



HAL
open science

Evaluation des effets néonataux de l'exposition in utero de l'azithromycine dans la prévention du travail préterme

Joséphine Mayer

► **To cite this version:**

Joséphine Mayer. Evaluation des effets néonataux de l'exposition in utero de l'azithromycine dans la prévention du travail préterme. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01733618

HAL Id: hal-01733618

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733618>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE
2012**

FACULTE DE PHARMACIE

**MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de PHARMACIE HOSPITALIERE DES COLLECTIVITES**

Soutenu devant le Jury Interrégional
Le 13 septembre 2012

Par Joséphine MAYER
né (e) le 08 mars 1985 à Metz

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE
pour le DIPLOME D'ETAT
de DOCTEUR en PHARMACIE**

**Evaluations des effets néonataux de l'exposition in
utero à l'azithromycine dans la prévention du travail
préterme**

Membres du Jury

Président : François BONNEAUX,

Maître de conférences à la faculté de
Pharmacie de Nancy, Praticien hospitalier

Juges : Ema FERREIRA,

Professeur titulaire de Pharmacie clinique
à l'Université de Montréal, Pharmacien

Philippe FAGNONI

Maître de conférences à la faculté de
Pharmacie de Dijon, Praticien hospitalier

Monique LUX

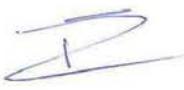
Pharmacien, Praticien hospitalier

Pascale MONFORT

Pharmacien , Praticien hospitalier

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 13 septembre 2012

| | |
|--|--|
| <p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par Mayer Joséphine</p> <p>Sujet : Evaluation des effets néonataux de l'exposition in utero à l'azithromycine dans la prévention du travail préterme</p> <p><u>Jury :</u> Président : Mr BONNEAUX Directeur : Mme FERREIRA et Mr BONNEAUX Juges : Mme LUX, Mme MONFORT et Mr FAGNONI</p> | <p>Vu, Nancy, le 20/08/2012</p> <p>Le Président du Jury Le Directeur de Thèse</p> <p>Mr BONNEAUX Mme Ema FERREIRA</p>   |
| <p>Vu et approuvé, Nancy, le 20 08 2012</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p>Francine PAULUS FACULTE DE PHARMACIE</p> | <p>Vu, Nancy, le 22.08.2012</p> <p>Le Président de l'UDL,</p>  <p>Pierre NUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 4063</p> |

**UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS
Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS

**Section
CNU***

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|----------------------------------|----|---|
| Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ☞ | 82 | <i>Thérapie cellulaire</i> |
| Chantal FINANCE | 82 | <i>Virologie, Immunologie</i> |
| Jean-Yves JOUZEAU | 80 | <i>Bioanalyse du médicament</i> |
| Jean-Louis MERLIN ☞ | 82 | <i>Biologie cellulaire</i> |
| Jean-Michel SIMON | 81 | <i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i> |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | | |
|-------------------------------|----|---|
| Jean-Claude BLOCK | 87 | <i>Santé publique</i> |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | 86 | <i>Pharmacologie</i> |
| Pascale FRIANT-MICHEL | 85 | <i>Mathématiques, Physique</i> |
| Christophe GANTZER | 87 | <i>Microbiologie</i> |
| Max HENRY | 87 | <i>Botanique, Mycologie</i> |
| Pierre LABRUDE | 86 | <i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i> |
| Isabelle LARTAUD | 86 | <i>Pharmacologie</i> |
| Dominique LAURAIN-MATTAR | 86 | <i>Pharmacognosie</i> |
| Brigitte LEININGER-MULLER | 87 | <i>Biochimie</i> |
| Pierre LEROY | 85 | <i>Chimie physique</i> |
| Philippe MAINCENT | 85 | <i>Pharmacie galénique</i> |
| Alain MARSURA | 32 | <i>Chimie organique</i> |
| Patrick MENU | 86 | <i>Physiologie</i> |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| Bertrand RIHN | 87 | <i>Biochimie, Biologie moléculaire</i> |

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-----------------|----|---------------------------|
| Béatrice DEMORE | 81 | <i>Pharmacie clinique</i> |
| Nathalie THILLY | 81 | <i>Santé publique</i> |

MAITRES DE CONFÉRENCES

| | | |
|-------------------|----|--------------------------------|
| Sandrine BANAS | 87 | <i>Parasitologie</i> |
| Mariette BEAUD | 87 | <i>Biologie cellulaire</i> |
| Emmanuelle BENOIT | 86 | <i>Communication et santé</i> |
| Isabelle BERTRAND | 87 | <i>Microbiologie</i> |
| Michel BOISBRUN | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| François BONNEAUX | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| Ariane BOUDIER | 85 | <i>Chimie Physique</i> |
| Cédric BOURA | 86 | <i>Physiologie</i> |
| Igor CLAROT | 85 | <i>Chimie analytique</i> |
| Joël COULON | 87 | <i>Biochimie</i> |
| Sébastien DADE | 85 | <i>Bio-informatique</i> |
| Dominique DECOLIN | 85 | <i>Chimie analytique</i> |
| Roudayna DIAB | 85 | <i>Pharmacie clinique</i> |
| Joël DUCOURNEAU | 85 | <i>Biophysique, Acoustique</i> |
| Florence DUMARCAÏ | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i> |

François DUPUIS 86 Pharmacologie

Faculté de Pharmacie

Présentation

| ENSEIGNANTS (suite) | Section CNU* | Discipline d'enseignement |
|----------------------------|---------------------|---------------------------------------|
| Raphaël DUVAL | 87 | Microbiologie |
| Béatrice FAIVRE | 87 | Hématologie |
| Adil FAIZ | 85 | Biophysique, Acoustique |
| Luc FERRARI | 86 | Toxicologie |
| Caroline GAUCHER-DI STASIO | 85/86 | Chimie physique, Pharmacologie |
| Stéphane GIBAUD | 86 | Pharmacie clinique |
| Thierry HUMBERT | 86 | Chimie organique |
| Frédéric JORAND | 87 | Santé publique |
| Olivier JOUBERT | 86 | Toxicologie |
| Francine KEDZIEREWICZ | 85 | Pharmacie galénique |
| Alexandrine LAMBERT | 85 | Informatique, Biostatistiques |
| Faten MERHI-SOUSSI | 87 | Hématologie |
| Christophe MERLIN | 87 | Microbiologie |
| Blandine MOREAU | 86 | Pharmacognosie |
| Maxime MOURER | 86 | Chimie organique |
| Francine PAULUS | 85 | Informatique |
| Christine PERDICAKIS | 86 | Chimie organique |
| Caroline PERRIN-SARRADO | 86 | Pharmacologie |
| Virginie PICHON | 85 | Biophysique |
| Anne SAPIN-MINET | 85 | Pharmacie galénique |
| Marie-Paule SAUDER | 87 | Mycologie, Botanique |
| Gabriel TROCKLE | 86 | Pharmacologie |
| Mihayl VARBANOV ☞ | 87 | Immuno-Virologie |
| Marie-Noëlle VAULTIER | 87 | Mycologie, Botanique |
| Emilie VELOT ☞ | 86 | Physiologie-Physiopathologie humaines |
| Mohamed ZAIYOU | 87 | Biochimie et Biologie moléculaire |
| Colette ZINUTTI | 85 | Pharmacie galénique |

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER 86 Sémiologie

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD 11 Anglais

☞ En attente de nomination

**Discipline du Conseil National des Universités :*

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon président et co-directeur de thèse,

Monsieur le professeur François BONNEAUX, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Praticien hospitalier

Vous m'avez fait l'honneur de co-diriger cette thèse et présider ce jury. Pour votre disponibilité et votre confiance quant à ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A ma directrice de thèse,

Madame le professeur Ema FERREIRA, Professeur titulaire de Pharmacie Clinique à l'Université de Montréal, Pharmacien

Tu m'as fait l'honneur de diriger cette thèse et de la juger. Merci pour ta disponibilité, le partage de tes connaissances, ton esprit critique et ton soutien au cours de mon année au CHU Sainte-Justine et après. Tu as toute ma profonde reconnaissance.

A mes juges,

Monsieur Philippe FAGNONI, Maître de conférence à la faculté de Pharmacie de Dijon

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

Madame Monique LUX, Docteur en Pharmacie

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de juger ma thèse. Veuillez croire en mes sincères remerciements.

Madame Pascale MONFORT, Docteur en Pharmacie

Vous avez accepté avec gentillesse de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

Je remercie également,

A Toutes les pharmaciennes de l'équipe mère-enfant du CHU Sainte Justine,

Un grand merci pour m'avoir encadré au sein du centre IMAGE et m'avoir enseigné la rigueur et l'esprit critique nécessaire à la pratique du pharmacien.

A l'équipe de la pharmacie Metz-Bon Secours,

Merci pour votre accueil chaleureux et votre bonne humeur. Je garderai un très bon souvenir de cette année parmi vous et espère rester un peu plus longtemps.

A mes co-internes,

Lakshmi, Delphine, Pauline, Marie, Aurélie, Jeany, Jean Louis, Rémy, Mathilde, Nicolas, Jean pierre et Amélie...et les petits jeunes. Merci pour avoir rendu cet internat moins long et plus agréable.

A Julie, et mes petits externes

Merci pour cette complicité au travail ; c'est tellement appréciable.

A ma famille et tout particulièrement,

Mes parents,

Merci pour votre soutien résistant à toute épreuve, votre amour et votre patience lors des nombreuses révisions.

Merci pour votre confiance.

Mon frère et toute sa petite famille,

Qui comptent beaucoup pour moi.

Mes grands mères,

Merci d'avoir suivi avec intérêt toutes mes années d'études. Que vous puissiez être fière de votre petite fille en ce jour.

A mes amis,

Noémie, Dodo, Flo et Cha,

Merci à votre amitié infallible depuis si longtemps, tous ces bons moments partagés et pour ceux à venir.

Nathanaelle et Pierre

Merci pour votre accueil dans votre voisinage messin.

Mes camarades de Fac,

A Philippe, Anne claire, Maxime, Simon, Sulina, Nicolas, Cyrielle, Aline, Aurélie... pour toutes les expériences partagées sur les bancs de notre bonne vieille fac.

Mes VHien,

*Mon Manny, Tee bo, Charly, Thomas, Thierry, Antoine, Dahbia, Ingrid, Za, Eddy et Ophé, Orianne, Fabinou, Jérémi, Hélène, Gigi, Clémousse et Thibault P, Rémy, Aurélie....et tous les autres avec qui j'ai partagé ce toit.
Merci pour cette expérience de fou, très humaine et enrichissante.*

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Liste des tableaux | 14 |
| Liste des figures | 16 |
| Abréviations | 17 |
| Introduction | 18 |
| 1 État des connaissances | 19 |
| 1.1 Prématurité | 19 |
| 1.2 Travail préterme | 19 |
| 1.3 Infections intra-utérines et travail préterme | 20 |
| 1.4 Antibiotiques au cours de la grossesse | 22 |
| 1.4.1 Aminocyclitolides | 23 |
| 1.4.2 Céphalosporines | 24 |
| 1.4.3 Clindamycine | 24 |
| 1.4.4 Fluoroquinolones | 25 |
| 1.4.5 Inhibiteurs des bêta-lactamases | 25 |
| 1.4.6 Macrolides | 26 |
| 1.4.7 Métronidazole | 27 |
| 1.4.8 Nitrofurantoïne | 27 |
| 1.4.9 Pénicillines | 28 |
| 1.4.10 Sulfamides / Triméthoprim | 28 |
| 1.4.11 Tétracyclines | 29 |
| 1.4.12 Vancomycine | 29 |
| 1.5 Antibiotiques dans la prévention du travail préterme | 29 |
| 1.5.1 Données de la littérature médicale et recommandations | 30 |
| 1.5.2 Place de l'azithromycine | 31 |
| 1.6 Complications néonatales du prématuré | 33 |
| 1.6.1 Généralités | 33 |
| 1.6.2 Infections néonatales | 33 |
| 1.6.3 Conséquence sur le profil des infections néonatales | 35 |
| 2 Azithromycine | 37 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2.1 | <u>Pharmacologie (monographie)^{72,73}</u> | 37 |
| 2.2 | <u>Données au cours de la grossesse</u> | 38 |
| 2.3 | <u>Effets néonataux de l'azithromycine</u> | 38 |
| 2.3.1 | Complications infectieuses | 38 |
| 2.3.2 | Sténose du pylore | 39 |
| 2.3.3 | Dysplasie bronchopulmonaire | 40 |
| 2.3.4 | Entérocolite nécrosante | 41 |
| 3 | <u>Objectifs de la recherche</u> | 43 |
| 3.1 | <u>Objectif principal</u> | 43 |
| 3.2 | <u>Objectifs secondaires</u> | 43 |
| 4 | <u>Méthodologie</u> | 44 |
| 4.1 | <u>Population</u> | 44 |
| 4.1.1 | Critères d'inclusion | 44 |
| 4.1.2 | Critères d'exclusion | 45 |
| 4.2 | <u>Mode de sélection</u> | 45 |
| 4.3 | <u>Recrutement et collecte des données</u> | 45 |
| 4.4 | <u>Variables</u> | 46 |
| 4.4.1 | Objectif primaire | 46 |
| 4.4.2 | Objectifs secondaires | 48 |
| 4.5 | <u>Analyse des données</u> | 48 |
| 4.6 | <u>Considérations éthiques</u> | 49 |
| 5 | <u>Résultats</u> | 51 |
| 5.1 | <u>Données démographiques</u> | 51 |
| 5.1.1 | Population | 51 |
| 5.1.2 | Caractéristiques générales | 52 |
| 5.2 | <u>Objectif primaire</u> | 55 |
| 5.2.1 | Incidence des infections | 55 |
| 5.2.2 | Description des infections rapportées | 55 |
| 5.2.3 | Incidence des infections selon l'âge gestationnel | 59 |
| 5.2.4 | Régression logistique sur l'incidence d'infection | 64 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 5.3 | <u>Objectifs secondaires</u> | 65 |
| 5.3.1 | Incidence des complications néonatales | 65 |
| 5.3.2 | Incidence des complications néonatales selon l'âge gestationnel | 66 |
| 5.3.3 | Régression logistique | 71 |
| 6 | Discussion | 74 |
| 6.1 | <u>Objectif primaire</u> | 74 |
| 6.2 | <u>Objectifs secondaires</u> | 76 |
| 6.2.1 | Sténose du pylore | 76 |
| 6.2.2 | Dysplasie bronchopulmonaire | 76 |
| 6.2.3 | Entérocolite nécrosante | 77 |
| 6.2.4 | Rétinopathie | 78 |
| 6.3 | <u>Avantages et limites</u> | 79 |
| 6.3.1 | Avantages | 79 |
| 6.3.2 | Limites | 79 |
| 7 | Conclusion | 81 |
| | Références | 82 |
| | Annexes | 91 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau I : Utilisation des antibiotiques selon le Guide ANTIBIOLOR 2012..... | 23 |
| Tableau II : La répartition des agents pathogènes responsables d'infections néonatales en 2010 aux Etats-Unis ⁶⁶ | 34 |
| Tableau III : Caractéristiques maternelles | 52 |
| Tableau IV : Caractéristiques néonatales..... | 54 |
| Tableau V : Incidence des infections..... | 55 |
| Tableau VI : Description des infections rapportées..... | 56 |
| Tableau VII : Incidence des infections avérées selon l'âge gestationnel..... | 59 |
| Tableau VIII : Caractéristiques des nouveau-nés d'âge gestationnel supérieur à 36 semaines..... | 60 |
| Tableau IX : Caractéristiques des nouveau-nés d'âge gestationnel entre 32 et 36 semaines | 61 |
| Tableau X : Caractéristiques des nouveau-nés d'âge gestationnel entre 25 et 32 semaines | 62 |
| Tableau XI : Caractéristiques des nouveau-nés d'âge gestationnel inférieur à 25 semaines | 63 |
| Tableau XII : Valeurs de la régression logistique de l'incidence d'infections en fonction des différentes covariables..... | 64 |
| Tableau XIII : Répartition des complications néonatales | 65 |
| Tableau XIV : Complications des nouveau-nés d'âge gestationnel supérieur à 36 semaines..... | 67 |
| Tableau XV: Complications des nouveau-nés d'âge gestationnel entre 32 et 36 semaines | 68 |
| Tableau XVI : Complications des nouveau-nés d'âge gestationnel entre 25 et 32 semaines | 69 |
| Tableau XVII : Complications des nouveau-nés d'âge gestationnel inférieur à 25 semaines..... | 70 |
| Tableau XVIII : Régression logistique pour les covariables de la rétinopathie | 71 |

| | |
|--|----|
| Tableau XIX : Régression logistique pour les covariables de l'entérocolite nécrosante.. | 72 |
| Tableau XX : Régression logistique pour les covariables de la dysplasie bronchopulmonaire | 73 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Différentes voies de contamination entraînant une infection intra-utérine..... | 19 |
| Figure 2 : Arbre décisionnel de classification du statut infectieux..... | 45 |
| Figure 3 : Schéma d'inclusion de l'étude..... | 48 |

Abréviations

| | |
|-------------|--|
| ATB | Antibiotique |
| CRAT | Centre de référence sur les agents tératogènes |
| IC | Intervalle de confiance |
| MAP | Menace d'accouchement prématuré |
| MTPT | Menace de travail préterme |
| OMS | Organisation mondiale de la Santé |
| RC | Rapport de cotes = Odds ratio |
| RCIU | Retard de croissance intra-utérin |
| RR | Risque relatif |
| SET | Sonde endotrachéale |
| TET | Tube endotrachéal |
| TPT | Travail préterme |
| VPPC | Ventilation à pression positive continue |

Introduction

À l'hôpital Sainte Justine, l'azithromycine est utilisée en pratique clinique pour prolonger la grossesse lors de travail préterme ou lors de menace de travail préterme sans rupture des membranes.

La demi-vie d'élimination de l'azithromycine est très longue. Lors d'une administration proche du terme, la mère n'aura pas éliminé complètement cet antibiotique lors de l'accouchement. L'enfant est donc potentiellement exposé in utero et dans les premiers jours de vie.

Les complications néonatales du prématuré sont nombreuses et notamment infectieuses. En raison de la fragilité des prématurés, les conséquences sont souvent délétères. Les infections néonatales étant une préoccupation importante dans cette population, nous posons la question de l'impact de l'exposition à l'azithromycine de ces enfants exposés in utero.

L'utilisation d'antibioprophylaxie par ampicilline ou amoxicilline lors de l'accouchement a fait diminuer le nombre d'infections néonatales à Streptocoque du groupe B. L'utilisation de l'azithromycine aurait-elle le même effet sur certaines infections ou au contraire augmenterait-elle les infections à agents pathogènes résistants?

2 État des connaissances

2.1 Prématurité

La prématurité est définie selon l'OMS comme une naissance qui survient avant 37 semaines de gestation. La prématurité représente 75% à 85% de la mortalité périnatale au Canada¹. Les complications nécessitant une hospitalisation prolongée surviennent surtout pour des accouchements avant la 34^{ème} semaine de grossesse¹.

