

Titre : Conjonctivite néonatale à *Neisseria Gonorrhoeae* : illustration clinique, prophylaxie et perspectives d'avenir.

Titre court : Conjonctivite néonatale gonococcique, pas seulement du passé !

Title : Gonococcal Ophthalmia Neonatorum : clinical illustration, prevention and future prospects.

S. Tribolet (1), P. Gillard (2), A. Lefevre (1), V. Rigo (3)

(1) Service de pédiatrie, Université de Liège, CHR Citadelle, Boulevard du XIIème de Ligne, 4000 Liège

(2) Service d'ophtalmologie, CHR Citadelle, Boulevard du XIIème de Ligne, 4000 Liège

(3) Service de néonatalogie, CHU de Liège, Université de Liège, CHR Citadelle, Boulevard du XIIème de Ligne, 4000 Liège

Adresse de contact : tribolet.sophie@gmail.com

Résumé

Un nouveau-né de 6 jours présente un écoulement oculaire purulent bilatéral avec érythème conjonctival. La PCR réalisée au niveau du pus met en évidence la présence d'ADN de *Neisseria Gonorrhoea*. Un traitement par céfotaxime intraveineux est initié, complété par l'application locale de tobramycine. L'évolution sera marquée par l'apparition d'une petite lésion cornéenne sous palpébrale gauche, de résolution rapide.

Nous refaisons ici le point sur la conjonctivite purulente du nouveau né ainsi que son traitement. Nous abordons également les différentes prophylaxie proposées (nitrate d'argent, povidone iodine, antibiotiques locaux,..), leurs bénéfices et effets respectifs. Il n'existe aucun consensus sur la prise en charge : la prophylaxie est remise en question dans certains pays, où elle n'est plus recommandée de manière généralisée.

A six days old infant is affected by a bilateral suppurative ocular discharge with a conjunctival erythema. A PCR is realized on the pus and reveals the presence of *Neisseria gonorrhoeae* DNA. Therapy with intravenous cefotaxime is initiated and is completed with local application of tobramycin. This infection is associated with a small unilateral corneal lesion, with rapid resolution.

This story gives the opportunity to focus on newborn's suppurative conjunctivitis and its treatment. The different prophylaxes available (silver nitrate, povidone-iodine, local antibiotics,..) and their respective advantages and disadvantages will be reviewed. There is no clear consensus about the most efficient solution. Additionally, universal prophylaxis is challenged in several countries, where it is no longer recommended.

1/ Introduction

La conjonctivite purulente du nouveau-né, ou ophtalmie néonatale, est définie comme une conjonctivite muco-purulente apparaissant dans les 28 premiers jours de vie [1]. On l'observe chez 1 à 12% des nouveau-nés [2]. D'étiologie bactérienne, virale ou chimique, son évolution est généralement bénigne, excepté lorsqu'elle est due au *Neisseria Gonorrhoeae*. La prophylaxie oculaire réalisée chez tout nouveau-né depuis 1881 [3] a permis une régression majeure de l'incidence de cette pathologie et de ses complications [2,4,5].

2/ Cas clinique

Un nouveau-né de 6 jours a été présenté aux urgences pour un écoulement oculaire bilatéral important, de type purulent. Depuis la veille, on décrivait une hyperhémie conjonctivale et un œdème palpébral, empêchant l'ouverture des yeux (figure 1.). Un traitement local de tétracycline a été administré. L'enfant était né à terme par voie basse après une grossesse sans particularité. Une désinfection ophtalmique par povidone iodée (Isobétadine ®) 2.5% avait été réalisée en salle de naissance.

En dehors de la symptomatologie locale importante, l'examen clinique de l'enfant était strictement normal. La prise pondérale depuis la naissance était adéquate. Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire à la biologie sanguine.

