie

Asthme du nourrisson

Flore intestinale