Au Canada, le nombre de naissances prématurées était de 8,2 pour 100 naissances en 2004². On observe une augmentation depuis 1995 (7 pour 100) ; ceci pourrait être lié à l'augmentation de la procréation tardive, au nombre accru des naissances multiples (3% en 2004 au lieu de 2,2% en 1995) et à l'accroissement des naissances prématurées liées à des raisons médicales². Les accouchements prématurés sont soit médicalement provoqués dans 30-35% des cas, soit dus à un travail préterme spontané (avec membranes intactes) dans 40-45%, soit liés à la rupture prématurée des membranes dans 25-30% des cas³.

En France, le nombre de prématurés est de 6,6 pour 100 naissances vivantes en 2010 alors qu'il était de 7,4 pour 100 naissances en 2003⁴. Il en est de même pour le taux d'enfants de petit poids (moins de 1500g) qui a diminué de 7,1 à 6,4 pour 100 naissances. Ceci pourrait être lié à la diminution des grossesses gémellaires de 3,5% à 2,9%⁴.

2.2 Travail préterme

Le travail préterme est défini par des contractions régulières accompagnées de changements cervicaux à moins de 37 semaines de gestation. Il résulte d'une agression ou d'une activation précoce idiopathique du travail normal. Il existe plusieurs hypothèses sur le mécanisme d'initiation du travail : la diminution de la progestérone, l'augmentation de l'ocytocine et l'activation déciduale inflammatoire qui peut être secondaire à une inflammation d'origine variée (ex : infectieuse)³.

Les facteurs de risque du travail préterme sont les antécédents de travail préterme, les grossesses multiples, les anomalies utérines, les infections, l'hydramnios, le tabac, l'alcool et les variables démographiques comme les femmes très jeunes ou d'un âge maternel avancé, les femmes de race noire, les faibles poids de la femme avant la grossesse et les statuts socioéconomiques faibles⁵.

Les anomalies du col de l'utérus (col de l'utérus court ou dilaté) sont associées à un travail préterme dans seulement 4% des cas chez des femmes à faible risque et dans 12 à 20% des cas chez des femmes à haut risque⁵.

2.3 Infections intra-utérines et travail préterme

Les infections intra-utérines seraient impliquées dans 25 à 40% des accouchements prétermes. Elles seraient aussi responsables de la survenue d'anomalies à long terme chez les enfants, comme la leucomalacie périventriculaire, l'infirmité motrice cérébrale et les maladies pulmonaires chroniques³.

Le risque de travail préterme est deux fois plus élevé chez des femmes enceintes atteintes de vaginose bactérienne que chez les autres femmes enceintes⁶. Certains agents pathogènes comme *Neisseria gonorrhoeae* (RC 2,01)⁷, *Chlamydia trachomatis* (RC > 3)⁸, *Trichomonas vaginalis* (RC 1,3)⁹, *Ureaplasma urealyticum* et *Mycoplasma hominis*¹⁰ sont associés au travail préterme.

Le *Streptococcus* du groupe B colonise 36% des femmes enceintes souvent sans symptômes¹¹. Il n'y a pas de relation évidente entre cette colonisation et un travail préterme ; cependant l'incidence de colonisation par *Streptococcus* du groupe B responsables d'infections néonatales, est augmentée lors d'accouchements prématurés¹¹.

L'infection intra-utérine peut atteindre la cavité amniotique par différentes voies (figure 1) comme par ascension des bactéries le long du col de l'utérus, dissémination hématogène, introduction lors d'examen invasifs comme une amniocentèse ou dispersion rétrograde à partir des trompes de Fallope¹².

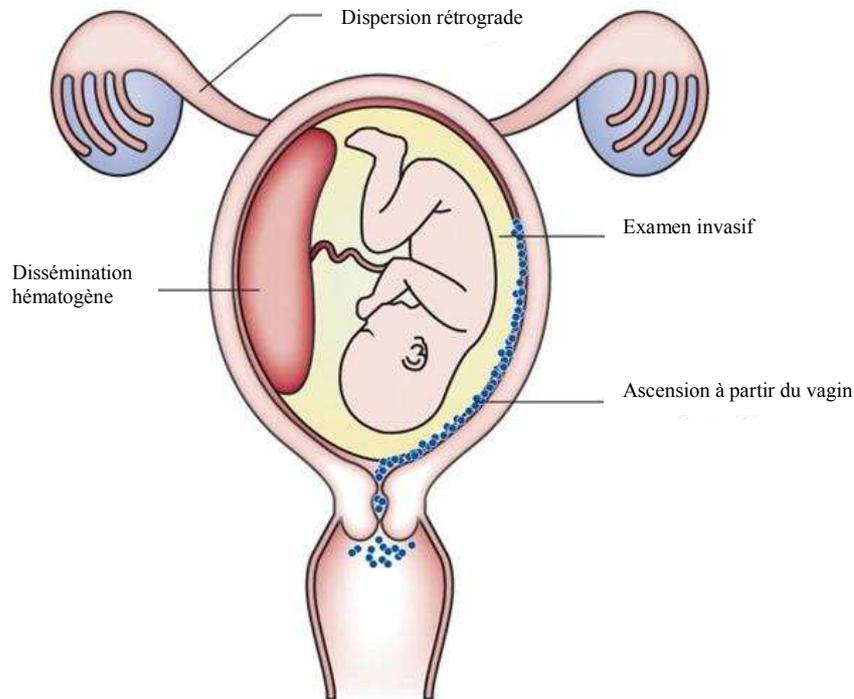


Figure 1 : Différentes voies de contamination entraînant une infection intra-utérine³.

La voie de contamination ascendante, la plus acceptée par la communauté médicale se résume en 4 étapes :

- présence d'agent pathogène au niveau vaginal et cervical
- migration dans la cavité intra-utérine avec réaction inflammatoire = amnionite
- infection du liquide amniotique sans nécessairement une rupture des membranes
- atteinte du fœtus par diverses portes d'entrée

La cavité amniotique est normalement stérile. Cependant la présence de bactéries a été mise en évidence chez 70% des femmes accouchant par césarienne à terme. Cela suggère que la seule présence de bactéries dans le liquide amniotique ne suffit pas pour causer une réponse inflammatoire et un travail préterme³. L'infection néonatale est rapportée chez 33% des cas où une culture du liquide amniotique positive a été identifiée³.

Le mécanisme d'action des infections intra-utérines serait l'activation du système immunitaire de la mère par la production de cytokines inflammatoires comme l'IL-1 et le TNF- α . Ces dernières stimulent la production de prostaglandines par l'amnios et la membrane déciduale qui provoquent les contractions utérines. Les cytokines inflammatoires stimulent aussi la production des enzymes dégradant la matrice extracellulaire des membranes fœtales allant jusqu'à la rupture prématurée des membranes³.

En raison de l'incidence élevée du travail préterme d'origine infectieuse, une antibioprofylaxie est souvent envisagée chez des patientes à haut risque comme celles avec un col de l'utérus court ou béant.

2.4 Antibiotiques au cours de la grossesse

Les médicaments peuvent affecter le déroulement de la grossesse de différentes façons :

- la perte embryonnaire précoce (avant connaissance de la grossesse)
- l'avortement spontané (une fois la grossesse connue)
- les anomalies congénitales mineures ou majeures
- la perte fœtale
- la prématurité
- le retard de croissance
- la mortalité néonatale

Chacune de ces issues a un risque de base dans la population générale qui peut légèrement varier selon les caractéristiques de la mère incluant les origines ethniques.

L'AFSSAPS a émis en 2005 un tableau de recommandations sur l'utilisation des antibiotiques au cours de la grossesse¹³. Aucune mise à jour n'a été réalisée depuis cette première édition.

Le réseau ANTBIOLOR a résumé l'utilisation des antibiotiques au cours de la grossesse sous forme d'un tableau dans son ANTIBIOGUIDE.

Tableau I : Utilisation des antibiotiques selon le Guide ANTIBIOLOR 2012

| | 1 ^{er} trimestre | 2 ^{ème} trimestre | 3 ^{ème} trimestre |
|---|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Aminosides | + | + | + |
| Céphalosporines | + | + | + |
| Clindamycine | + | + | + |
| Fluoroquinolones (sauf norfloxacine et enoxacine) | 0 | 0 | 0 |
| Inhibiteur de bêta-lactamases | + | + | + |
| Macrolides | + | + | + |
| Métronidazole | + | + | + |
| Nitrofurantoïne | + | + | + |
| Pénicillines | + | + | + |
| Sulfaméthoxazole/triméthoprim | 0 | + | + |
| Tétracyclines | + | 0 | 0 |
| Vancomycine | + | + | + |

+ autorisé, 0 interdit.

Nous allons décrire ci-dessous avec plus de précisions, les connaissances rapportées dans la littérature médicale sur l'innocuité des antibiotiques selon leur classe.

2.4.1 Aminocyclitol

Une étude cas-témoins ne montre pas d'association entre une augmentation de malformations et une exposition à différents types d'aminocyclitol par voie parentérale¹³.

De même deux études rapportant l'exposition de 81 femmes au 1^{er} trimestre de la grossesse à la tobramycine et 153 femmes au 1^{er} trimestre de la grossesse à la streptomycine, ne montrent pas d'augmentation du risque de malformations majeures

^{15,16}

Pour les risques d'ototoxicité; dans une étude de cohorte rétrospective, 53 enfants exposés aux aminosides aux environs de 28 semaines de gestation ont un test auditif normal¹⁷.

Les aminosides ne sont donc pas des agents qui sont associés à un risque augmenté de tératogénicité.

2.4.2 Céphalosporines

Près de 6000 expositions aux céphalosporines ont été rapportées au 1^{er} trimestre de la grossesse sans augmentation du taux de malformations congénitales par rapport à la population générale (il y a davantage de données avec les céphalosporines de première génération)^{15,18}.

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) mentionne pour toutes les céphalosporines, quelle que soit leur génération, qu'aucun élément inquiétant n'a été rapporté à ce jour et que leur utilisation est envisageable quel que soit le terme de la grossesse¹⁹.

2.4.3 Clindamycine

Une étude de surveillance rapporte 647 expositions au 1^{er} trimestre de la grossesse sans augmentation du risque de malformations majeures¹⁵. Par ailleurs, aucune anomalie spécifique n'est constatée¹⁵. Un important recul de l'expérience clinique de l'utilisation de la clindamycine, montre que son utilisation à tous les trimestres de la grossesse est rassurante.

2.4.4 Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 15 ans pour les risques potentiels d'arthralgies. Cependant il n'y a pas d'évidence d'augmentation de ce risque²⁰.

Une méta-analyse rapporte 884 expositions chez des femmes enceintes. Il n'y a pas d'augmentation du risque de malformations majeures par rapport à la population générale (RC 1,05 ; (IC 95%, 0,9-1,22)), ni de prédominance d'une anomalie spécifique mis en évidence²¹. De même il n'y a pas de différence sur le risque de mort nés, de prématurés ou de petit poids de naissance entre l'exposition aux fluoroquinolones et la population générale²⁰.

D'autres études rapportent près de 1400 expositions au premier trimestre, dont 411 à la norfloxacin, 175 à la ciprofloxacine, 95 à l'ofloxacine et 57 à la pefloxacine, sans augmentation du risque de malformations majeures^{22,23}. Une étude a réalisé un suivi du développement moteur et squelettique de fœtus exposés aux fluoroquinolones sans montrer d'anomalie²³.

Par ailleurs le CRAT considère que l'usage des fluoroquinolones est envisageable quel que soit le terme de la grossesse²⁴.

2.4.5 Inhibiteurs des bêta-lactamases

Près de 600 expositions à l'acide clavulanique au 1^{er} trimestre de la grossesse (souvent en association avec l'amoxicilline), ne montrent pas d'augmentation du risque de malformations majeures^{15,25,26}. De même, une étude comparant l'amoxicilline seule à l'association d'amoxicilline/acide clavulanique ne montre pas de différence entre ces deux groupes sur le taux de naissances vivantes, taux de prématurés et nombre de petit poids de naissance²⁶.

Une augmentation du risque d'entérocolite nécrosante a été mise en évidence avec l'amoxicilline/acide clavulanique lors d'une utilisation pour la prévention du travail

préterme²⁷. Cependant ce lien avec une entérocolite nécrosante n'a pas été retrouvée dans deux autres études^{28,29}.

Le manque de données avec le tazobactam, notamment au 1^{er} trimestre de la grossesse, ne permet pas d'évaluer le risque³⁰.

2.4.6 Macrolides

Parmi les macrolides, l'érythromycine est le plus connu au 1^{er} trimestre de la grossesse. Trois études de surveillance rapportent plus de 7300 expositions sans augmentation du risque de malformations majeures^{15,31}.

Une association entre un risque augmenté de sténose du pylore et l'érythromycine, a été mise en évidence dans une étude prospective basée sur des registres³². Cependant, il n'y a pas confirmation de ce risque avec les macrolides dans une étude cas-témoins et deux autres études rétrospectives^{33,34,35}.

Plus de 700 expositions à la clarithromycine dont presque 600 au 1^{er} trimestre de la grossesse, ne montrent pas d'augmentation du risque de malformation majeure, ni de prédominance d'anomalie spécifique^{36,37,38}.

Parmi les 2300 expositions à l'azithromycine au 1^{er} trimestre de la grossesse incluant les données de l'Organization of Teratology Information Specialists sous forme d'abrégé, il n'y a pas d'augmentation du risque de malformation majeure par rapport au risque connu dans la population générale de 2-3 %^{36,39,40}. Aucune association avec des malformations cardiaques, musculosquelettiques, génito-urinaires, gastro-intestinales, orofaciales et du système nerveux central n'a été rapportée avec l'usage de l'azithromycine au 1^{er} trimestre de la grossesse⁴⁰.

De nombreuses études aux deuxième et troisième trimestres ont évalué l'efficacité de l'azithromycine en dose unique pour le traitement de la chlamydie durant la grossesse, sans cependant étudier comment se sont terminées ces grossesses⁴¹.

Les macrolides peuvent être utilisés à tous les trimestres de la grossesse.

2.4.7 Métronidazole

Plus de 5000 expositions au 1^{er} trimestre par voie orale ou topique ne rapportent pas d'augmentation du risque de malformations majeures^{15,42,43,44}.

Lors de l'utilisation de métronidazole par voie intravaginale au 2^{ème} et 3^{ème} mois de grossesse, un lien a été constaté avec une hydrocéphalie et une polysyndactylie^{45,46}. Cependant de nombreux biais existent comme une exposition concomitante avec d'autres médicaments, un nombre limité de sujets et un IC proche de 1, et ne permettent pas de confirmer ce lien.

Une méta-analyse suggère que le métronidazole dans une population de femme à risque élevé de travail préterme pourrait augmenter le risque d'accouchement prématuré⁴⁷. Cependant l'indication de l'utilisation du métronidazole diffère selon les études et est difficile à dissocier du risque lié aux vaginoses bactériennes qui augmentent aussi le risque d'accouchements prématurés.

Le métronidazole peut être utilisé à tous les trimestres de la grossesse.

2.4.8 Nitrofurantoïne

Trois études rapportent 3500 femmes exposées au 1^{er} trimestre de la grossesse sans augmentation du risque de malformations majeures^{15,16,48}.

Au moins dix cas d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés en fin de grossesse^{49,50}. Dans ces cas, un lien peu évident est suggéré avec un déficit de l'enfant ou de sa mère en G6PD. Ce risque d'anémie hémolytique reste rare avec la nitrofurantoïne.

La nitrofurantoïne peut être utilisée à tous les trimestres de la grossesse. Cependant elle est à éviter chez les patientes originaires de zones à prévalence élevée en déficience en G6PD et en cas d'accouchement imminent.

2.4.9 Pénicillines

Deux études de surveillance rapportent plus de 25 000 femmes exposées au 1^{er} trimestre de la grossesse sans augmentation de risque de malformations pour la pénicilline et ses dérivés (amoxicilline, ampicilline...) ^{15,16}.

Une étude de cas-témoins ne montre pas de lien entre la survenue de malformations majeures et l'utilisation de l'oxacilline au 1^{er} trimestre ⁵¹.

Toutes les pénicillines peuvent être utilisées à tous les trimestres de la grossesse.

2.4.10 Sulfamides / Triméthoprime

Deux études de surveillance rapportent 1600 femmes exposées au 1^{er} trimestre de la grossesse aux sulfamides sans augmentation du risque de malformations majeures ^{15,16}.

Les sulfamides entraînent un déplacement théorique de la bilirubine de ces récepteurs de l'albumine pouvant provoquer une hyperbilirubinémie. Aucun cas n'a été rapporté dans la littérature médicale chez un nouveau-né suite à une exposition in utero.

Le triméthoprime est un antagoniste des folates dont le rôle est très important lors de l'organogénèse. Dans une étude de surveillance, chez 2296 femmes exposées à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime, les auteurs ont rapporté une augmentation des malformations majeures attendues (5,5% au lieu de 2-3%) et plus particulièrement des malformations cardiovasculaires (1,6% au lieu de 1%) ¹⁵. D'autres études mettent en évidence une association entre les antifolates et des anomalies du tube neural, des malformations cardiovasculaires et des fentes palatines ^{52,53,54}. Le risque serait diminué lors de la prise concomitante d'acide folique, mais la dose protectrice n'est pas précisée ^{52,53}.

L'association sulfaméthoxazole-triméthoprime est déconseillée au 1^{er} trimestre. Toutefois s'il y a une exposition, un supplément d'acide folique de 5 mg est conseillé par le CRAT ⁵⁵.

2.4.11 Tétracyclines

Deux registres médicaux (dont un non publié) rapportent 1300 expositions au 1^{er} trimestre de la grossesse sans augmentation du risque de malformations majeures^{15,16}.

Une revue de la littérature médicale sur les cas d'enfants exposés aux tétracyclines avec ou non une coloration des dents met en évidence que 47 enfants exposés avant 24 semaines de gestion ne présentent pas de coloration, 1 sur 15 enfants exposés entre 25 et 28 semaines de gestation présente une coloration et 12 sur 24 enfants exposés après 29 semaines de gestation présentent une coloration⁵⁶. Ce phénomène est lié à la formation d'un complexe avec l'orthophosphate de calcium qui est incorporé sous cette forme dans les os et les dents lors de la calcification. La calcification commence à partir de 16 semaines de grossesse, ainsi le risque de coloration des dents n'a pas lieu avant cette période.

Pour cette raison, les tétracyclines sont à éviter au cours de la grossesse à partir de 16 semaines de gestation.

2.4.12 Vancomycine

Une étude sur dix enfants exposés in utero à la vancomycine au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre ne rapporte pas de néphrotoxicité ni d'ototoxicité⁵⁷. Aucun cas d'exposition au 1^{er} trimestre de la grossesse n'est retrouvé dans la littérature médicale.

Malgré le peu de données, la vancomycine peut être utilisée à tous les trimestres de la grossesse, avec un bon suivi du traitement par dosage de la vancocinémie chez la mère afin de favoriser une bonne efficacité et de prévenir une toxicité.