Un écouvillon a été prélevé sur le pus. La culture bactériologique ne montrait qu'un *Staphylocoque épidermidis* contaminant. La PCR quant à elle révélait la présence d'ADN de *Neisseria gonorrhoeae* mais était négative pour le *Chlamydia Trachomatis*. Un prélèvement vaginal réalisé secondairement chez la mère ne mettait pas en évidence le *Neisseria*

gonorrhoeae comme on aurait pu s'y attendre. Les sérologies virales maternelles étaient négatives pour le HIV, l'hépatite B, l'hépatite C et la syphilis.

Aucune imagerie n'avait été demandée. Une ponction lombaire avait permis d'exclure une infection des méninges par contiguïté, le liquide céphalo-rachidien étant stérile après culture (pas de PCR réalisée).

Une antibiothérapie intraveineuse par céfotaxime 100mg/kg /jour a été instaurée et poursuivie durant 7 jours. Des soins locaux au liquide physiologique ont été réalisés, de même qu'une application locale d'érythromycine 3x/j. On notait un net amenuisement de l'hyperhémie conjonctivale et de l'œdème palpébral ainsi qu'une disparition de l'écoulement purulent après seulement 24 heures d'antibiotiques. Les deux parents ont également été traités par une injection intramusculaire de ceftriaxone.

L'évolution a été marquée par l'apparition d'une érosion cornéenne inférieure à l'œil gauche, sans infiltrat et à fond propre, qui s'est amenuisée puis a disparu après administration de tobramycine 1 goutte par oeil toutes les heures, puis de manière dégressive sur plusieurs jours.

3/ Discussion

La conjonctivite muco-purulente néonatale est fréquente. On l'observe chez 1 à 12% des nouveau-nés [2]. Celle-ci était nettement plus élevée avant l'introduction d'une prophylaxie oculaire dès la naissance par du nitrate d'argent instaurée par le Dr Credé en 1881 [3-5].

La conjonctivite chimique est présente chez 10 à 90% des nouveau-nés ayant reçu une prophylaxie par nitrate d'argent. Les bactéries les plus communes sont : *Chlamydia Trachomatis* (2 à 40%), *Neisseria gonorrhoeae* (<1%) et 30 à 50% d'autres agents tels *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus Epidermidis*, *Streptococcus Pneumoniae*, *Moraxella*

Catharralis, Haemophilus Influenzae,... Moins de 1% serait attribué à l'*Herpès Simplex Virus*. [2,4].

La conjonctivite gonococcique n'est pas anodine, engendrant encore 1000 à 4000 cas de cécité par an dans le monde [5]. La contamination oculaire se fait lors de l'accouchement et 30 à 42% des nourrissons exposés au *N. Gonorrhoeae* présenteront une ophtalmie néonatale [2], soit 0,04 cas pour 1000 naissances vivantes en Belgique (5). Elle se manifeste entre le premier et le treizième jour de vie (le 3^e le plus souvent). Majoritairement bilatérale, elle débute par une hyperhémie conjonctivale avec larmoiement suivi d'un écoulement muco-purulent. Un chémosis peut apparaître progressivement, avec des signes d'infiltration de la face interne de la paupière. On note ensuite un oedème cornéen diffus lui donnant un aspect grisâtre. Au cours de la deuxième semaine, la cornée s'ulcère progressivement jusqu'à perforation du globe, entraînant une cécité [1].

Le traitement par antibiotiques doit être commencé le plus précocement possible afin de prévenir les complications cornéennes [1]. L'OMS recommande actuellement l'injection intramusculaire d'une dose unique de ceftriaxone à 50mg/kg (maximum de 125mg) [6]. En cas d'indisponibilité, il pourra être remplacé par du céfotaxime (100mg/kg) en monodose également [2]. Pour notre patiente, le traitement antibiotique par voie intraveineuse a été poursuivi durant 7 jours, dans l'attente des résultats des différentes cultures pouvant assurer l'absence de dissémination systémique.

Les stéroïdes locaux augmentent le risque de perforation de la cornée et ne doivent donc jamais être utilisés dans le traitement de l'ophtalmie néonatale [1]. Une bonne irrigation au liquide physiologique est préconisée de manière répétée mais l'application d'une pommade

ophtalmique antibiotique comme réalisée chez notre patiente n'apporterait pas d'avantage démontré [6].