2.5 Antibiotiques dans la prévention du travail préterme

L'antibiothérapie antepartum vise à prévenir les infections responsables du travail préterme en utilisant des antibiotiques dont le spectre d'action couvre les bactéries associées à un risque de travail préterme comme *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia*

trachomatis, *Ureaplasma urealyticum* et *Mycoplasma hominis*. Dans cette application, les macrolides pourraient être utilisés grâce à leur action sur les bactéries atypiques comme *Ureaplasma urealyticum* et *Mycoplasma hominis*.

2.5.1 Données de la littérature médicale et recommandations

L'ampicilline, le métronidazole, la clindamycine, l'érythromycine, la ceftizoxime et l'amoxicilline/acide clavulanique ont fait l'objet d'étude d'efficacité dans la prolongation de la durée de gestation lors de menace d'accouchement prématuré.

Une méta-analyse regroupe sept études randomisées entre 1989 et 1995 qui évaluent l'efficacité d'un traitement antibiotique lors de menace d'accouchement prématuré (MAP)⁵⁸. Ces études sont constituées d'un total de 795 patients dont 395 exposés à un des antibiotiques cités ci-dessus. Une différence significative de la durée, entre l'initiation du traitement et l'accouchement, est observée dans deux études en faveur de l'antibiotique (ampicilline et métronidazole, clindamycine). Cette méta-analyse ne montre pas de bénéfice sur la morbidité périnatale (mortalité, infection, détresse respiratoire, entérocolite nécrosante, hémorragie intraventriculaire)⁵⁸ quelque soit l'antibiotique.

L'étude ORACLE II est une étude randomisée entre 1994 et 2000 qui compare quatre schémas thérapeutiques dans la prévention du travail préterme⁷⁷. Il y a 1611 patientes dans le groupe érythromycine, 1550 dans le groupe amoxicilline/acide clavulanique, 1565 dans le groupe amoxicilline/acide clavulanique et érythromycine et 1569 dans le groupe placebo. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes pour la prolongation de la grossesse, la durée d'hospitalisation et le mode d'accouchement. De même, on ne constate pas de bénéfice sur la morbidité périnatale²⁷.

Une autre méta-analyse, rapporte des études ayant notifiées le taux de prématurité chez des enfants exposés à des antibiotiques in utero au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre pour diverses indications versus placebo⁴⁷. Parmi les études retenues, il y a trois études avec exposition

aux macrolides, cinq à la clindamycine et huit au métronidazole. Une association avec un taux plus faible de prématurité a été mise en évidence avec les macrolides et la clindamycine. La pratique canadienne peut utiliser les antibiotiques cités ci-dessus chez des patientes présentant des vaginoses bactériennes ou une rupture prématuré des membranes.

En France, le collège national des gynécologues et obstétriciens français ne recommande pas l'administration systématique d'une antibiothérapie en cas de menace d'accouchement préterme⁵⁹. En effet, il existe une tendance à la prolongation de la grossesse et une réduction des infections maternelles (endométrites) ; cependant cette prolongation n'est pas liée à une réduction de la prématurité et à l'amélioration de l'état néonatal. La revue Prescrire rappelle que dans l'étude Oracle II, l'antibiothérapie ne présente pas de bénéfice⁶⁰. De plus, une large prescription entraînerait la sélection de germes résistants aux antibiotiques classiques⁵⁹. En pratique clinique lors de menace d'accouchement préterme, si une antibiothérapie est envisagée, c'est l'amoxicilline/acide clavulanique qui est utilisé.

2.5.2 Place de l'azithromycine

L'érythromycine est le macrolide le plus étudié dans la prévention du travail préterme lors de membranes intactes. Cependant certains préfèrent l'azithromycine en raison de son profil d'effets indésirables et de son administration facile en une prise par jour. L'azithromycine est active sur plusieurs bactéries à Gram + et bactéries à Gram – dont *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* du groupe B, C, D et F, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* et *Bordetella pertussis*.

L'efficacité de l'azithromycine dans la prolongation de la grossesse en cas de travail préterme a été évaluée dans deux études décrites ci-dessous.

L'étude APPLe menée au Malawi en 2004-2005 incluait 2297 patientes randomisées pour recevoir deux doses de 1g d'azithromycine ou de placebo par voie orale. Aucune

différence significative n'a été observée pour l'incidence des accouchements prématurés entre ces deux groupes (16,8% vs 17,4% ; RC = 0,96 95% IC 0,76-1,21)⁴¹.

Une autre étude au Malawi entre 2003 et 2006, incluait 1320 femmes randomisées en trois groupes pour recevoir soit deux doses de 500mg/25mg de sulfadoxine-pyriméthamine à 28 et 34 semaines de gestation (groupe contrôle), soit une dose mensuelle de 500mg/25mg de sulfadoxine-pyriméthamine (groupe SP), soit une dose mensuelle de sulfadoxine-pyriméthamine plus deux doses de 1g d'azithromycine à 28 et 34 semaines de gestation (groupe AZI-SP)⁶¹. Pour les femmes du groupe AZI-SP, l'incidence d'accouchements prématurés est significativement réduite par rapport au groupe contrôle (RR 0,66 (95% IC; 0,48-0,91, p = 0,01)) et contrairement au groupe SP (RR 0,86 (95% IC; 0,64-1,16, p = 0,32))⁶¹. La durée de grossesse est aussi significativement prolongée de 0,4 semaines de gestation dans le groupe AZI-SP (p<0,01) contrairement au groupe SP (p=0,25). Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre les groupes contrôle, SP ou AZI-SP et des facteurs concomitants comme le nombre de grossesses précédentes ou le statut VIH de la mère. De plus le groupe AZI-SP a une incidence plus faible d'infections à *Trichomonas vaginalis* en post partum (RR = 0,65, p = 0,02)⁶¹.

Dans ces études, l'efficacité de l'azithromycine sur la prolongation de la grossesse n'est pas mise clairement en évidence. Ces deux études sont menées chez des femmes d'origine africaine exposées à des facteurs de risques comme le VIH ou le paludisme. Ces différences permettent difficilement d'extrapoler les résultats à une population de femme Nord-Américaines ou Européennes. On ne peut donc pas conclure quant à l'efficacité de l'azithromycine à la dose de deux fois 1g par voie orale sur la prolongation de la grossesse lors de menace d'accouchement prématuré.

2.6 Complications néonatales du prématuré

2.6.1 Généralités

Un rapport du *National Institute of Child Health and Human Development* en 2010 décrit et quantifie les complications néonatales des prématurés de très faible poids de naissance (entre 401g et 1500g)⁶² :

- Détresse respiratoire : 93%
- Rétinopathie du prématuré : 59%
- Persistance du canal artériel : 46%
- Dysplasie bronchopulmonaire : 42%
- Infections néonatales : 36%
- Entérocolite nécrosante : 11%
- Hémorragie intraventriculaire de grade III et IV : 7 et 9%
- Leucomalacie périventriculaire : 3%

On constate ainsi que les infections néonatales représentent un grand nombre des complications du prématuré. Ces dernières ont un profil spécifique décrit ci-dessous.

2.6.2 Infections néonatales

Les infections néonatales précoces sont des infections qui surviennent précocément à moins de 72 heures de vie. Au contraire, les infections néonatales tardives sont des sepsis survenant après 72 heures⁶³.

Une distinction est faite pour les infections à Streptocoques du groupe B. Elle sont dites précoces à moins de 6 jours de vie et tardives à partir de 7 jours de vie⁶⁴.

Le risque d'infections néonatales augmente avec la prématurité du nouveau-né. L'incidence du sepsis néonatal lors d'un accouchement à la 34^{ème} semaine est de 7,9% comparativement à 0,6% lors d'un accouchement à la 38^{ème} semaine⁶⁵.

Les infections néonatales précoces sont moins fréquentes (6% à 22 semaines et 1% à 28 semaines) que les infections néonatales tardives (58% à 22 semaines et 20% à 28 semaines)⁶².

Tableau II : La répartition des agents pathogènes responsables d'infections néonatales en 2010 aux Etats-Unis⁶⁶

| Agent pathogène | Pourcentage |
|--|--------------------|
| <i>Streptococcus</i> du groupe B | 58,5 |
| <i>Escherichia coli</i> | 22 |
| <i>Streptococcus</i> de groupe non B | 5,5 |
| <i>Enterococcus spp</i> | 2,4 |
| <i>Staphylococcus</i> coagulase négative | 2,4 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 2,4 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1,8 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 1,2 |
| <i>Klebsiella</i> | 0,6 |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | 0,6 |
| Autres | 1,8 |

Dans les années 1970, le Streptocoque du groupe B était la principale cause de morbidité et mortalité des infections néonatales précoces. Un rapport initial rapporte 50% d'issues fatales en Amérique du Nord dans les années 1970⁶⁷. Maintenant cette incidence a diminué suite à l'administration d'antibiotiques chez des mères colonisées ; le taux de mortalité est de 2 à 3% chez des enfants nés à terme mais dépasse 30% pour des enfants prématurés de moins de 33 semaines de gestation⁶⁷.

Le traitement prophylactique des infections à Streptocoques du groupe B, en Amérique du Nord, est l'administration intraveineuse de pénicilline G ou d'ampicilline à la mère pendant le travail.

De même en France l'incidence des infections néonatales à streptocoques du groupe B a diminué de 0,69 en 1997 à 0,23 pour 1000 naissances vivantes en 2006⁶⁸. L'antibioprophylaxie utilisée est une administration d'amoxicilline ou de cefotaxime en intraveineux pendant le travail⁶⁹.

Le traitement empirique des infections néonatales précoces est l'association d'ampicilline intraveineuse 150mg/kg toutes les 12 heures et de gentamicine 4mg/kg par jour (doses peuvent varier selon l'âge gestationnel)⁷⁰.

On peut se demander si l'utilisation des antibiotiques chez la femme enceinte entraînent une modification de la répartition des agents pathogènes et de leurs résistances.

2.6.3 Conséquence sur le profil des infections néonatales

Les données sur les conséquences infectieuses néonatales sont plus nombreuses avec l'utilisation d'une antibioprophylaxie contre *Streptococcus* du groupe B qu'avec l'utilisation des autres antibiotiques. Suite à l'utilisation de l'antibioprophylaxie antistreptocoque, depuis le début des années 1990, la recherche d'émergence de souches résistantes à l'ampicilline a été étudiée.

Une étude de cohorte rétrospective analyse 28 ans d'évolution des infections néonatales précoces ou tardives. On constate une augmentation significative des infections néonatales précoces ou tardives à *E. coli* chez les nouveau-nés prématurés de très faible poids de naissance associée à une augmentation significative du nombre d'infections à *E. coli* résistantes à l'ampicilline⁶³. Cette augmentation n'est pas retrouvée avec toute la population de nouveau-nés. Une association indépendante existe entre la résistance à l'ampicilline chez les nouveau-nés de très faible poids de naissance et l'exposition intrapartum d'ampicilline (RC ajusté (au poids de naissance et l'âge gestationnel) 17,97; 95% IC : 1,59-202,37; p = 0,02)⁶³.

Une étude française a évalué l'impact d'un traitement par antibiotique antepartum pour la rupture prématurée des membranes ou la prophylaxie antistreptocoque intrapartum sur la résistance à l'amoxicilline d'une infection néonatale précoce à *E. coli*. Parmi les infections à *E. coli*, la résistance à l'amoxicilline est significativement associée à un traitement antibiotique antepartum ($p= 0,015$) mais pas à une prophylaxie intrapartum. Selon cette étude, pour la rupture prématurée des membranes, l'amoxicilline est utilisée dans 76% des cas, l'érythromycine dans 16% des cas et l'association amoxicilline/acide clavulanique dans 8% des cas⁶⁶.

Dans une étude de cohorte rétrospective de 1990 à 2007, on a évalué 3 périodes différentes d'utilisation de la prophylaxie antibiotique intrapartum⁷¹. Sur 335 sepsis néonataux précoces, l'utilisation d'un antibiotique à spectre étroit à court terme a permis une diminution des sepsis néonataux précoces notamment à Streptocoques du groupe B, chez tous les enfants à terme ou prématuré (<1500g). Cependant on constate une association entre l'utilisation d'ampicilline et l'augmentation d'infections résistantes à l'ampicilline (36,9% vs 16,8%, $p<0,0001$). Une même association avec une augmentation des infections résistantes à l'ampicilline a été démontrée avec une utilisation prolongée de l'antibiotique de plus de 4h (44,7% vs 14,2%, $p<0,0001$)⁷¹. Les auteurs suggèrent que la prescription de pénicilline est préférable pour l'antibioprophylaxie intrapartum.

On observe que l'administration d'antibiotiques en prophylaxie peut avoir une influence sur le profil d'agents pathogènes présents chez le nouveau-né. Une inquiétude par rapport à une augmentation du nombre d'infections à souches résistantes reste à confirmer.

Dans ces études, les femmes sont en situation d'accouchement prématuré avec ruptures prématurées des membranes et utilisent d'autres antibiotiques que l'azithromycine. Elles ne peuvent donc pas prédire l'impact de l'azithromycine utilisé dans la prolongation de la grossesse sur le profil infectieux. Elles apportent cependant des hypothèses de recherche.

3 Azithromycine

3.1 Pharmacologie (monographie)^{72,73}

L'azithromycine est un antibiotique du type macrolide appartenant au sous-groupe des azalides. Il inhibe la synthèse protéique bactérienne par fixation sur la sous unité 50S du ribosome bactérien.

Son spectre d'action recouvre les bactéries à Gram positifs tel les staphylocoques et streptocoques (groupes B, C, F et G), les bactéries à Gram négatifs tel *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis* et *Bordetella pertussis*, les anaérobies et les autres micro-organismes comme *Ureaplasma urealyticum* et *Chlamydia trachomatis*.

L'azithromycine a un effet post-antibiotique significatif sur certains microorganismes sensibles. La durée moyenne de l'effet post-antibiotique est de 3,5 heures pour *S. pneumonia* et *S. pyogenes*, 3 heures pour *Moraxella catarrhalis* et *Haemophilus influenzae* et 2 heures pour *Klebsiella*.

La biodisponibilité orale de l'azithromycine est de 37 % ; il n'y a pas d'effets de la nourriture sur l'absorption. Le passage tissulaire est rapide et important ; la concentration tissulaire est jusqu'à 50 fois la concentration plasmatique.

La demi-vie d'élimination de l'azithromycine est longue et augmente avec le temps d'exposition ; elle est en moyenne de 68 heures. Cette demi-vie prolongée est attribuable à la forte pénétration dans les tissus. L'azithromycine est mis en réserve dans le domaine intracytoplasmique sous forme de complexes phospholipidiques lysosomiaux.

Avec cette longue demi-vie et sa très bonne distribution tissulaire, l'azithromycine pourrait être intéressant dans la prévention des infections périnatales.

Il y a une modification de la demi-vie moyenne d'élimination chez les enfants de 4 mois à 15 ans ; elle est diminuée à 54,5 heures⁷³. La dose thérapeutique pédiatrique est de 5 à 20mg/kg/jour selon l'indication thérapeutique.

3.2 Données au cours de la grossesse

Il n'y a pas d'effets tératogènes rapportés chez l'animal jusqu'à 200mg/kg/jour, ni d'autres effets néfastes pour le fœtus¹⁵.

Deux études ont évalué le passage placentaire de l'azithromycine : une étude à partir de placenta humain *ex vivo* et une étude chez des femmes enceintes à terme avant une césarienne^{74,75}. Le passage placentaire est en moyenne de 30% de la concentration maternelle.

L'azithromycine peut être utilisée à tous les trimestres de la grossesse. Les données d'innocuité précises de l'exposition à l'azithromycine au cours de la grossesse sont rapportées dans le chapitre 1.4.6 « Macrolides ».

3.3 Effets néonataux de l'azithromycine

3.3.1 Complications infectieuses

Il existe actuellement, à notre connaissance, peu de données sur les complications infectieuses néonatales de l'exposition *in utero* à l'azithromycine.

Une étude de cohorte prospective a analysé les infections systémiques précoces du nouveau-né⁷⁶. Sur 19 891 naissances, 26 cas d'infections confirmées par hémocultures ont été rapportées. Sur 16 infections non *Streptococcus* du groupe B, 11 ont reçu une antibiothérapie antepartum. Un enfant a été exposé aux macrolides (érythromycine) et a développé une infection à *Haemophilis influenzae* résistante à l'érythromycine et à l'ampicilline⁷⁶.

Les effets de l'érythromycine ont été évalués chez 3052 enfants exposés *in utero* dans l'étude ORACLE II, essai randomisé contrôlé publié en 2002 pour évaluer l'efficacité

des antibiotiques pour prévenir la prématurité⁷⁷. Une évaluation des déficits selon le système de classification Muti-Attribute Health Status (MASH) par un questionnaire rempli par les parents, a été effectuée à l'âge de 7 ans. L'utilisation de l'érythromycine in utero est associée à une légère augmentation des déficits fonctionnels bénins comparativement à l'amoxicilline/acide clavulanique. On constate qu'il y a une augmentation de la prévalence des infirmités motrices cérébrales associées à l'exposition aux antibiotiques en anténatal (érythromycine ou amoxicilline/acide clavulanique)⁷⁷. La puissance de cette étude pour détecter un lien entre ces complications néonatales et les deux antibiotiques est insuffisante.

Dans cette même étude, des hémocultures positives postnatales et des cas d'entérocolites nécrosantes sont rapportés. Le pourcentage d'infections néonatales est inférieur avec l'exposition à l'érythromycine qu'avec l'exposition à l'amoxicilline/acide clavulanique, l'association des deux antibioprophyaxies et le placebo.

Une méta-analyse du réseau Cochrane en 2002 a été conduite sur l'utilisation des antibiotiques pour l'inhibition du travail préterme chez des femmes aux membranes intactes. On ne constate aucune différence sur les suites néonatales comme les hémocultures positives, les entérocolites nécrosantes, les hémorragies intraventriculaires et les anomalies cérébrales majeures⁷⁸.

3.3.2 Sténose du pylore

Chez les enfants atteints de sténose du pylore, une partie du pylore devient anormalement épais, entraînant un rétrécissement et une élongation du canal pylorique. L'obstruction du pylore qui s'en suit est compensée par une dilatation, une hypertrophie et un hyperpéristaltisme de l'estomac provoquant des vomissements après ingestion d'aliments⁷⁹. La prévalence de sténose du pylore aux Etats-Unis est de 0,5-4,2 pour 1000 naissances vivantes et survient dans les 2 à 12 premières semaines de vie⁷⁹. Les facteurs de risque sont génétiques et environnementaux. Une incidence augmentée a été rapportée chez des enfants exposés en prénatal au thalidomide, à l'hydantoïne et à la

triméthadione⁷⁹. L'administration des macrolides en postnatal dans les 3 premiers mois de vie chez les enfants a été associée à la survenue de sténose du pylore^{79,33}.

Le lien entre l'exposition à l'érythromycine au cours de la grossesse et la sténose du pylore est remarquée dans une étude prospective ; 4 enfants ont été exposés à l'érythromycine au premier trimestre soit 0,2% avec un risque relatif de 3,03 (IC 95% : 1,08-8,50)³². La prise de macrolides chez la mère dans les 10 dernières semaines de grossesse suggère un risque augmenté mais non significatif dans une étude rétrospective³³. De même une autre étude rétrospective et une étude cas témoins ne confirment pas cette association avec l'érythromycine^{34,35}.

Les expositions à l'azithromycine dans ces études sont insuffisantes et se basent sur peu de cas pour conclure s'il existe un lien ou non avec un risque augmenté de sténose du pylore chez des enfants exposés *in utero* à cet antibiotique.

3.3.3 Dysplasie bronchopulmonaire

La dysplasie bronchopulmonaire est définie comme une dépendance à l'oxygène pendant au moins 28 jours après la naissance quelle que soit la ventilation mécanique utilisée⁸⁰. Elle caractérise une affection de la croissance microvasculaire pulmonaire et du développement alvéolaire. L'incidence aux États-Unis est de 20% pour des enfants prématurés de poids de naissance inférieur à 1500g⁸⁰.

Une méta-analyse de 57 études montre l'association de la chorioamniotite avec la dysplasie bronchopulmonaire avec un RC non ajusté de 1,89 (IC 95%: 1,56-2,3)⁸¹.

Selon une étude, *Ureaplasma spp* est responsable de 30% des chorioamniotites. La présence d'*Ureaplasma spp* induit une réponse inflammatoire caractérisée par l'augmentation du nombre de neutrophiles et macrophages alvéolaires et du taux de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et IL-8) comparé à des enfants non colonisés ou infectés⁸². Les macrolides sont connus pour avoir un effet anti-inflammatoire. Ils inhibent la chimiotaxie des neutrophiles et donc leur migration vers le site de l'inflammation⁸³. Ils inhibent aussi les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6)⁸³.

L'azithromycine a montré son efficacité dans une étude *in vitro* sur l'*Ureaplasma urealyticum* issue de prélèvements endotrachéaux de nouveau-nés prématurés de très faible poids de naissance⁸⁴. Cette étude montre aussi une supériorité d'efficacité de l'azithromycine par rapport à l'érythromycine ; cependant les données *in vivo* sont à confirmer⁸⁴. Pour ces raisons, les macrolides, notamment l'azithromycine, pourraient être efficaces dans la prévention des dysplasies bronchopulmonaires.

Une étude pilote prospective, randomisée en double aveugle évoque un effet bénéfique de l'administration d'azithromycine pendant 6 semaines, chez 40 nouveau-nés prématurés de moins de 1000g, dans la prévention de la dysplasie bronchopulmonaire. Les effets bénéfiques concernent surtout la diminution significative d'utilisation de stéroïdes inhalés et la durée de ventilation mécanique (13 jours sous azithromycine contre 35 jours sous placebo (p=0,02))⁸⁵.

Le même groupe d'auteurs a réalisé une étude prospective, randomisée en double aveugle en prenant en compte la présence ou non d'*Ureaplasma spp* dans les aspirations trachéales des nouveau-nés⁸⁶. Elle ne confirme pas l'effet bénéfique de l'azithromycine sur la prévention des dysplasies bronchopulmonaires, mais une diminution du développement de ces dernières et des décès chez les nouveau-nés colonisés ou infectés par *Ureaplasma*⁸⁶.

3.3.4 Entérocolite nécrosante

L'entérocolite nécrosante est un processus d'inflammation et de nécrose de la paroi intestinale. L'incidence moyenne des entérocolites nécrosantes aux Etats-Unis et au Canada est de 7% pour les nouveau-nés avec un poids de naissance entre 500 et 1500g⁸⁷. Le taux de décès associé aux entérocolites nécrosantes est de 20 à 30% ; le plus haut taux étant pour les enfants nécessitant une chirurgie⁸⁷. Généralement, l'entérocolite nécrosante se développe dans les 3 à 10 premiers jours de vie, mais certains enfants l'ont développé après quelques mois de vie⁸⁸.

La physiopathologie de l'entérocolite nécrosante n'est pas encore complètement connue. Les causes en sont multifactorielles et comportent des prédispositions génétiques, une immaturité intestinale, une microvascularisation intestinale déséquilibrée, une réponse inflammatoire et une colonisation anormale^{87,88}. Certains micro-organismes seraient associés à l'entérocolite nécrosante comme les entérobactéries (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*), les *Clostridia spp* et les *Salmonellae spp*⁸⁸ ; cependant il est impossible de confirmer leur présence par culture intestinale⁸⁷.

Dans une étude prospective observationnelle, l'incidence de l'entérocolite nécrosante est deux fois supérieure chez des enfants colonisés par *Ureaplasma spp* (12,3%) au niveau des sécrétions bronchiques que chez les enfants non colonisés (5,5%) ($p=0,023$)⁸⁹. De plus, les concentrations de cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et IL-1) sont plus élevées dans le sang de cordon des enfants colonisés par *Ureaplasma* et qui présentent une entérocolite nécrosante⁸⁹. *Ureaplasma* semble être un facteur pathogène des entérocolites nécrosantes par colonisation de la muqueuse digestive ou par l'altération de la réponse immunologique locale.

Dans l'étude ORACLE II, on observe un pourcentage d'entérocolite nécrosante inférieur avec l'érythromycine qu'avec l'amoxiciline/acide clavulanique ou l'association des deux antibioprofylaxies mais pas versus placebo⁷⁷.

L'azithromycine, par son spectre d'action sur l'*Ureaplasma spp* et son effet anti-inflammatoire, pourrait avoir un rôle théorique dans la prévention de l'entérocolite nécrosante.

4 Objectifs de la recherche

L'azithromycine est utilisée au CHU de Sainte-Justine à Montréal au Canada dans la prévention du travail préterme chez les femmes enceintes avec des membranes intactes, sans toutefois avoir des certitudes claires de son efficacité. Est-ce que cette utilisation *in utero* influence les processus infectieux chez le nouveau-né ? Est-ce que les enfants exposés *in utero* à l'azithromycine sont plus à risque d'une infection ou est-ce que cette utilisation modifie le profil bactérien?

4.1 Objectif principal

Cette étude a pour but de comparer la proportion des infections néonatales chez les nouveau-nés dont les mères ont pris de l'azithromycine dans le but de prolonger la grossesse, à un groupe de nouveau-nés dont les mères n'ont pas pris l'azithromycine dans la prévention d'accouchement prématuré.

4.2 Objectifs secondaires

1. Cette étude a aussi pour but de décrire les infections rapportées ainsi que les agents pathogènes responsables et leur profil de résistance.
2. Cette étude permettra aussi de comparer le taux de complications néonatales des enfants exposés *in utero* à l'azithromycine par rapport à un groupe d'enfants non exposés *in utero* à l'azithromycine.

5 Méthodologie

5.1 Population

5.1.1 Critères d'inclusion

Dans cette étude sont inclus des enfants nés au CHU Sainte Justine de femmes admises pour risque de travail préterme ou début de travail préterme avec les membranes intactes entre le 1^{er} janvier 2006 et le 1^{er} août 2010. Les enfants inclus sont les enfants de femmes incluses dans une étude précédente (PARTULA 1 voir annexe 1) sur les effets de l'azithromycine sur la prolongation de la grossesse chez des patientes présentant des facteurs de risques de travail préterme.

Ces femmes étaient des femmes enceintes à moins de 34 semaines de gestation hospitalisées au CHU Sainte-Justine pour risque de menace de travail préterme ou travail préterme débuté, entre le 1^{er} janvier 2006 et le 1^{er} août 2010. La menace de travail préterme et le travail préterme sont des diagnostics posés par le médecin traitant à l'arrivée à l'hôpital et consignés au dossier. Un risque de travail préterme est considéré comme la présence d'une des conditions suivantes ou plus où l'azithromycine pourrait être indiquée en vue de la prolongation de la grossesse :

- Chorioamnionite;
- Boue amniotique;
- Col utérin court (< 25 mm avant la 34^e semaine de gestation);
- Cerclage (urgent ou prophylactique);
- Membranes bombantes.

Les doses d'azithromycine administrées sont variables entre 250 et 1000 mg pour une cure de 2 à 5 jours. La prescription de l'azithromycine est un choix libre du médecin.

5.1.2 Critères d'exclusion

Nous avons exclu les enfants exposés *in utero* à des antibiotiques dans les 14 jours précédant l'hospitalisation de la mère. La prise d'antibioprophylaxie antistreptococcique lors de l'accouchement n'est pas un critère d'exclusion. La prise de ce dernier a lieu généralement après celle d'azithromycine, elle n'a donc pas pu influencer la fin de la grossesse et son impact sur les infections néonatales est connu.

Les enfants nés de mères avec rupture prématurée des membranes (complications infectieuses différentes pouvant influencer les résultats), ou par extraction fœtale avant 37 semaines de gestation liée à une condition médicale sont aussi exclus.

De même les enfants nés dans un autre établissement sont exclus même si le suivi de la grossesse a été réalisé dans l'équipe mère-enfant du CHU Sainte-Justine, en raison de l'impossibilité de collecter les données.

5.2 Mode de sélection

Le groupe exposé est constitué des enfants nés de femmes incluses dans l'étude PARTULA 1 et traitées par l'azithromycine pour le prolongement de la grossesse. Le groupe non-exposé correspond aux enfants nés de femmes incluses dans l'étude PARTULA 1 et hospitalisées pour risque de travail préterme ou début de travail préterme mais n'ayant pas reçu d'azithromycine.

5.3 Recrutement et collecte des données

Les dossiers des patientes ont été sélectionnés grâce au logiciel GesPharX8 permettant d'extraire les numéros de dossiers de toutes les patientes ayant reçu de l'azithromycine au CHU Sainte Justine aux dates nous intéressant. À partir des dossiers maternels, il est possible de vérifier que l'indication de l'azithromycine correspondait bien à la prévention du travail préterme.

Le groupe de femmes non traitées par azithromycine a été constitué à partir de codifications des archives, parmi des dossiers de patientes hospitalisées en obstétrique/gynécologie pour risque de travail pré-terme, menace de travail préterme ou travail pré-terme. Un nombre équivalent de patientes n'ayant pas reçu d'azithromycine et respectant les critères d'inclusion et d'exclusion a été recruté dans le groupe contrôle.

A partir des dossiers des mères, nous avons pu obtenir le numéro de dossier du ou des enfants correspondants.

Les dossiers étaient obtenus auprès du département des archives du CHU Sainte-Justine. Nous avons utilisé un formulaire standardisé de recueil des données (Annexe 4). Cette feuille correspond à la fois au recueil des données maternelles et néonatales et a été élaborée par l'équipe de recherche à la suite du recensement des écrits scientifiques pour identifier les éléments importants à recueillir.

5.4 Variables

5.4.1 Objectif primaire

La *variable principale dépendante* est la proportion d'infections néonatales qui caractérise notre objectif principal, soit une variable discontinue. Pour déterminer la présence ou non d'une infection, on se base sur la prescription d'antibiotiques chez le nouveau-né. Ensuite on distingue la prescription d'ampicilline et gentamicine en prophylaxie et cette même prescription pour une suspicion d'infection rapportée par le médecin dans le dossier médical. Les valeurs biologiques comme les nombres de globules blancs et la PCR sont aussi recherchées dans le dossier patient afin de confirmer le diagnostic. Cependant ces valeurs biologiques sont très peu retrouvées donc la présence ou non d'infection ne peut reposer uniquement sur ces critères.

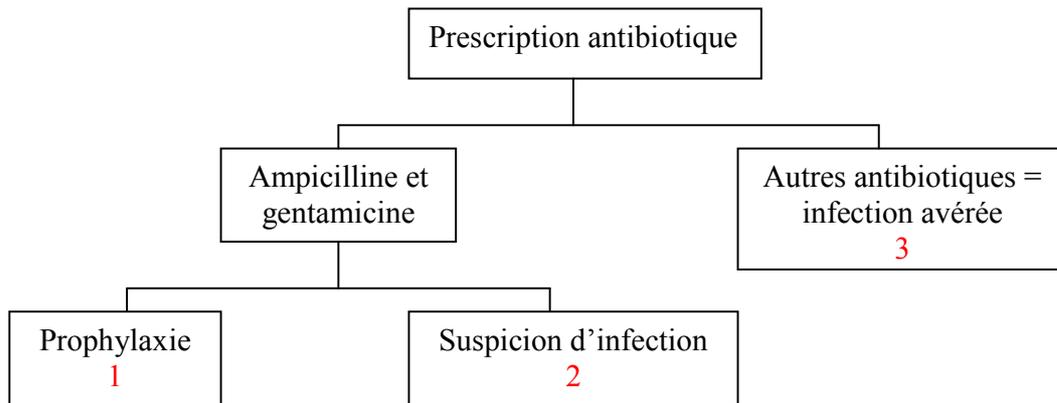


Figure 2 : Arbre décisionnel de classification du statut infectieux

L'administration d'antibiotiques au nouveau-né autre que la gentamicine et l'ampicilline témoigne d'une infection traitée avec une antibiothérapie adaptée et de l'existence d'un antibiogramme pour un agent pathogène donné. L'administration d'érythromycine en gel ophtalmique est systématique pour la prévention des ophtalmies à gonocoques et chlamydia chez tous les nouveau-nés. Cette prescription n'est donc pas prise en compte.

Les situations infectieuses seront classées selon le schéma ci-dessus :

- 0 = absence d'infection
- 1 = prophylaxie
- 2 = suspicion d'infection
- 3 = infection avérée

La *variable indépendante* est la prise d'azithromycine par la mère pendant la grossesse pour prolongation de la grossesse.

Les *covariables* sont les caractéristiques pouvant influencer les résultats de la variable dépendante. Les covariables continues sont la dose cumulée d'azithromycine prise par la mère, la durée entre la dernière dose d'azithromycine et l'accouchement, l'âge gestationnel lors de l'accouchement, la durée du travail et le poids à la naissance.

Les covariables nominales sont la prise d'azithromycine par la mère pendant la grossesse pour prolongation de la grossesse, la prise d'autres antibiotiques (comme antibioprophylaxie antistreptococcique) par la mère, le type d'accouchement (vaginal ou par césarienne), la présence de chorioamnionite et de membranes bombantes.

5.4.2 Objectifs secondaires

Pour l'analyse des objectifs secondaires, les *variables principales dépendantes* seront la proportion de chaque complication néonatale.

La *variable indépendante* est la prise d'azithromycine par la mère pendant la grossesse pour prolongation de la grossesse.

Les *covariables* vont dépendre de chaque type de complications néonatales.

Les covariables continues peuvent être l'âge gestationnel, le poids de naissance, la durée totale sous ventilation mécanique, la durée sous tube endotrachéal, la durée de traitement par corticoïdes, la durée du travail et le nombre de doses de surfactant.

Les covariables discontinues peuvent être la présence d'infection, de chorioamniotite, de membranes bombantes, l'administration de surfactant et le type d'accouchement (voie vaginale ou césarienne).

5.5 Analyse des données

Nous avons réalisé un test de distribution des valeurs pour chaque variable continue. Si la distribution ne suit pas une loi normale, nous nous intéressons à la médiane et non à la moyenne. Nous avons stratifié les enfants en sous-groupes exposés et non exposés en fonction de l'âge gestationnel :

- Nouveau-nés à terme : > 36 semaines de gestation
- Prématurés : entre 32 et 36 semaines de gestation

- Grands prématurés : entre 25 et 32 semaines de gestation
- Très grands prématurés : < 25 semaines de gestation

En cas de grossesses multiples, les nouveau-nés seront analysés comme des individus différents.

L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS Statistics Version 19. L'analyse des variables dichotomiques est effectuée par un test du Chi-2 ou de Fisher alors que l'analyse des données quantitatives est réalisée par un test t de Student (si la distribution est normale) ou par un test non paramétrique de Mann-Whitney pour échantillons indépendants (si la distribution n'est pas normale). Nous considérons qu'un risque α de 5% est significatif.

Une régression logistique est réalisée afin de déterminer l'impact des différentes covariables sur l'incidence des infections.

Si une augmentation ou une diminution statistiquement significative est constatée, une analyse plus précise selon la gravité de la complication peut être envisagée (notamment la dysplasie bronchopulmonaire en fonction du besoin de corticoïdes) par régression logistique.

5.6 Considérations éthiques

Seuls les dossiers pertinents pour notre recherche ont été consultés et seules les données en lien avec notre étude ont été relevées. Les données extraites n'étaient pas accessibles à des personnes autres qu'aux investigateurs de cette étude. Elles ont été conservées sous clef à la pharmacie et dans un ordinateur muni d'un mot de passe sous la responsabilité des investigateurs principaux de l'étude. Les dossiers et les feuilles de collecte de données ont été anonymisées et codées. Aucun patient n'a été privé de traitement puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective. La collecte des données a été effectuée dès réception de l'accord de la Direction des Affaires Médicales et Universitaires (DAMU).

Le protocole a reçu l'approbation du Comité d'Éthique de la Recherche (CÉR) du CHU Sainte-Justine (Annexe 2 et 3).

6 Résultats

6.1 Données démographiques

6.1.1 Population

Au total nous avons identifié 228 dossiers de nouveau-nés de femmes admises au CHU Sainte-Justine entre le 1^{er} janvier 2006 et le 1^{er} août 2010 pour risque de travail préterme ou début de travail préterme et incluses dans l'étude PARTULA 1. Treize dossiers ont été exclus pour les raisons suivantes :

- 7 enfants sont nés de femmes ayant accouché dans un autre hôpital que le CHU Sainte Justine
- 3 dossiers de mère non accessibles donc impossibilité de faire le lien avec leur nouveau-né.
- 3 dossiers d'enfants non accessibles

Sur les 215 enfants inclus, 113 nouveau-nés ont été exposés *in utero* à l'azithromycine et 102 n'ont pas été exposés.

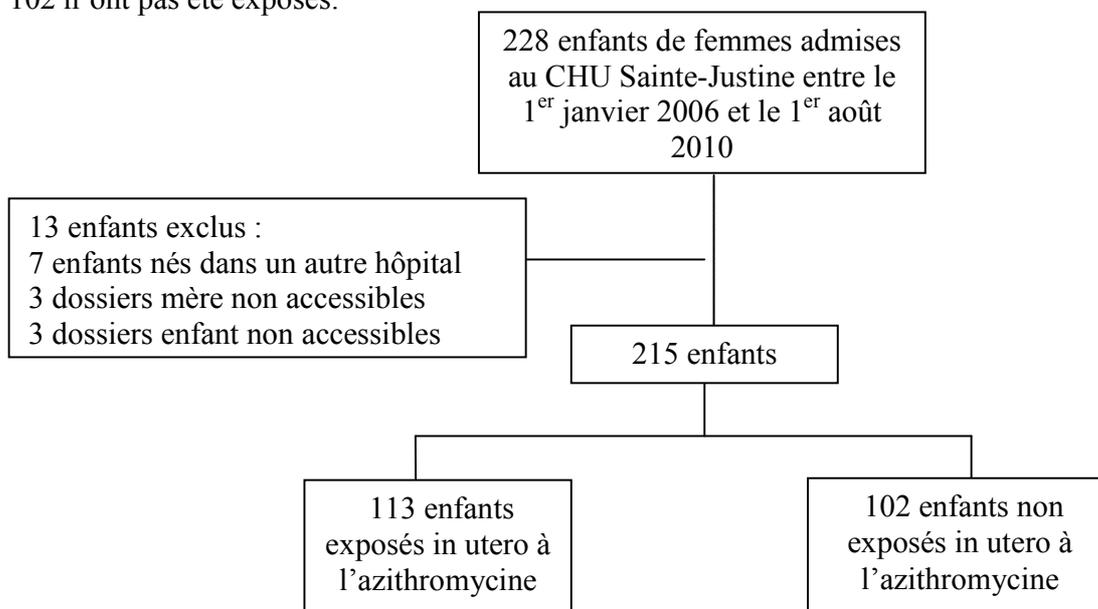


Figure 3 : Schéma d'inclusion de l'étude

6.1.2 Caractéristiques générales

Le tableau II regroupe les caractéristiques générales des mères des enfants inclus dans notre étude. Les enfants exposés *in utero* à l'azithromycine sont nés de 96 mères et ceux non exposés sont nés de 94 mères.