3.1/ Quelle prophylaxie ?

Il n'existe pas de réel consensus en ce qui concerne la prophylaxie. Lorsqu'elle est réalisée, elle doit l'être le plus tôt possible après la naissance, ou du moins, au cours des 24 premières heures [2,7], y compris chez les enfants nés par césarienne [2].

Quatre substances sont actuellement préconisées en prévention de l'ophtalmie néonatale et une est en cours d'évaluation [4]. Elles sont reprises dans le tableau 1.

Le nitrate d'argent 1% est le plus ancien utilisé à cet effet [3]. Il a prouvé son efficacité sur le *Neisseria Gonorrhoeae* (taux d'échec de 0,063%), mais aussi sur d'autres bactéries dont le *Chlamydia Trachomatis*. Cependant, il ne prévient pas la colonisation naso-pharyngée par le *Chlamydia* et ne réduit pas le risque de pneumonie [2,4]. Les principaux effets indésirables sont d'engendrer une conjonctivite chimique transitoire chez 50 à 90% des nourrissons, potentiellement néfaste à l'établissement de la relation mère-enfant [2] et d'augmenter la sensibilité aux agents infectieux en lésant les cellules épithéliales de la cornée [4]. Il n'est dès lors plus guère utilisé.

Des antibiotiques locaux sont également envisageables : la tétracycline 1% et l'érythromycine 0.5%. Leur usage n'engendre pas de conjonctivite chimique mais entraîne cependant l'émergence de souches résistantes [2].

La tétracycline est efficace contre le *Neisseria Gonorrhoeae* (taux d'échec de 0.012%), *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*,... et le *Chlamydia Trachomatis*. Elle est recommandée par l'OMS [6].

L'érythromycine possède le taux d'échec le plus faible contre le *Neisseria Gonorrhoeae* (0.005%) tout en réduisant l'incidence d'ophtalmie néonatale à Chlamydia. Un de ses effets secondaires, dû à une résorption systémique, serait d'augmenter la motilité intestinale, entraînant une émission précoce du méconium (par un effet agoniste sur les récepteurs de la motiline) [4].

En France, la rifamycine est également utilisée (1 goutte de collyre dans chaque œil à la naissance), efficace tant sur le *C. Trachomatis* que sur *N. Gonorrhoeae* et n'étant pas contre-indiquée chez le nouveau-né [10].

Plus récemment, la povidone-iodine 2.5% a été étudiée, vu son utilisation efficace dans les chirurgies intraoculaires [8] et son faible coût (production locale possible pour les pays en voie de développement) [2]. Elle a en effet un large spectre antimicrobiens, éradiquant bactéries, champignons et virus (dont l'herpes simplex et le HIV). Aucune résistance bactérienne n'a jusqu'à ce jour été démontrée [5,9], mais certains lui reprochent un effet antiseptique de court terme [8]. Une de ses caractéristiques est sa couleur brune, teintant la conjonctive durant quelques minutes, ce qui peut servir d'indicateur de bonne application [4,9]. Il est à noter que l'Isobétadine® couramment utilisée en ophtalmologie est concentrée à 5% et doit donc être diluée, une solution à 2,5% entraînant moins d'hyperhémie conjonctivale [9]. La povidone iodine est actuellement utilisée pour la désinfection oculaire prophylactique chez tous les enfants naissant dans notre institution.

Un traitement prophylactique par acide fusidique est en cours d'évaluation. Cette molécule a montré une efficacité sur le *N. Gonorrhoeae* ainsi que sur le *Chlamydia Trachomatis*, avec un faible risque d'émergence de résistance et une longue demi-vie sans effet secondaire [4].

De nombreuses études cliniques ont été menées, comparant l'efficacité des différentes prophylaxies proposées mais aucune ne montre de différences notables [11]. La préférence portée à l'une ou l'autre molécule serait plutôt à attribuer à des habitudes locales [4,8,9].

3.2/ Quel avenir ?

La prophylaxie néonatale systématisée à tous les nouveaux nés est actuellement remise en questions dans plusieurs pays et est d'ailleurs abandonnée depuis de nombreuses années en France, au Danemark, en Norvège, au Royaume-Uni et en Suède. Une légère augmentation du taux d'ophtalmie gonococcique néonatale aurait été observée, sans chiffres disponibles [5] et sans majoration du taux de cécité [12].

En Belgique, il n'existe aucune loi définissant cette prophylaxie, laissant libre choix aux praticiens tant de la molécule que de son application. En France, l'AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) propose comme stratégie de prévention une prophylaxie ciblée chez les nouveau-nés lorsque les parents sont à risque d'infection sexuellement transmissible ou dont les grossesses ont été mal ou non suivies [10].

Aux Etats-Unis, l'U.S. Preventive service task force, association des médecins généralistes réitère leur recommandation d'une prophylaxie à tous les nouveau-nés, par de l'érythromycine 0.5%, seule molécule localement disponible et validée dans cette indication [13].

Les recommandations canadiennes ont changé très récemment. Alors qu'en 2002, la prophylaxie était vivement recommandée pour tous les nourrissons [2], elle est dorénavant jugée inutile, au vu du faible taux d'ophtalmie néonatale et du peu de données concernant l'efficacité des molécules disponibles [12]. Il est proposé de dépister toutes les femmes pour le *N. Gonorrhoeae* et le *Chlamydia Trachomatis* en début de grossesse et de répéter ce

dépistage au 3^e trimestre chez les femmes dites « à risque » (relation non monogame, nouveau partenaire,...) ou au plus tard lors de l'accouchement [12]. Au cas où l'infection serait découverte durant le travail, le nouveau-né devrait recevoir un traitement complémentaire par injection unique de ceftriaxone (25 à 50 mg/kg) ou céfotaxime (100kg/kg) en plus de la prophylaxie topique [2,6].

Cependant, l'infection à gonocoque n'appartient pas au passé et son incidence est en augmentation en Europe, passant de 8,1 à 13,0/100 000 habitants entre 2008 et 2012, et notamment en Belgique augmentant de 2,7 à 9,1/100000 habitants entre 2002 et 2013, majoritairement dans la tranche d'âge des 20 à 30 ans (figure 2) [14]. Il est donc à craindre de voir une réapparition de cas de conjonctivites néonatales gonococciques.

Il est important de rappeler que celle-ci reste une des causes potentielles de cécité chez l'enfant et que si elle n'est pas traitée, elle peut entraîner des manifestations extra-oculaires tels de l'arthrite ou un sepsis [1,2].

4/ Conclusions

Depuis l'introduction d'une prophylaxie oculaire systématique à la naissance, l'ophtalmie néonatale gonococcique est devenue extrêmement rare. Elle reste néanmoins grevée d'une lourde morbidité, entraînant rapidement des lésions cornéennes et de ce fait une cécité irréversible. Son traitement consiste en une monodose d'une céphalosporine de 3^e génération. Différentes solutions sont disponibles pour la prophylaxie universelle. L'intérêt de celle-ci diminue grandement avec un dépistage maternel systématique bien documenté. Dans ce contexte de réémergence de *Neisseria Gonorrhoea*, une recherche et un traitement spécifique dans la période prénatale est primordiale, faute de quoi, l'incidence de l'ophtalmie néonatale risquerait d'augmenter.

Les auteurs certifient qu'il n'existe pas de conflit d'intérêt.