Tableau III : Caractéristiques maternelles

| | Exposés (96) | | Non exposés (94) | | p |
|---|--------------|------------|------------------|------------|------|
| | Moyenne | Écart-type | Moyenne | Écart-type | |
| Âge maternel (année) | 30 | 16-46 | 30 | 17-44 | 0,61 |
| Parité | 3 | 1-11 | 3 | 1-9 | 0,84 |
| | Nombre | % | Nombre | % | p |
| Tabac | 16 | 16,7 | 11 | 11,7 | 0,33 |
| Ethnies | | | | | |
| Caucasienne | 54 | 56,3 | 47 | 50 | 0,54 |
| Noire | 21 | 21,9 | 19 | 20,2 | |
| Asiatique | 2 | 2,1 | 1 | 1,1 | |
| Hispanique | 1 | 1 | 3 | 3,2 | |
| Amérindienne | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| Inconnue | 17 | 17,7 | 24 | 25,5 | |
| Complications de grossesses | | | | | |
| Diabète gestationnel | 9 | 9,4 | 6 | 6,4 | 0,44 |
| Hypertension gestationnelle | 1 | 1 | 3 | 3,2 | 0,3 |
| Anémie | 14 | 14,6 | 13 | 13,8 | 0,88 |
| Retard de croissance intrautérine | 2 | 2,1 | 1 | 1,1 | 0,57 |
| Polyhydramnios | 4 | 4,2 | 1 | 1,1 | 0,18 |
| Oligohydramnios | 3 | 3,1 | 3 | 3,2 | 0,98 |
| Facteurs de risques de prématurité | | | | | |
| TPT | 20 | 20,8 | 26 | 27,7 | 0,27 |
| MTPT | 29 | 30,2 | 31 | 33 | 0,68 |

| | | | | | |
|-----------------------------------|----|------|----|------|--------|
| Risque TPT* | 47 | 49 | 37 | 39,4 | 0,18 |
| Chorioamniotite | 13 | 13,5 | 1 | 1,1 | 0,001 |
| Cerclage | 38 | 39,6 | 24 | 25,5 | 0,039 |
| Boue amniotique (<i>Sludge</i>) | 37 | 38,5 | 3 | 3,2 | <0,001 |
| Membranes bombantes | 44 | 45,8 | 26 | 27,7 | 0,009 |
| Col court | 55 | 57,3 | 34 | 36,2 | 0,004 |

RCIU : retard de croissance intra-utérine, TPT : travail préterme, MTPT : menace de travail préterme

* : une même femme peut présenter plusieurs facteurs de risque de travail préterme parmi ceux ci-dessous.

Les deux groupes de mères sont comparables pour les caractéristiques ethniques, la consommation de tabac et les antécédents de complications de grossesse. Cependant nous pouvons constater une différence entre ces deux groupes de femmes sur la présence de facteurs de risques d'accouchement prématuré. Les mères ayant reçu de l'azithromycine présentent plus de facteurs de risques tel la présence de chorioamniotite, de cerclage, de membranes bombantes, de la boue amniotique (*sludge*) et d'un col de l'utérus court, que celles n'ayant pas reçu l'azithromycine.

Le tableau IV présente les caractéristiques générales des nouveau-nés des mères ci-dessus et inclus dans l'étude.

Les deux groupes de nouveau-nés ne sont pas comparables au niveau de l'âge gestationnel. Les enfants exposés à l'azithromycine sont nés à un âge gestationnel (29 semaines et 6 jours) significativement plus faible que les enfants non exposés (32 semaines et 4 jours) $p = 0,002$. Pour cette raison le poids de naissance est aussi significativement plus faible chez les enfants exposés. La fréquence d'hospitalisation des nouveau-nés dans un service de soins intensifs est aussi plus importante chez les nouveau-nés exposés *in utero* ; ceci peut être lié aux données non ajustées à l'âge gestationnel.

Tableau IV : Caractéristiques néonatales

| | Exposés (113) | | | Non exposés (102) | | | p |
|--|---------------|---------|------|-------------------|---------|------|-------|
| | Moyenne | Min | Max | Moyenne | Min | Max | |
| Âge gestationnel (semaines) | 29,9 | 17,8 | 40,2 | 32,6 | 16,6 | 43,4 | 0,005 |
| Poids de naissance (g) | 1713 | 174 | 5295 | 2180 | 138 | 4320 | 0,005 |
| Apgar 1 | 5,5 | 0 | 10 | 6,1 | 0 | 10 | 0,24 |
| Apgar 5 | 6,6 | 0 | 10 | 7 | 0 | 10 | 0,48 |
| Apgar 10 | 7,1 | 0 | 10 | 7,2 | 0 | 10 | 0,82 |
| | Médiane | Étendue | | Médiane | Étendue | | p |
| Durée d'hospitalisation (jours) | 6 | 0-282 | | 3 | 0-153 | | 0,005 |
| | Nombre | % | | Nombre | % | | p |
| Sexe | | | | | | | 0,34 |
| Masculin | 66 | 58,4 | | 53 | 52 | | |
| Féminin | 47 | 41,6 | | 49 | 48 | | |
| Lieu d'hospitalisation | | | | | | | 0,01 |
| Unité de soins intensifs de néonatalogie | 56 | 49,6 | | 28 | 27,5 | | |
| Soins intermédiaires | 6 | 5,3 | | 7 | 6,8 | | |
| Pouponnière | 7 | 6,2 | | 17 | 16,6 | | |
| Mère-enfant | 29 | 25,6 | | 34 | 33,4 | | |
| Morgue | 15 | 13,3 | | 16 | 15,7 | | |
| Décès | 24 | 21,2 | | 24 | 23,5 | | 0,69 |

P<0,05 test t Student

Afin de s'affranchir de cette différence d'âge gestationnel, des analyses ont été effectuées selon les 4 sous-groupes d'âge gestationnel prédéfinis.

De même, la durée d'hospitalisation des enfants exposés à l'azithromycine est plus longue que dans le groupe non exposé.

6.2 Objectif primaire

6.2.1 Incidence des infections

Pour analyser l'incidence des infections, les enfants nés vivants décédés en péripartum, c'est-à-dire à moins de 24 heures de vie, n'ont pas été retenus puisqu'ils sont décédés de complications liées à la prématurité et à l'immaturité fonctionnelle de certains organes. De plus, ils sont exclus de l'analyse car aucune infection ne peut être documentée. Ainsi 37 dossiers ont été exclus.

Sur les 178 enfants inclus, 95 ont été exposés in utero à l'azithromycine et 83 n'ont pas été exposés.

Les données sur les différentes situations infectieuses sont rapportées dans le tableau V.

Tableau V : Incidence des infections

| | Exposés (95) | | Non exposés (83) | | p |
|-----------------------|--------------|------|------------------|------|--------|
| | Nombre | % | Nombre | % | |
| Absence d'infection | 40 | 42,1 | 56 | 67,5 | 0,001 |
| Infection avérée | 28 | 29,5 | 5 | 6 | <0,001 |
| Suspicion d'infection | 25 | 26,3 | 20 | 23,8 | 0,59 |

L'incidence d'infection avérée dans le groupe exposé in utero à l'azithromycine est statistiquement supérieure au groupe non exposé (28 contre 5, $p < 0.001$).

6.2.2 Description des infections rapportées

Les infections rapportées parmi les enfants inclus dans l'étude sont décrites dans le tableau VI ci-dessous.

Tableau VI : Description des infections rapportées

| Numéro infection | Âge gestationnel | Prise d'Azithromycine | Type d'infection | Agent pathogène | Profil antibiogramme |
|------------------|------------------|-----------------------|--|--|---|
| 1 | 25 sem 3/7 | Non | Pneumonie | Streptocoque B | - |
| 2 | 26 sem | Non | Sepsis clinique | - | - |
| 3 | 26 sem 3/4 | Non | Conjonctivite | <i>S. aureus</i> | - |
| 4 | 24 sem 5/7 | Non | Sepsis | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | Résistant ampicilline |
| 5 | 24 sem 2/7 | Non | Sepsis | <i>E coli</i> | Résistant ampicilline, pipéracilline |
| 6 | 33 sem 2/7 | Oui | Sepsis | - <i>E.coli</i> - <i>K. pneumoniae</i> | - Résistant ampicilline, sulfaméthoxazole/triméthoprime - Résistant ampicilline |
| 7 | 26 sem 3/7 | Oui | Conjonctivite | <i>Staph aureus</i> | - |
| 8 | 34 sem 5/7 | Oui | - Cellulite - Pneumonie | - none - <i>Enterobacter cloacae</i> | Résistant : ampicilline, cefazoline, cefoxitine, ceftazidime, ticarcilline, piperacilline |
| 9 | 23 sem 3/7 | Oui | Pneumonie | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Sensible à tout |
| 10 | 26 sem 5/7 | Oui | -Infection urinaire - Pneumonie - Sepsis | - <i>E.coli</i> - <i>S. aureus</i> - <i>S. hominis</i> | - Sensible à tout -Résistant : clindamycine, érythromycine, oxacilline |
| 11 | 32 sem | Oui | Sepsis clinique | - | - |
| 12 | 32 sem | Oui | Sepsis | <i>Streptococcus mitis</i> | Résistant : érythromycine, intermédiaire : pénicilline |

| | | | | | |
|----|------------|-----|---------------------|-----------------------------------|--|
| | | | | | érythromycine, oxacilline |
| 24 | 25 sem 5/7 | Oui | Sepsis clinique | - | - |
| 25 | 25 sem 5/7 | Oui | Sepsis | Staph coag - | Résistant : clindamycine, érythromycine, oxacilline |
| 26 | 26 sem | Oui | Pneumonie | <i>K. pneumoniae</i> | Ampicilline |
| 27 | 24 sem 4/7 | Oui | Pneumonie | - | - |
| 28 | 24 sem 4/7 | Oui | Pneumonie | <i>Klebsiella oxytoca</i> | Résistant : ampicilline Intermédiaire : pipéracilline |
| 29 | 26 sem | Oui | Pneumonie | <i>Enterococcus faecalis</i> | Sensible : ampicilline, vancomycine |
| 30 | 25 sem 3/7 | Oui | Sepsis | <i>Enterobacter aerogenes</i> | Resistant : ampicilline, cefazoline, cefoxitine, pipéracilline, tazocilline |
| 31 | 23 sem 6/7 | Oui | Surinfection SET | <i>Citrobacter koseri</i> | Résistant : ampicilline, pipéracilline |
| 32 | 23 sem 4/7 | Oui | Pneumonie | <i>Citrobacter koseri</i> | Résistant : ampicilline, pipéracilline |
| 33 | 24 sem | Oui | Sepsis | E. coli | Résistant : ampicilline, pipéracilline |

Les infections rapportées dans le groupe non exposé sont :

- 1 conjonctivite
- 1 pneumonie
- 3 septicémies

Les infections rapportées dans le groupe exposé sont :

- 2 infections urinaires
- 2 infections cutanées
- 5 infections oculaires
- 12 pneumonies ou surinfections de sonde endotrachéale
- 11 septicémies

De manière générale les agents pathogènes les plus rencontrés sont *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* et *Citrobacter koseri*. Ils sont majoritairement résistants à l'ampicilline pour les entérobactéries et à la clindamycine, érythromycine et cloxacilline pour les staphylocoques.

Sept bactéries sont rapportées résistantes à un macrolide (l'érythromycine).

6.2.3 Incidence des infections selon l'âge gestationnel

Pour nous affranchir des différences d'âge gestationnel, des analyses en sous-groupes ont été réalisées. Le tableau VII résume les données sur les infections avérées.

Tableau VII : Incidence des infections avérées selon l'âge gestationnel

| | Exposés (95) | | Non exposés (83) | | p |
|--------------------------------|--------------|------|------------------|------|-------|
| | Nombre | % | Nombre | % | |
| >36 semaines (n=78) | 1 | 3,57 | 0 | 0 | 0,17 |
| Entre 32 et 36 semaines (n=31) | 5 | 23,8 | 0 | 0 | 0,092 |
| Entre 25 et 32 semaines (n=55) | 16 | 42,1 | 3 | 16,7 | 0,06 |
| < 25 semaines (n=14) | 6 | 75 | 2 | 16,7 | 0,03 |

P<0,05.

Le nombre d'infections avérées est toujours supérieur dans le groupe exposé à l'azithromycine quelque soit la tranche d'âge gestationnel. Cependant la différence est statistiquement significative uniquement pour les nouveau-nés nés à moins de 25 semaines de gestation (p=0,03).

Les tableaux VIII, IX, X et XI présentent les caractéristiques précises de la population de chaque sous-groupe d'analyse.

Tableau VIII : Caractéristiques des nouveau-nés d'âge gestationnel supérieur à 36 semaines

| | Exposés (28) | | | Non exposés (52) | | | p |
|--|--------------|---------|------|------------------|---------|------|-------|
| | Moyenne | Min | Max | Moyenne | Min | Max | |
| Âge gestationnel (semaines) | 38,12 | 36,4 | 40,3 | 38,57 | 36 | 43,4 | 0,17 |
| Poids de naissance (g) | 3128 | 2500 | 4200 | 3227 | 2000 | 4300 | 0,36 |
| Apgar 1 | 8,5 | 1 | 9 | 7,7 | 1 | 9 | 0,08 |
| Apgar 5 | 9 | 9 | 9 | 8,7 | 5 | 9 | 0,016 |
| Apgar 10 | 9,1 | 9 | 10 | 8,9 | 8 | 10 | 0,04 |
| | Médiane | Étendue | | Médiane | Étendue | | p |
| Durée d'hospitalisation (jours) | 3 | 0-26 | | 3 | 1-30 | | |
| | Nombre | % | | Nombre | % | | p |
| Sexe | | | | | | | |
| Masculin | 17 | 60,7 | | 31 | 60,4 | | 0,98 |
| Féminin | 11 | 39,3 | | 21 | 39,6 | | |
| Lieu d'hospitalisation | | | | | | | |
| Unité de soins intensifs de néonatalogie | 2 | 7,1 | | 3 | 5,8 | | 0,4 |
| Soins intermédiaires | 0 | 0 | | 2 | 3,8 | | |
| Pouponnière | 4 | 14,3 | | 15 | 28,8 | | |
| Mère-enfant | 22 | 78,6 | | 32 | 61,5 | | |
| Décès | 0 | 0 | | 0 | 0 | | |
| | Exposés (28) | | | Non exposés (50) | | | p |
| | Nombre | % | | Nombre | % | | |
| Absence d'antibiotique | 27 | 96,4 | | 47 | 94 | | 0,67 |
| Infection avérée | 1 | 3,6 | | 0 | 0 | | 0,17 |
| Suspicion d'infection | 0 | 0 | | 3 | 6 | | 0,19 |

Les enfants, dans ce sous-groupe d'âge gestationnel de plus de 36 semaines, sont comparables sur l'âge gestationnel, le poids de naissance et le lieu d'hospitalisation. L'incidence des infections ne diffère pas entre les enfants exposés et non exposés

Tableau IX : Caractéristiques des nouveau-nés d'âge gestationnel entre 32 et 36 semaines

| | Exposés (21) | | | Non exposés (10) | | | p |
|--|--------------|---------|------|------------------|---------|------|-------|
| | Moyenne | Min | Max | Moyenne | Min | Max | |
| Âge gestationnel (semaines) | 33,43 | 32 | 35,8 | 33,71 | 32,3 | 35,6 | 0,62 |
| Poids de naissance (g) | 2105 | 1310 | 4045 | 2150 | 1560 | 3150 | 0,86 |
| Apgar 1 | 7,2 | 1 | 10 | 8 | 4 | 9 | 0,42 |
| Apgar 5 | 8,3 | 3 | 10 | 8,6 | 7 | 9 | 0,56 |
| Apgar 10 | 8,9 | 7 | 10 | 8,9 | 8 | 9 | 0,85 |
| | Médiane | Étendue | | Médiane | Étendue | | p |
| Durée d'hospitalisation (jours) | 11 | 2-218 | | 21 | 0-48 | | 0,55 |
| | Nombre | % | | Nombre | % | | p |
| Sexe | | | | | | | |
| Masculin | 13 | 61,9 | | 4 | 40 | | 0,252 |
| Féminin | 8 | 38,1 | | 6 | 60 | | |
| Lieu d'hospitalisation | | | | | | | |
| Unité de soins intensifs de néonatalogie | 10 | 47,6 | | 4 | 40 | | 0,69 |
| Soins intermédiaires | 6 | 28,6 | | 4 | 40 | | |
| Pouponnière | 3 | 14,3 | | 2 | 20 | | |
| Mère-enfant | 2 | 9,5 | | 0 | 0 | | |
| Décès | 0 | 0 | | 0 | 0 | | |
| | Exposés (21) | | | Non exposés (10) | | | p |
| | Nombre | % | | Nombre | % | | |
| Absence d'ATB | 10 | 47,6 | | 6 | 60 | | 0,52 |
| Infection avérée | 5 | 23,8 | | 0 | 0 | | 0,092 |
| Suspicion d'infection | 5 | 23,8 | | 4 | 40 | | 0,35 |

Les enfants, dans ce sous-groupe d'âge gestationnel entre 32 et 36 semaines, sont comparables. Comme le sous groupe ci dessus, l'incidence des infections n'est pas différents entre les enfants exposés et non exposés.

Tableau X : Caractéristiques des nouveau-nés d'âge gestationnel entre 25 et 32 semaines

| | Exposés (39) | | | Non exposés (17) | | | |
|--|--------------|---------|------|------------------|---------|------|------|
| | Moyenne | Min | Max | Moyenne | Min | Max | p |
| Âge gestationnel (semaines) | 27,43 | 25 | 31,6 | 27,57 | 25 | 31,6 | 0,75 |
| Poids de naissance (g) | 1073 | 610 | 3250 | 1108 | 750 | 1970 | 0,78 |
| Apgar 1 | 5,2 | 1 | 9 | 5,3 | 0 | 9 | 0,81 |
| Apgar 5 | 7 | 2 | 9 | 7 | 0 | 10 | 0,96 |
| Apgar 10 | 7,8 | 3 | 9 | 7,4 | 2 | 10 | 0,36 |
| | Médiane | Étendue | | Médiane | Étendue | | p |
| Durée d'hospitalisation (jours) | 52 | 1-147 | | 75 | 0-109 | | 0,68 |
| | Nombre | % | | Nombre | % | | p |
| Sexe | | | | | | | |
| Masculin | 22 | 56,4 | | 8 | 47 | | 0,58 |
| Féminin | 16 | 42,1 | | 9 | 53 | | |
| Lieu d'hospitalisation | | | | | | | |
| Unité de soins intensifs de néonatalogie | 37 | 97,4 | | 16 | 94,4 | | 0,26 |
| Soins intermédiaires | 0 | 0 | | 0 | 0 | | |
| Pouponnière | 0 | 0 | | 0 | 0 | | |
| Mère-enfant | 1 | 2,6 | | 0 | 0 | | |
| Morgue | 0 | 0 | | 1 | 5,6 | | |
| Décès | 5 | 13,2 | | 3 | 16,7 | | 0,73 |
| | Exposés (38) | | | Non exposés (17) | | | |
| | Nombre | % | | Nombre | % | | p |
| Absence d'ATB | 2 | 5,3 | | 2 | 11,1 | | 0,43 |
| Infection avérée | 16 | 42,1 | | 3 | 16,7 | | 0,06 |
| Suspicion d'infection | 19 | 52 | | 10 | 61,1 | | 0,55 |

Les enfants, dans ce sous-groupe d'âge gestationnel entre 25 et 32 semaines, sont comparables. L'incidence d'infections avérées est statistiquement différente entre le groupe d'enfants exposés à l'azithromycine et non exposés.

Tableau XI : Caractéristiques des nouveau-nés d'âge gestationnel inférieur à 25 semaines

| | Exposés (26) | | | Non exposés (23) | | | p |
|--|--------------|---------|------|------------------|---------|------|------|
| | Moyenne | Min | Max | Moyenne | Min | Max | |
| Âge gestationnel (semaines) | 22 | 17,8 | 24,6 | 22,57 | 16,6 | 24,7 | 0,39 |
| Poids de naissance (g) | 728 | 174 | 5295 | 717 | 138 | 4285 | 0,97 |
| Apgar 1 | 1,6 | 0 | 9 | 2,1 | 0 | 8 | 0,53 |
| Apgar 5 | 2,2 | 0 | 9 | 2,2 | 0 | 8 | 0,99 |
| Apgar 10 | 2,4 | 0 | 10 | 2,3 | 0 | 9 | 0,85 |
| | Médiane | Étendue | | Médiane | Étendue | | p |
| Durée d'hospitalisation (jours) | 0 | 0-282 | | 0 | 0-153 | | |
| | Nombre | % | | Nombre | % | | p |
| Sexe | | | | | | | |
| Masculin | 14 | 53,8 | | 10 | 43,5 | | 0,57 |
| Féminin | 12 | 46,2 | | 13 | 56,5 | | |
| Lieu d'hospitalisation | | | | | | | |
| Unité de soins intensifs de néonatalogie | 7 | 26,9 | | 6 | 26,1 | | 0,66 |
| Soins intermédiaires | 0 | 0 | | 1 | 4,3 | | |
| Pouponnière | 0 | 0 | | 0 | 0 | | |
| Mère-enfant | 4 | 15,4 | | 2 | 8,7 | | |
| Morgue | 15 | 57,7 | | 14 | 60,9 | | |
| Décès | 19 | 73,1 | | 21 | 91,3 | | 0,08 |
| | Exposés (8) | | | Non exposés (6) | | | p |
| | Nombre | % | | Nombre | % | | |
| Absence d'ATB | 1 | 12,5 | | 1 | 16,7 | | 0,82 |
| Infection avérée | 6 | 75 | | 2 | 33,3 | | 0,03 |
| Suspicion d'infection | 1 | 12,5 | | 3 | 50 | | 0,12 |

Les enfants, dans ce sous-groupe d'âge gestationnel de moins de 25 semaines, sont comparables sauf pour le taux de décès. L'incidence d'infections avérées est statistiquement différente entre le groupe d'enfants exposés à l'azithromycine et non

exposés. Cependant ce sous-groupe à un nombre très faible de sujets, rendant ainsi la puissance statistique très faible.

6.2.4 Régression logistique sur l'incidence d'infection

Une régression logistique est réalisée pour identifier les covariables (ou facteurs concomitants) sur le lien entre la prise d'azithromycine in utero et une incidence augmentée d'infections néonatales.

Les résultats de cette régression logistique sont rapportés dans le tableau XII.

Tableau XII : Valeurs de la régression logistique de l'incidence d'infections en fonction des différentes covariables

| | RC | IC 95% | | p |
|------------------------------|--------|-----------|-----------|---------|
| | | Inférieur | Supérieur | |
| Traitement par azithromycine | 4,595 | 1,427 | 14,797 | 0,011 |
| Poids de naissance | 0,151 | 0,068 | 0,335 | < 0,001 |
| Chorioamniotite | 10,888 | 0,798 | 148,592 | 0,073 |
| Prise d'autres antibiotiques | 2,399 | 0,818 | 7,039 | 0,111 |

p est significatif si <0,05.

L'âge gestationnel, le type d'accouchement, la durée du travail et la présence de membranes bombantes n'ont pas d'impact sur l'incidence des infections néonatales. Cependant on constate que la covariable « chorioamniotite » peut influencer le lien entre la prise d'azithromycine et l'incidence d'infections néonatales.

La population d'enfants exposés à l'azithromycine et présentant une infection avérée est de 28 enfants. Ce groupe est trop faible pour que les résultats d'une régression logistique analysant l'impact de la dose cumulée d'azithromycine et la durée entre la dernière dose et l'accouchement, soient fiables.

6.3 Objectifs secondaires

6.3.1 Incidence des complications néonatales

Les enfants décédés en péripartum, c'est-à-dire à moins de 24 heures de vie, n'ont pas été retenus. La plupart des complications néonatales analysées surviennent après quelques jours de vie ; excepté l'hypotension et la détresse respiratoire qui sont secondaires à une insuffisance cardiaque et pulmonaire.

Les caractéristiques des complications néonatales sont rapportées dans le tableau XIII.

Tableau XIII : Répartition des complications néonatales

| | Exposé (95) | | Non exposé (83) | | p |
|--|-------------|---------|-----------------|---------|--------|
| | Nombre | % | Nombre | % | |
| Hémorragie intracrânienne | 9 | 9,5 | 5 | 6 | 0,38 |
| Entérocolite nécrosante | 10 | 10,5 | 7 | 8,4 | 0,43 |
| Dysplasie bronchopulmonaire | 20 | 21,1 | 8 | 9,5 | 0,03 |
| Persistance du canal artériel | 23 | 24,2 | 12 | 14,3 | 0,09 |
| Hypotension | 23 | 24,2 | 12 | 14,5 | 0,06 |
| Rétinopathie | 20 | 21,1 | 4 | 4,8 | 0,001 |
| Détresse respiratoire | 62 | 65,3 | 3 | 39,7 | <0,001 |
| • Utilisation VPPC | 57 | 91,9 | 25 | 75,7 | <0,001 |
| • Utilisation de surfactant pulmonaire | 26 | 41,9 | 12 | 36,4 | 0,58 |
| | Médiane | Étendue | Médiane | Étendue | p |
| Durée de la ventilation mécanique | 10,5 jours | 1-282 | 7 jours | 1-90 | 0,38 |
| Durée de ventilation par TET | 2 jours | 0-110 | 3 jours | 0-44 | 0,58 |
| Nombre de doses de surfactant pulmonaire | 1 | 0-3 | 1 | 0-3 | |
| Durée d'utilisation corticoïdes | 0 jour | 0-59 | 0 jour | 0-5 | 0,64 |

VPPC : ventilation à pression positive continue, TET : tube endotrachéal

Aucune leucomalacie ni sténose du pylore n'a été rapportée, ces complications néonatales n'ont donc pas été analysées.

Dans notre population, la dysplasie bronchopulmonaire, la détresse respiratoire et la rétinopathie semblent avoir une incidence augmentée chez les enfants exposés in utero à l'azithromycine. Une analyse par sous-groupes d'âge gestationnel sera effectuée pour contrôler ce biais car les enfants exposés sont de plus petit poids et d'âge gestationnel.

6.3.2 Incidence des complications néonatales selon l'âge gestationnel

Une analyse par sous-groupes d'âge gestationnel a été réalisée afin de soustraire la différence d'âge gestationnel entre les enfants exposés et non exposés.

Les tableaux XIV, XV, XVI et XVII présentent les caractéristiques précises des complications néonatales de chaque sous-groupe d'analyse.

Tableau XIV : Complications des nouveau-nés d'âge gestationnel supérieur à 36 semaines

| | Exposé (28) | | Non exposé (50) | | p |
|--|-------------|---------|-----------------|---------|------|
| | Nombre | % | Nombre | % | |
| Hémorragie intracrânienne | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Entérocolite nécrosante | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Dysplasie bronchopulmonaire | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Persistance du canal artériel | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Hypotension | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Rétinopathie | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Détresse respiratoire | 2 | 7,1 | 4 | 7,7 | 0,93 |
| • Utilisation VPPC | 2 | 7,1 | 4 | 7,7 | 0,93 |
| • Utilisation de surfactant pulmonaire | 0 | 0 | 3 | 6 | 0,44 |
| | Médiane | Étendue | Médiane | Étendue | p |
| Durée de la ventilation mécanique | 9 jours | 2-16 | 1,5 jours | 1-2 | 0,22 |
| Durée de ventilation par TET | 1 jour | 0-2 | 0,5 jour | 0-1 | 0,68 |
| Nombre de doses de surfactant pulmonaire | 0 | 0 | 0 | 0-1 | |

VPPC : ventilation à pression positive continue, TET : tube endotrachéale

Dans ce sous-groupe d'âge gestationnel supérieur à 36 semaines, seulement six complications néonatales ont été rapportées. La différence entre les enfants exposés à l'azithromycine et les enfants non exposés n'est pas statistiquement significative.

Tableau XV : Complications des nouveau-nés d'âge gestationnel entre 32 et 36 semaines

| | Exposé (21) | | Non exposé (10) | | p |
|--|-------------|---------|-----------------|---------|-------|
| | Nombre | % | Nombre | % | |
| Hémorragie intracrânienne | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Entérocolite nécrosante | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Dysplasie bronchopulmonaire | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Persistance du canal artériel | 1 | 4,8 | 0 | 0 | 0,48 |
| Hypotension | 3 | 14,3 | 1 | 10 | 0,74 |
| Rétinopathie | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Détresse respiratoire | 16 | 76,2 | 6 | 60 | 0,35 |
| • Utilisation VPPC | 11 | 52,4 | 4 | 40 | 0,52 |
| • Utilisation de surfactant pulmonaire | 1 | 9,1 | 0 | 0 | 0,53 |
| | Médiane | Étendue | Médiane | Étendue | p |
| Durée de la ventilation mécanique | 2 jours | 1-18 | 1 jour | 1-3 | 0,093 |
| Durée ventilation de par TET | 0 jour | 0-18 | 0 jour | 0 | 0,12 |
| Nombre de doses de surfactant pulmonaire | 0 | 0-1 | 0 | 0 | |

VPPC : ventilation à pression positive continue, TET : tube endotrachéale

Les complications néonatales dans le sous-groupe d'âge gestationnel entre 32 et 36 semaines sont comparables entre les enfants exposés à l'azithromycine et les enfants non exposés. 20 complications néonatales sont rapportées chez les enfants exposés et 7 chez les enfants non exposés.

Tableau XVI : Complications des nouveau-nés d'âge gestationnel entre 25 et 32 semaines

| | Exposé (38) | | Non exposé (17) | | p |
|--|-------------|---------|-----------------|---------|------|
| | Nombre | % | Nombre | % | |
| Hémorragie intracrânienne | 7 | 18,4 | 3 | 16,7 | 0,87 |
| Entérocolite nécrosante | 7 | 18,4 | 6 | 33,3 | 0,22 |
| Dysplasie bronchopulmonaire | 14 | 36,8 | 5 | 27,8 | 0,5 |
| Persistance du canal artériel | 16 | 42,1 | 10 | 55,6 | 0,35 |
| Hypotension | 17 | 44,7 | 6 | 33,3 | 0,42 |
| Rétinopathie | 14 | 36,8 | 4 | 22,2 | 0,27 |
| Détresse respiratoire | 37 | 97,4 | 18 | 100 | 0,5 |
| • Utilisation VPPC | 37 | 97,4 | 16 | 88,9 | 0,2 |
| • Utilisation de surfactant pulmonaire | 23 | 60,5 | 8 | 44,4 | 0,67 |
| | Médiane | Étendue | Médiane | Étendue | p |
| Durée de la ventilation mécanique | 13 jours | 1-117 | 20 jours | 2-90 | 0,96 |
| Durée de ventilation par TET | 2 jours | 0-78 | 4 jours | 0-32 | 0,82 |
| Nombre de doses de surfactant pulmonaire | 1 | 0-3 | 1 | 0-2 | |
| Durée d'utilisation corticoïdes | 0 jour | 0-51 | 0 jour | 0-5 | 0,82 |

VPPC : ventilation à pression positive continue, TET : tube endotrachéale

Les sous-groupes d'âge gestationnel entre 25 et 32 semaines sont comparables sur toutes les complications néonatales comme la dysplasie bronchopulmonaire et l'entérocolite nécrosante.

Tableau XVII : Complications des nouveau-nés d'âge gestationnel inférieur à 25 semaines

| | Exposé (8) | | Non exposé (6) | | p |
|--|------------|---------|----------------|---------|-------|
| | Nombre | % | Nombre | % | |
| Hémorragie intracrânienne | 2 | 25 | 2 | 33,3 | 0,73 |
| Entérocolite nécrosante | 3 | 37,5 | 1 | 16,6 | 0,4 |
| Dysplasie bronchopulmonaire | 6 | 75 | 3 | 50 | 0,33 |
| Persistance du canal artériel | 6 | 75 | 2 | 33,3 | 0,12 |
| Hypotension | 3 | 37,5 | 5 | 83,3 | 0,09 |
| Rétinopathie | 6 | 75 | 0 | 0 | 0,005 |
| Détresse respiratoire | 7 | 87,5 | 5 | 83,3 | 0,82 |
| • Utilisation CPAP | 7 | 87,5 | 5 | 83,3 | 0,82 |
| • Utilisation de surfactant pulmonaire | 2 | 25 | 4 | 66,6 | 0,18 |
| | Médiane | Étendue | Médiane | Étendue | p |
| Durée de la ventilation mécanique | 88 jours | 8-282 | 9 jours | 2-66 | 0,019 |
| Durée de ventilation par TET | 44 jours | 7-110 | 9 jours | 2-44 | 0,06 |
| Nombre de doses de surfactant pulmonaire | 1 | 1-3 | 2 | 1-3 | |
| Durée d'utilisation corticoïdes | 4 jours | 0-59 | 0 jour | 0-5 | 0,28 |

VPPC : ventilation à pression positive continue, TET : tube endotrachéale

Les sous-groupes d'âge gestationnel inférieur à 25 semaines sont comparables sur les complications néonatales comme la dysplasie bronchopulmonaire et l'entérocolite nécrosante. Une différence statistiquement significative est observée pour la rétinopathie en faveur des enfants non exposés à l'azithromycine.

Lors de l'analyse par sous groupe d'âge gestationnel, l'incidence augmentée de bronchodysplasie pulmonaire et de détresse respiratoire n'est plus significative. Pour la rétinopathie, elle reste significative pour un âge gestationnel inférieur à 25 semaines.

Cependant la durée de ventilation totale ou sous TET reste statistiquement supérieure chez les enfants exposés nés à moins de 25 semaines de gestation, ce qui semble dire que si l'incidence est la même, la gravité serait supérieure pour les enfants exposés in utero à l'azithromycine. Inversement pour les enfants entre 25 et 32 semaines, la durée de ventilation mécanique chez les enfants exposés est inférieure mais cependant non significative.

6.3.3 Régression logistique

Les régressions logistiques sont réalisées uniquement pour les complications néonatales dont l'incidence est statistiquement différente d'un groupe à l'autre.

Ainsi la dysplasie bronchopulmonaire, la détresse respiratoire, la rétinopathie et l'entérocolite nécrosante sont analysées plus précisément.

Rétinopathie :

Le tableau XVIII identifie les covariables pouvant avoir un impact sur le lien entre la prise d'azithromycine et la survenue de rétinopathie.

Tableau XVIII : Régression logistique pour les covariables de la rétinopathie

| | RC | IC 95% | | p |
|------------------------------|-------|-----------|-----------|---------|
| | | Inférieur | Supérieur | |
| Traitement par azithromycine | 3,660 | 0,897 | 14,943 | 0,071 |
| Poids de naissance | 0,014 | 0,001 | 0,141 | < 0,001 |
| Infection avérée | 1,552 | 0,443 | 5,434 | 0,492 |

p est significatif si <0,05.

L'exposition in utero à l'azithromycine semble augmenter par trois le risque de survenue de rétinopathie. Les covariables comme le mode d'accouchement, la ventilation et la prise d'autres antibiotiques n'ont pas d'impact sur l'incidence de rétinopathie.

Entérocolite nécrosante :

Le tableau XIX identifie les covariables pouvant avoir un impact sur le lien entre la prise d'azithromycine et la survenue d'entérocolite nécrosante.

Tableau XIX : Régression logistique pour les covariables de l'entérocolite nécrosante

| | RC | IC 95% | | p |
|------------------------------|-------|-----------|-----------|-------|
| | | Inférieur | Supérieur | |
| Traitement par azithromycine | 0,532 | 0,144 | 1,974 | 0,346 |
| Âge gestationnel | 1,050 | 0,959 | 1,150 | 0,289 |
| Poids de naissance | 0,003 | 0,000 | 0,689 | 0,036 |
| Type d'accouchement | 2,115 | 0,587 | 7,614 | 0,252 |

p est significatif si $<0,05$.

L'exposition à l'azithromycine semble diminuer l'incidence des entérocolites nécrosantes mais cette diminution n'est pas statistiquement significative car p non inférieur à 0,05.

Dysplasie bronchopulmonaire :

Le tableau XX identifie les covariables pouvant avoir un impact sur le lien entre la prise d'azithromycine et la survenue de dysplasie bronchopulmonaire.

Tableau XX : Régression logistique pour les covariables de la dysplasie bronchopulmonaire

| | RC | IC 95% | | p |
|-------------------------------|-------|-----------|-----------|----------|
| | | Inférieur | Supérieur | |
| Age gestationnel | 0,972 | 0,920 | 1,097 | 0,307 |
| Durée total de la ventilation | 1,090 | 1,044 | 1,138 | < 0,0001 |
| Traitement par azithromycine | 0,998 | 0,165 | 6,079 | 0,998 |

p est significatif si <0,05.

La durée totale de ventilation influence la survenue de dysplasie bronchopulmonaire. La durée de ventilation sous tube endotrachéal, l'utilisation de corticostéroïdes ou l'utilisation d'autres antibiotiques n'ont pas d'impact sur le lien entre l'azithromycine et la survenue de dysplasie bronchopulmonaire.