5/ Bibliographie

1. World health organization. Conjunctivitis of the newborn : prevention and treatment at the primary health care level. Geneva ; 1986.
2. Société canadienne de pédiatrie, Des recommandations pour prévenir l'ophtalmie néonatale, Paediatr Child Health 2002;7:485-8.
3. Crede CSR, Die Verhütung der augenentzündung der neugeboernen. Archiv Gynaekol, 1881, 17, 50-3
4. Zuppa A., D'Andrea V, Catenazzi P et al., Ophtamia neonatorum : what kind of prophylaxis ? The Journal of maternal-fetal and neonatal medicine 2011; 24:6:769-73.
5. Schaller U, Klauss V, Is Credé's prophylaxis for ophthalmia neonatorum still valid? Bulletin of the World Health Organization 2001;79:3:262-6.
6. Organisation mondiale de la santé, Guide pour la prise en charge des infections sexuellement transmissibles, Suisse; 2005.
7. U.S. Preventive Services Task Force, Ocular Prophylaxis for Gonococcal Ophtalmia Neonatorum : Reaffirmation Recommendation Statement; 2012.
8. David M, Rumelt S, Weintraub Z, Efficacy comparison between povidone iodine 2.5% and tetracycline 1% in prevention of ophthalmia neonatorum, Ophtalmology 2011;118: 1454-8
9. Isenberg S, Leonard M, Wood M, A controlled trial of povidone-iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum, N Engl J Med 1995;3:562-6

10. Affsaps, Prophylaxie des infections conjonctivales du nouveau-né, Journal de pédiatrie et de puériculture 2012;25:126-9
11. Darling E, McDonald H, A Meta-analysis of the Efficacy of Ocular Prophylactic Agents Used for the Prevention of Gonococcal and Chlamydial Ophthalmia Neonatorum, Journal of Midwifery & Women's Health 2010;55:4:319-27
12. Moore D, MacDonald N, La prévention de la conjonctivite néonatale, Paediatr Child Health 2015 ; 20:2:97-100
13. U.S. Preventive Services Task Force, Ocular Prophylaxis for Gonococcal Ophthalmia Neonatorum: Reaffirmation Recommendation Statement, Am Fam Physician 2012;85:2:195-6
14. Verbrugge R, Morells S, Cruciti T et al, Surveillance des infections sexuellement transmissibles dans la population générale, Données de 2103 pour la Belgique et les 3 régions; Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid- Institut scientifique de Santé publique, Bruxelles, novembre 2014

Tableau 1. Avantages et inconvénients des différentes molécules utilisées comme prophylaxie

	Avantages	Inconvénients
Nitrate d'Argent 1%	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité sur le gonocoque (taux d'échec de 0,063%) et le <i>Chlamydia Trachomatis</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • Conjonctivite chimique transitoire • Néfaste à la relation mère-enfant • ↑ sensibilité aux agents infectieux
Erythromycine 0,5%	<ul style="list-style-type: none"> • Taux d'échec le plus faible • Efficacité sur le <i>C. Trachomatis</i> • Pas de conjonctivite chimique 	<ul style="list-style-type: none"> • Émergence de souches résistantes • ↑ la motilité intestinale, entraînant une émission précoce du méconium
Tétracycline 1%	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité sur le gonocoque, et autres bactéries dont <i>C. Trachomatis</i> • Pas de conjonctivite chimique 	<ul style="list-style-type: none"> • Émergence de souches résistantes
Povidone-iodine 2,5%	<ul style="list-style-type: none"> • Large spectre antimicrobien (bactérien, mycotique et viral (dont HSV et HIV)) • Aucune résistance à ce jour • Teinte de la conjonctive durant quelques minutes = indicateur de bonne application • Faible cout 	<ul style="list-style-type: none"> • Effet antiseptique à court terme
Acide Fusidique	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité sur le <i>N. Gonorrhoeae</i> ainsi que sur le <i>Chlamydia Trachomatis</i> • Faible risque d'émergence de résistance • Longue demi-vie sans effet secondaire 	<ul style="list-style-type: none"> • En cours d'évaluation

Figure 1. Photo de notre patiente avant tout traitement

Figure 2. Tendances au niveau de l'incidence rapportée pour 100 000 habitants et nombre de tests pour 1000 habitants pour la gonorrhée en Belgique, 2007-2013. [14]