7 Discussion

Les infections chez les nouveau-nés prématurés sont une préoccupation importante. En raison de la fragilité des prématurés, les infections ont souvent des conséquences délétères. L'utilisation des antibiotiques chez les femmes enceintes est de plus en plus fréquente. Ceci nous mène à nous poser la question de leur impact chez le nouveau-né. Y a-t-il une augmentation ou une diminution des infections néonatales?

Le profil de résistance de ces infections est-il modifié?

Notre étude cherche à évaluer l'influence de l'azithromycine sur les infections néonatales lorsque ce dernier est utilisé dans la prolongation de la grossesse chez des femmes à menace de travail préterme.

7.1 Objectif primaire

L'incidence des infections présentes chez les enfants exposés in utero à l'azithromycine est significativement supérieure à celle des enfants non exposés. Sur les 28 infections rapportées, seules 6 infections correspondent à une hémoculture positive. Ces dernières représentent un taux de 6,3% de sepsis documentés sur les 94 enfants exposés. Ce taux d'hémoculture positive dans notre étude est supérieur au taux d'hémoculture positive chez les enfants exposés in utero à l'érythromycine seule dans l'étude ORACLE II de 1,5%. Au contraire, le taux d'hémoculture positive chez les enfants non exposés à l'azithromycine (1,2%) est proche de celui des enfants exposés au placebo dans l'étude ORACLE II (2,1%)⁷⁷.

Selon l'âge gestationnel de naissance des enfants, on constate que l'incidence des infections est significativement supérieure chez les enfants exposés pour un âge gestationnel inférieur à 25 semaines. Cependant dans cette population de prématurés le taux de mortalité étant très important, les résultats ont porté sur un très faible de nombre de sujets (8 enfants exposés et 6 enfants non exposés). Il est ainsi difficile de conclure

qu'au rôle de l'exposition à l'azithromycine sur le taux d'infection pour un âge gestationnel inférieur à 25 semaines.

Dans la population d'enfants nés entre 25 et 32 semaines de gestation, nous constatons que l'incidence des infections tend à être supérieure chez les enfants exposés à l'azithromycine. Le nombre d'enfants exposés nés à cet âge (n=38) est deux fois supérieur à celui des enfants non exposés (n=17). Sachant que l'âge gestationnel de la prise en charge des mères est identique, nous pouvons supposer une relation multifactorielle entre le taux d'infection et l'exposition à l'azithromycine.

Notre régression logistique met en évidence un lien entre l'âge gestationnel, la présence de chorioamniotite, la prise d'autres antibiotiques par la mère et le taux d'infection. La relation avec l'âge gestationnel suit le lien déjà démontré que plus un enfant est né prématurément, plus il a un risque important d'infection néonatale⁶⁵. De plus les facteurs de risque de travail préterme, peuvent augmenter le risque d'infection des nouveau-nés.

Le profil bactériologique des infections rapportées est différent de la répartition habituellement retrouvée⁶⁶. Aucune infection à Streptocoque du groupe B n'est retrouvée alors qu'il est généralement responsable de plus de 50% des infections néonatales. Cette différence peut être expliquée par l'administration systématique d'antibioprophylaxie si les tests sont positifs ou inconnus. De même des agents pathogènes très rares dans cette population sont retrouvés, comme le *Citrobacter koseri*. La répartition générale des agents pathogènes responsables d'infections néonatales est basée sur des données d'hémocultures positives, ce qui n'est pas nécessairement le cas dans notre étude, où tous les prélèvements ont été pris en compte. Ceci pourrait expliquer cette différence de profil bactériologique.

Nous constatons un profil de résistance à l'érythromycine de sept agents pathogènes dans notre étude. L'érythromycine fait partie des antibiogrammes de cocci Gram positif uniquement, ce qui nous permet d'estimer un taux de résistance de 87,5%.

7.2 Objectifs secondaires

Les analyses, par sous groupes des complications des prématurés, ne possèdent pas suffisamment de sujets pour détecter une différence statistiquement significative.

7.2.1 Sténose du pylore

Aucune sténose du pylore n'a été rapportée dans notre étude. La fréquence de sténose du pylore est très rare (0,05-0,42%)⁷⁹. Notre échantillon de 215 enfants n'est pas suffisant pour détecter une augmentation de cette complication. Il faudrait pour détecter une augmentation de 50% de ce risque avec une puissance de 90% et un risque d'erreur de 5%, 12 000 patients. De même la durée de suivi des enfants est courte car elle s'arrête lors de la sortie de l'hôpital. Ainsi les sténoses du pylore qui peuvent survenir jusqu'à 12 semaines de vie, ne sont peut être pas rapportées dans notre étude et constituent un biais dans la collecte de données⁷⁹.

7.2.2 Dysplasie bronchopulmonaire

Dans notre population générale, le nombre de dysplasies bronchopulmonaires est statistiquement supérieur dans le groupe d'enfants exposés à l'azithromycine (21,1% contre 9,5%) et elles surviennent uniquement chez des nouveau-nés d'âge gestationnel inférieur à 32 semaines.

Lorsqu'on réalise l'analyse par âge gestationnel (entre 32 et 25 semaines et moins de 25 semaines), ces différences de valeurs ne sont plus statistiquement significatives même si l'incidence reste plus élevée dans le groupe d'enfants exposés à l'azithromycine. Dans le sous-groupe d'âge gestationnel de moins de 32 semaines, on se rend compte qu'il y a presque le double d'enfants exposés à l'azithromycine (n=46) que d'enfants non exposés (n=23). Ceci expliquerait pourquoi sur la population générale, il y aurait une perte de précision, par dilution d'enfants d'âges gestationnels différents.

Ces données sont contraires aux résultats aux regards d'une petite étude prospective chez des enfants prématurés de moins de 1000g qui montrait un possible effet bénéfique et non délétère⁸⁵. Les critères d'efficacité utilisés dans cette étude sont l'administration de stéroïdes pour la maturation pulmonaire (31,5% sous azithromycine contre 62,5% sous placebo) et la durée de ventilation (13 jours sous azithromycine contre 35 jours sous placebo)⁸⁵. Dans notre étude, pour les enfants de moins de 1000g, l'administration de stéroïdes est de 8 jours dans le groupe exposé à l'azithromycine contre 2 jours dans le groupe non exposé. De même, la durée moyenne de ventilation est de 58,5 jours dans le groupe exposé à l'azithromycine et de 28 jours dans le groupe non exposé. L'azithromycine possède des effets anti-inflammatoires comme l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et IL-6). Les résultats de cette étude montrent une discordance avec les résultats attendus des effets anti-inflammatoires de l'azithromycine.

Notre régression logistique montre seulement un lien entre la dysplasie bronchopulmonaire et la durée totale de ventilation et contrairement à la méta-analyse ne montre pas de lien avec la chorioamniotite⁸¹. Ainsi se pose la question de la fiabilité de nos résultats sur un petit nombre de sujets (n=69) et un suivi rétrospectif sur des durées variables pour chaque enfant.

Des études prospectives versus placebo sur un plus grand nombre de sujets doivent être réalisées avant de déterminer quel est le rôle exact de l'azithromycine sur la dysplasie bronchopulmonaire.

7.2.3 Entérocolite nécrosante

Sur notre population générale, le nombre d'entérocolites nécrosantes dans le groupe exposé est supérieur mais non significatif par rapport au groupe non exposé (10,5% contre 7,1%). Ces valeurs sont comparables au chiffre d'incidence d'entérocolite nécrosante aux Etats-Unis et au Canada qui sont de 7%⁸⁷. Lors de l'analyse par âge gestationnel, des résultats du même ordre sont obtenus.

Cette absence de différence peut être comparée aux résultats de l'étude ORACLE où l'incidence d'entérocolite nécrosante dans le groupe érythromycine seul (1%) n'est pas différente de l'incidence du groupe placebo (0,7%)⁷⁷.

Notre régression ne montre pas de lien significatif sur l'incidence des entérocolites nécrosantes lors de l'exposition par azithromycine. Cependant notre étude n'a pas été réalisée pour mettre en évidence un lien entre l'exposition à l'azithromycine et une diminution des entérocolites nécrosantes ; la colonisation par *ureaplasma spp* et le dosage des facteurs de l'inflammation n'ont pas été mesurés. Ces données ne sont pas suffisantes mais constituent une piste pour des études plus ciblées.

7.2.4 Rétinopathie

L'enfant prématuré a une vascularisation incomplète de la rétine. Lorsque cette vascularisation devient proliférative et anormale on parle de rétinopathie du prématuré. Les cellules endothéliales arrêtent de se développer et meurent ; plus tard elles migrent, prolifèrent, cicatrisent et causent un décollement de la rétine. Le lien entre l'oxygénothérapie du nouveau-né et le risque de survenue de rétinopathie est très clairement établi⁹⁰.

La littérature scientifique ne rapporte aucune relation entre la rétinopathie des prématurés et des infections, des agents pathogènes particuliers ou des antibiotiques utilisés au cours de la grossesse.

Par ailleurs, le nombre de sujet dans le sous-groupe d'enfants d'âge gestationnel inférieur à 25 semaines de gestation est très faible.

Pour ces raisons, il est difficile d'établir un lien très clair entre l'exposition à l'azithromycine et la rétinopathie des prématurés.

7.3 Avantages et limites

7.3.1 Avantages

La période d'inclusion de notre étude est assez longue ; le nombre d'enfants obtenus, d'environ 100 sujets dans chaque groupe, est représentatif de la pratique actuelle et réelle. L'utilisation d'une feuille standardisée de recueil permet d'homogénéiser les données collectées afin de minimiser les biais à ce niveau et d'obtenir des données exhaustives. Les enfants de cette étude ont été exposés à des âges gestationnels comparables, car les patientes incluses dans l'étude PARTULA 1 ont été appariées par âge gestationnel lors de l'hospitalisation de ces dernières pour risque d'accouchement prématuré. Le biais potentiel du moment de la prise d'azithromycine est donc contrôlé de cette manière.

7.3.2 Limites

Tout d'abord, la nature rétrospective de notre étude constitue le principal biais de sélection des patients et pose des problèmes de comparabilité entre nos deux groupes exposés ou non à l'azithromycine.

Le relevé de la prise d'autres antibiotiques est biaisé, car seuls les antibiotiques prescrits lors de l'hospitalisation de la patiente sont pris en compte. Si la patiente est retournée à domicile entre l'hospitalisation et l'accouchement, il n'y a pas de trace dans le dossier médical de la prise de médicament en externe. De plus, nous avons mis en évidence, une relation entre la prise d'autres antibiotiques par la mère et la survenue d'infection. Compte tenu de la perte d'information sur la prise d'antibiotique par la mère, nous supposons que ce lien établi peut être sous estimé.

Notre méthode de détermination des infections basée sur la prescription d'antibiotique autre que l'ampicilline et la gentamicine, peut être aussi source de biais. Par exemple, la prescription de cloxacilline après quelques jours de vie du nouveau-né, peut être utilisée

pour prévenir les infections systémiques à staphylocoques lors de la pose prolongée d'une voie veineuse. Cette prescription ne peut donc être corrélée à une infection liée à la prise d'azithromycine. Cependant pour différencier l'indication lors de la prescription, le dossier médical n'est généralement pas suffisant. Le nombre d'infection rapporté dans notre étude est par ce biais surestimé.

De même les infections très tardives sont difficilement imputables à l'exposition *in utero* car l'enfant lui même a été exposé à d'autres antibiotiques en prophylaxie ou traitement lors de suspicion.

Les caractéristiques maternelles sur les facteurs de risques montrent que le groupe de patientes exposées à l'azithromycine est plus à risque et plus malade. Il est difficile dans cette situation d'isoler le rôle et l'impact de l'exposition à l'azithromycine sur l'incidence d'infections néonatales même si celle-ci est significative dans notre population. Le biais de la présence de facteurs de risques n'est pas négligeable.

8 Conclusion

Dans notre étude, nous avons mis en évidence une incidence d'infections statistiquement supérieure dans le groupe exposé à l'azithromycine. Cette tendance n'est pas retrouvée cependant dans tous les sous-groupes d'âge gestationnel.

Les limites de notre étude sont nombreuses comme le nombre de sujet insuffisant par sous-groupe d'âge gestationnel et les mères d'enfants exposés présentant plus de facteurs de risque de travail préterme. Cette étude ne nous permet donc pas de conclure à un lien, mais elle émet l'hypothèse d'une relation entre la prise d'azithromycine pendant la grossesse pour la prévention du travail préterme et une incidence augmentée d'infections néonatales.

Le profil d'agents pathogènes de notre étude est très différent de celui attendu pour des infections néonatales. De plus, un fort taux de résistance à l'érythromycine suggère un impact non négligeable de l'administration in utero de l'azithromycine.

Cette étude n'est pas élaborée pour analyser les complications néonatales mais nous pouvons cependant constater quelques différences.

Les dysplasies bronchopulmonaires ont tendance à être plus nombreuses chez les enfants exposés à l'azithromycine.

D'un autre côté, les données sur les entérocolites nécrosantes sont semblables à celle de la littérature médicale.

Nous constatons aussi une tendance à l'augmentation du risque de rétinopathie chez les enfants exposés à l'azithromycine. Cependant aucune donnée dans la littérature médicale ne peut expliquer un éventuel lien entre l'exposition à l'azithromycine in utero et cette augmentation de rétinopathie.

D'autres études, idéalement prospectives, avec un plus grand contrôle des facteurs de risques chez les mères et un plus grand nombre de sujets sont nécessaires pour évaluer les différentes tendances observées dans notre étude.

Références

1. À la hauteur : une mise à jour de la surveillance de la santé des jeunes du Canada. Prématurité. 2004. (Accessed at http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/meas-haut/mu_d-fra.php.)
2. Rapport sur la santé périnatale au Canada Édition 2008. 2008. (Accessed at <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2008/cphr-rspsc/factsheet-fiche-fra.php>.)
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
4. Blondel B, Kermarrec M. Enquête nationale périnatale 2010 : les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. INSERM mai 2010.
5. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *N Engl J Med* 1999;341:660-6.
6. Leitich H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(3):752-8.
7. Johnson HL, Ghanem KG, Zenilman JM, Erbelding EJ. Sexually transmitted infections and adverse pregnancy outcomes among women attending inner city public sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Dis* 2011;38:167-71.
8. Rours GI, Duijts L, Moll HA, et al. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 2011.
9. Cotch MF, Pastorek JG, 2nd, Nugent RP, et al. Trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex Transm Dis* 1997;24:353-60.
10. Larsen B, Hwang J. Mycoplasma, Ureaplasma, and adverse pregnancy outcomes: a fresh look. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010;2010.
11. Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, Dorr PJ, Kanhai HH. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:958-67.

12. Tausch H, Ballard R, Gleason C. Avery's diseases of the newborn. 8th ed: Elsevier Saunders; 2005.
13. Livret médicaments et grossesse: infectiologie. AFSSAPS Octobre 2005 (Accessed at http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/atb-grossesse.pdf)
14. Czeizel AE, Rockenbauer L, Olsen J, Sorensen HT. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scan J Infect Dis* 2000;32(3):309-13.
15. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
16. Anon. Antimicrobial and antiparasitic agents. In: Heinonen O, Slone D, Shapiro S, ed. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, Massachusetts: Publishing Science Group Inc, 1977. p. 297-313.
17. Kirkwood A, Harris C, Timar N, Koren G. Is gentamicin ototoxic to the fetus? *J Obstet Gynaecol Can.* 2007 Feb;29(2):140-5.
18. Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R, Bulkowshtein M, Arnon J, Merlob P *et al.* First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2000 ;50(2):161-5.
19. CRAT. Quelle céphalosporine utiliser chez la femme enceinte? Mai 2009 (Accessed at http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=490)
20. Campbell C. Quinolones : are they safe for children? *Pharmacy Practice* 2004;20(3):48-52.
21. Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones: a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Apr;143(2):75-8.
22. Schaeffer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert R *et al.* Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69(2):277-84.

23. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE *et al.* Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(6):1336-9.
24. CRAT. Quelle fluoroquinolone utiliser chez la femme enceinte? Mai 2009 (Accessed at http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=491)
25. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities: a population-based case-control teratologic study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97(2):188-92.
26. Berkovitch M, Diav-citrin O, Greenberg R, Cohen M, Bulkowstein M, Shechtman S *et al.* First-trimester exposure to amoxycillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. *BR J Clin Pharmacol* 2004;58(8):298-302.
27. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001;357(9261):979-88.
28. Al-Sabbagh A, Moss S, Subhedar N. Neonatal necrotising enterocolitis and perinatal exposure to co-amoxyclav. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89(2):F187.
29. Ehsanipoor RM, Chung JH, Clock CA, McNulty JA, Wing DA. A retrospective review of ampicillin-sulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 May;198(5):e54-6.
30. CRAT. Tazobactam. Juillet 2011 (Accessed at http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=12)
31. Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985;65(4):451-5.
32. Kallen BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005;20(2):209-14.

33. Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr* 2001;139:380-4.
34. Cooper WO, Ray WA, Griffin MR. Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Obstet Gynecol* 2002;100:101-6.
35. Louik C, Werler MM, Mitchell AA. Erythromycin use during pregnancy in relation to pyloric stenosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:288-90.
36. Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides: a prospective multi-center observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141:31-4.
37. Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000;9(7):549-56.
38. Einarson A, Phillips E, Mawji F, D'Alimonte D, Schick B, Addis A *et al.* A prospective controlled multicentre study of clarithromycine in pregnancy. *Am J Perinatal* 1998;15(9):523-5.
39. Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson AR. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006;6:18.
40. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23:18-28.
41. Van den Broek NR, White SA, Goodall M, et al. The APPLe study: a randomized, community-based, placebo-controlled trial of azithromycin for the prevention of preterm birth, with meta-analysis. *PLoS Med* 2009;6:e1000191.
42. Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001;63(5):186-92.
43. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(2 Pt 1):525-9.

44. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin De Diego I, Martin-Arias LH, Alvarez Requejo A, Rodriguez Pinilla E. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44(2):179-82.
45. Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. Teratogenic potential of vaginal metronidazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123(2):174-8.
46. Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. The possible association between the combination of vaginal metronidazole and miconazole treatment and poly-syndactyly Population-based case-control teratologic study. *Reprod Toxicol* 2005;20(1):89-94.
47. Morency AM, Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *J Obstet Gyneacol Can* 2007;29(1):35-44.
48. Kallen BA, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiocascular defect. *Reprod Toxicol* 2003;17(3):255-61.
49. Gait JE. Hemolytic réactions to nitrofurantoin in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: theory and practice. *DICP* 1990;24(12):1210-3.
50. Bruel H, Guillemant V, Saladin-Thiron C, Chabrolle JP, Lahary A, Poinso J. Hemolytic anemia in a newborn after maternal treatment with nitrofurantoin at the end of pregnancy. *Arch Pediatr* 2000;7(7):745-7.
51. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Teratogenic evaluation of oxacillin. *Scan J Infect Dis* 1999;31(3):311-2.
52. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamide: a population-based case-control study. *Reprod Toxicol* 2001;15(6):637-46.
53. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonist during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343(22):1608-14.
54. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001;153(10):961-8.

55. CRAT. Cotrimoxazole. Septembre 2011 (Accessed at http://www.lecrat.org/article.php?id_article=364)
56. Demers P, Fraser D, Goldbloom RB, Haworth JC, LaRochelle J, MacLean R, Murray TK. Effects of tetracyclines on skeletal growth and dentition. A report by the Nutrition Committee of the Canadian Paediatric Society. *Can Med Assoc J.* 1968 Nov 2;99(17):849-54.
57. Reyes MP, Ostrea EM, Cabinian AE, Schmitt C, Rintelmann W. Vancomycin during pregnancy does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am J Obstet Gynecol* 1989 ;161(4):977-81.
58. Egarter C, Leitich H, Husslein P, Kaidler A, Schemper M. Adjunctive antibiotic treatment in preterm labor and neonatal morbidity: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1996 Aug;88(2):303-9.
59. Recommandations pour la pratique clinique : la menace d'accouchement prématuré (MAP) à membranes intactes. CNOGF 2002 (Accessed at http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_10.HTM)
60. Antibiotique systématique face à une menace d'accouchement prématuré: infirmités motrices d'origine cérébrale. *Prescrire* 2010;30(319);352-3.
61. Luntamo M, Kulmala T, Mbewe B, Cheung YB, Maleta K, Ashorn P. Effect of repeated treatment of pregnant women with sulfadoxine-pyrimethamine and azithromycin on preterm delivery in Malawi: a randomized controlled trial. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83:1212-20.
62. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.
63. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2008;121:689-96.
64. Pickering L, Baker C, Kimberlin D, Long S, eds. Red book : American Academy of Pediatrics. Group B Streptococcal Infection. 28 ed: Elk Grove Village; 2009.
65. Bailit JL, Gregory KD, Reddy UM, et al. Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:245 e1- e12.

66. Kuhn P, Dheu C, Bolender C, et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24:479-87.
67. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-36.
68. Jourdan-Da Silva N, Antona D, Six C, Georges S, Goulet V, Judlin P et Lévy-bruhl D. Infections néonatales à streptocoque B en France: données d'incidence de 1997 à 2006 et pratiques de prévention en maternité. *BEH* 2008;14-15:110-13.
69. Arnaud E, Spiesser-Robelet L, Bourdon O, Sibony O. Antibiotiques et grossesse. *Antibiotique* 2009;11(2):65-80.
70. Rao SC, Ahmed M, Hagan R. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005091.
71. Puopolo KM, Eichenwald EC. No change in the incidence of ampicillin-resistant, neonatal, early-onset sepsis over 18 years. *Pediatrics* 2010;125:e1031-8.
72. Monographie Azithromycine. Pfizer 2007 (Accessed at http://www.pfizer.ca/fr/our_products/products/monograph/136).
73. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric dosage handbook with international trade names index*. 17th ed. Lexicomp. 2010.
74. Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *BJOG* 2000;107:770-5.
75. Ramsey PS, Vaules MB, Vasdev GM, Andrews WW, Ramin KD. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:714-8.
76. Towers CV, Briggs GG. Antepartum use of antibiotics and early-onset neonatal sepsis: the next 4 years. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:495-500.
77. Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372:1319-27.

78. King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD000246.
79. Ranells JD, Carver JD, Kirby RS. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: epidemiology, genetics, and clinical update. *Adv Pediatr* 2011;58:195-206.
80. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007;357:1946-55.
81. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011.
82. Kotecha S, Hodge R, Schaber JA, Miralles R, Silverman M, Grant WD. Pulmonary *Ureaplasma urealyticum* is associated with the development of acute lung inflammation and chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Res* 2004;55:61-8.
83. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest* 2004;125:41S-50S; quiz 1S.
84. Matlow A, Th'ng C, Kovach D, Quinn P, Dunn M, Wang E. Susceptibilities of neonatal respiratory isolates of *Ureaplasma urealyticum* to antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1290-2.
85. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *Respir Res* 2007;8:41.
86. Ballard HO, Shook LA, Bernard P, et al. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:111-8.
87. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011;364:255-64.
88. Bradshaw WT. Necrotizing enterocolitis: etiology, presentation, management, and outcomes. *J Perinat Neonatal Nurs* 2009;23:87-94.
89. Okogbule-Wonodi AC, Gross GW, Sun CC, et al. Necrotizing enterocolitis is associated with *ureaplasma* colonization in preterm infants. *Pediatr Res* 2011;69:442-7.

90. Milot J. L'origine de la rétinopathie de la prématurité. *Paediatr Child Health* 2007 septembre; 12(7): 553–556

Annexes

Annexe 1 :

Résumé de l'étude PARTULA 1

Titre : Partula 1 : effet de l'azithromycine (A) sur la prolongation de grossesses avec facteurs de risque de travail pré-terme.

Objectifs : L'objectif principal est d'évaluer l'ajout d'A aux traitements usuels pour prolonger la grossesse avec risque de travail pré-terme ou travail pré-terme, avec membranes intactes. Les objectifs secondaires sont l'évaluation des proportions de grossesses prolongées ≥ 7 jours, des accouchements ≥ 37 et ≥ 34 semaines, d'efficacité par sous-groupes et des posologies utilisées.

Méthodologie : Cohorte observationnelle rétrospective fermée.

Résultats : Les analyses préliminaires montrent des groupes comparables aux niveaux démographique et antécédents, mais pas pour la sévérité de la présentation. Nos résultats ajustés pour les variables confondantes par régression linéaire multiple, fournissent des valeurs non-biaisées. L'A ne semble pas prolonger davantage la grossesse c. groupe contrôle (C) (prolongation jusqu'à l'accouchement de 4 jours de moins pour le groupe A $p=0.546$ et 5 jours de moins jusqu'à l'issue composite (accouchement ou seconde intervention) $p=0.369$). Les RC pour grossesses prolongées ≥ 7 jours avec l'A (2.082 $p=0.050$) et d'accouchements ≥ 37 semaines (0.780 $p=0.452$) ne sont pas significativement différents de 1. Les chances d'accoucher ≥ 34 semaines semblent être diminuées de 2 fois avec l'A (RC=0.533; $p=0.030$). Les posologies sont d'en moyenne 278mg (0-1000mg) die pour 4.5 jours avec une dose de charge de 506mg, sans effet dose cumulative-réponse. Les analyses de sous-groupes ne démontrent pas de différence, sauf pour les patientes ayant eu un cerclage planifié avec A: prolongation de grossesse inférieure de 79 jours c. idem sans A ($p=0.017$).

Conclusion : L'étude démontre l'absence d'effet positif de l'ajout d'A et l'importance du questionnement des pratiques non-fondées sur des données probantes.

Annexe 2 : Accord des Affaires médicales et Universitaires, et du Comité d'éthique à la recherche

Le 27 juin 2011

Madame Ema Ferreira
Département de pharmacie
CHU Sainte-Justine

Objet : Acceptation de votre projet de recherche



CHU Sainte-Justine

*Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant*

Pour l'amour des enfants

Université
de Montréal

Madame,

C'est avec plaisir que nous acceptons votre demande de révision de dossiers médicaux dans le cadre de votre projet de recherche intitulé « Évaluation de l'effet de la prise d'azithromycine chez les femmes présentant des facteurs de risque de travail préterme sur la prolongation de la grossesse: complications néonatales ». Cette recherche se fera en collaboration avec les personnes identifiées sur le formulaire de consultation de dossiers médicaux ci-joint.

Par la présente, je vous autorise à prendre connaissance des dossiers à des fins d'étude ou d'enseignement, sans le consentement du titulaire de l'autorité parentale du patient concerné, en vertu de l'article 19.2 de la Loi dans la mesure où les conditions suivantes sont respectées.

Je comprends que votre projet respecte les normes d'éthique ou d'intégrité scientifique généralement reconnues en matière d'étude ou d'enseignement et que vous respecterez le caractère confidentiel des renseignements que vous obtiendrez. De plus, nous vous demandons de prendre les moyens requis pour qu'aucun renseignement permettant d'identifier le patient ne soit utilisé ou communiqué lors de cette recherche.

Cette autorisation est valable du 27 juin 2011 au 1er décembre 2011 et ne vaut que pour les fins qui y sont énoncées.

Parallèlement, si vous deviez adresser votre projet au comité d'éthique à la recherche, nous vous recommandons d'y joindre cette lettre.

Par ailleurs, nous transmettons une copie de cette acceptation ainsi que le formulaire de consultation de dossiers médicaux à la coordonnatrice des archives médicales, qui vous aidera dans votre démarche. Si plusieurs dossiers sont archivés à l'extérieur, elle vous en communiquera les frais.

Nous vous prions d'agréer, Madame, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Le Directeur des affaires médicales et universitaires,


Marc Girard, M.D.

MG/md

c. c. Coordonnatrice des archives médicales
M. Jean-Marie Therrien, président au comité d'éthique à la recherche

p.s. Veuillez vous présenter aux archives médicales avec cette lettre.

Tél.: 514 345-4625 / Téléc.: 514 345-4805

3175, Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec)
H3T 1C5

Annexe 3 : Formulaire d'autorisation de consultation des dossiers médicaux



CHU Sainte-Justine
Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant
Pour l'amour des enfants



Université de Montréal

**DIRECTION DES AFFAIRES MÉDICALES
ET UNIVERSITAIRES**

**FORMULAIRE DE CONSULTATION DE
DOSSIERS MÉDICAUX**

| | |
|--|--|
| <p>TITRE DU PROJET : <i>Évaluation de l'effet de la prise d'azithromycine chez les femmes présentant des facteurs de risques de travail précoce sur la prolongation de la grossesse, complications néonatales</i></p> | |
| <p>1. Objectifs poursuivis par ce projet :</p> <p><input type="checkbox"/> Analyse personnelle de sa pratique <input checked="" type="checkbox"/> Évaluation ou révision d'une pratique <input type="checkbox"/> Préparation d'une présentation <input type="checkbox"/> Préparation d'une publication <input type="checkbox"/> Case report vs étude rétrospective</p> | |
| <p>2. Durée de la révision : <i>5 mois</i></p> | |
| <p>3. Nombre prévu de dossiers revus : <i>254</i></p> | |
| <p>4. Membre du CMDP responsable :</p> <p style="text-align: center;">  SIGNATURE DU MÉDECIN </p> <p style="text-align: center;"> EMA FERREIRA NOM EN LETTRES MOULÉES </p> <p>Service: <i>Pharmacie</i> Date: <i>2011/6/21</i></p> | |
| <p>5. Autres membres impliqués dans le projet et fonction : [médecins, résidents, fellow ou autres] NOM: <i>PLAYER JOSÉPHINE</i> NOM: _____ FONCTION: <i>Assistante recherche Pharmacie</i> FONCTION: _____ Service: <i>Pharmacie</i> Date: <i>2011/6/21</i></p> | |
| <p>6. Autorisation – Appuyée par le chef de service / département :</p> <p style="text-align: center;">  SIGNATURE DU MÉDECIN </p> <p style="text-align: center;"> JF Bussières NOM EN LETTRES MOULÉES </p> <p>Service: <i>Pharmacie</i> Date: <i>2011/6/20</i></p> | |
| <p>7. Autorisation – Autres services potentiellement impliqués :</p> <p style="text-align: center;"> _____ SIGNATURE DU MÉDECIN </p> <p style="text-align: center;"> _____ NOM EN LETTRES MOULÉES </p> <p>Service: _____ Date: _____</p> | |

Le 5 mai 2011

PAATVAZ 

Feuille de collecte : Étude PARTULA 2 néonatale

Données socio-démographiques (mettre la mention N/D si info non déterminée)

| | | | | | |
|----------------------|--|---|--|------------------------------------|-------------|
| # patient : | | Groupe : | | 1- Azithro | 0- Contrôle |
| # dossier : | | Date nais : | | Initiales: | |
| Heure de naissance : | | <input type="checkbox"/> Naissance au CHUSJ | | <input type="checkbox"/> Transfert | |

Données néonatales

| | | | | | |
|-------------------------|---------|--|----------------------------|--|----------|
| Âge gestationnel : | | <input type="checkbox"/> Déterminé avec la DDM | | <input type="checkbox"/> Déterminé par échographie | |
| Sem | jours | | | | |
| Sexe : | 1- M | 2- F | Poids à la naissance (g) : | | |
| APGAR: | 1 min : | | 5 min : | | 10 min : |
| Transfert post-partum : | 1-USIN | 2-Soins inter. | 3-Pouponnière | 4-Mère-enfants | 5-Morgue |
| Décès : | Date : | | | N/A | |

Complications Neurologique

| | J1-J3 (/ /) | | J10 (/ /) | | J30 (/ /) | | SUP :/ /..... | |
|--------------------------------|---------------|--------|--------------|--------|--------------|--------|---------------------------|--------|
| Echographie transfontanellaire | 1-Oui Non | 0- | 1-Oui Non | 0- | 1-Oui Non | 0- | 1-Oui Non | 0- |
| Hémorragies intra-crâniennes | Droite | Gauche | Droite | Gauche | Droite | Gauche | Droite | Gauche |
| | I II | I II | I II | I II | I II | I II | I II | I II |
| | III IV | III IV | III IV | III IV | III IV | III IV | III IV | III IV |
| Commentaires | | | | | | | | |
| Leucomalacie | 1-Oui Non | 0- | 1-Oui Non | 0- | 1-Oui Non | 0- | 1-Oui Non | 0- |

Complications respiratoires

Détresse respiratoire nécessitant un support ventilatoire 1- oui 0- non

CPAP 1- oui 0- non

1- Cagoule 2- LN 3- MN 4- TNP 5- Durée de la ventilation assistée : TET

Survanta 1- oui 0- non Nombre de dose : 1 2 3 4

Caféine 1- oui 0- non Charge seulement Charge + entretien

LN : lunette nasale, MN : masque nasale, TNP : tube nasopharyngé, TET : tube endotrachéal

Bronchodysplasie pulmonaire 1- oui 0- non

Corticostéroïdes :

Hydrocortisone

Dexaméthasone 5mg/j IV ou 8mg PO 0.3- 0.5mg IV/PO

Hydrochlorothiazide Spironolactone

Complications cardiaques

Persistance du canal artériel 1- oui 0- non (fermeture spontanée)

Traitement durant l'hospitalisation : 1- oui 0- non 2- NA

médicamenteux (ibu/indo) : 1 2 3

chirurgical

Traitement de l'hypotension 1- oui 0- non

Bolus de NaCl 0.9% 1- oui 0-non

(attention autre indication) nombre de bolus :

Amines 1- Oui 0- non

Dopamine Dobutamine

Épinéphrine Norépinéphrine

Corticoïdes 1- Oui 0-non

Hydrocortisone (3mg/kg/j) IV

Complications infectieuses

| | | |
|--|--|--------------------------------------|
| Hémoculture positive : | 1- Oui Date : Agent pathogène : Antibiogramme : Sensible Résistant | 0- Non |
| Examen urinaire (ECBU) positif | 1- Oui Date : Agent pathogène : Antibiogramme : Sensible Résistant | 0- Non |
| LCR positif | 1- Oui Date : Agent pathogène : Antibiogramme : Sensible Résistant | 0- Non |
| SET positif (sécrétion endotrachéale) | 1- Oui Date : Agent pathogène : <input type="checkbox"/> ureaplasma <input type="checkbox"/> mycoplasma <input type="checkbox"/> autre Antibiogramme : Sensible Résistant | 0- Non |
| Température (hypothermie, isolette qui surchauffe) | Date : | |
| <input type="checkbox"/> Neutropénie | <input type="checkbox"/> Leucopénie | <input type="checkbox"/> Leucocytose |

Autres complications

Entérocolite nécrosante : 1- oui Stade : I (suspicion) II (avéré) III
(perforé) 0- non

Sténose du pylore : 1- oui 0- non

Antibiotiques reçus

| | | | | | | |
|---|--|--------|--|-----------|--|--|
| 1 | | Poso : | | Début/fin | | |
| 2 | | Poso : | | Début/fin | | |
| 3 | | Poso : | | Début/fin | | |
| 4 | | Poso : | | Début/fin | | |
| 5 | | Poso : | | Début/fin | | |
| 6 | | Poso : | | Début/fin | | |
| 7 | | Poso : | | Début/fin | | |
| 8 | | Poso : | | Début/fin | | |

Début/fin : date début et fin de tx. ; Poso = Dose(mg) + Voie (IV/PO) + Fréquence
(q6h/q8h/q12h/q18h/q24h/q36h)

N° d'identification :

TITRE

Evaluation des effets néonataux de l'exposition in utero à l'azithromycine dans la prévention du travail préterme

Thèse soutenue le 13 septembre 2012

Par Joséphine MAYER

RESUME :

A l'hôpital Sainte Justine à Montréal au Canada, l'azithromycine est utilisée chez certaines patientes dans la prévention du travail préterme.

Nous nous sommes demandés si les enfants issus de mères traitées pour la prévention du travail préterme, présentaient plus d'infections néonatales et/ou avec un profil de résistance particulier que les enfants non exposés in utero mais nés de mères ayant les mêmes complications obstétricales.

Notre étude rétrospective compare deux groupes d'enfants : exposés ou non à l'azithromycine in utero pour la prévention du travail préterme et dont les mères ont été incluses dans une autre étude sur l'efficacité de l'azithromycine dans la prolongation de la grossesse. Les caractéristiques néonatales ont été relevées à partir des dossiers médicaux de la mère et du nouveau-né grâce à une grille de recueil standardisée.

Les nouveau-nés inclus dans le groupe exposés à l'azithromycine sont au nombre de 113, comparés à 102 nouveau-nés non exposés. Le nombre d'infections néonatales est significativement plus élevé dans le groupe exposé que dans le groupe non exposé (28 vs 5, $p < 0,001$). Cependant lors d'une analyse en sous-groupe d'âge gestationnel comparable, la différence de nombre d'infections néonatales n'est pas significative. Une régression logistique met en évidence un lien entre l'âge gestationnel, la présence de chorioamniotite, la prise d'autres antibiotiques par la mère et le taux d'infection. Nous pouvons supposer une relation multifactorielle entre le taux d'infection et l'exposition à l'azithromycine. Par ailleurs nous constatons comme principal biais que le nombre de facteurs de risque de travail préterme des mères ayant reçu de l'azithromycine est plus important que les mères n'ayant pas reçu l'azithromycine.

Cette étude ne nous permet donc pas de conclure à un lien, mais elle émet l'hypothèse d'une relation entre la prise d'azithromycine pendant la grossesse pour le travail préterme et une incidence augmentée d'infections néonatales.

MOTS CLES : Azithromycine, infections néonatales, travail préterme

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature | |
|--------------------|---|-----------------|--------------------------|
| Ema FERREIRA | Pharmacie clinique, Université de Montréal, QC CANADA | Expérimentale | X |
| | | Bibliographique | <input type="checkbox"/> |
| | | Thème | <input type="checkbox"/> |

| | | |
|----------------------|----------------|------------------------------|
| <u>Thèmes</u> | 3 – Médicament | 6 – Pratique professionnelle |
|----------------------|----------------|------------------------------|