



*CRPV d'Amiens  
Hauts-de-France*



# Utilisation des antibiotiques dans la petite enfance et risque de maladie atopique

Dr BATTEUX Benjamin

Pharmacologie clinique

17<sup>ème</sup> Journée Régionale de Pharmacovigilance

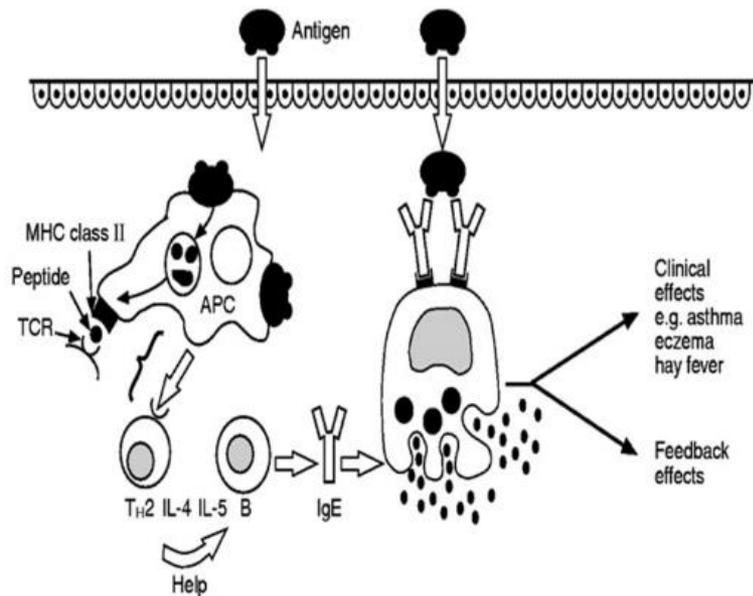
17 octobre 2019

# Rappels de la maladie atopique

## ➤ Hypersensibilité de type I

## ➤ Développement d'anticorps IgE

- En réponse aux allergènes environnementaux couramment rencontrés
- Par exposition cutanéomuqueuse
- Terrain génétique



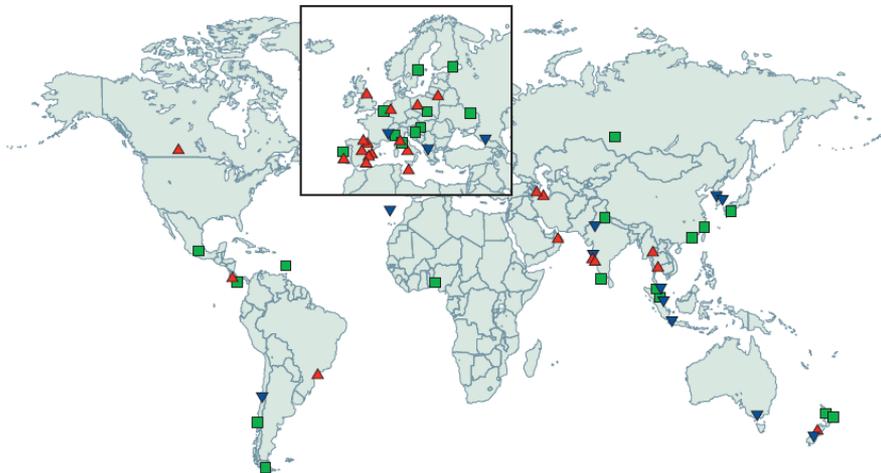
# Atopie et exposition aux antibiotiques

## Rationnel ? (1)

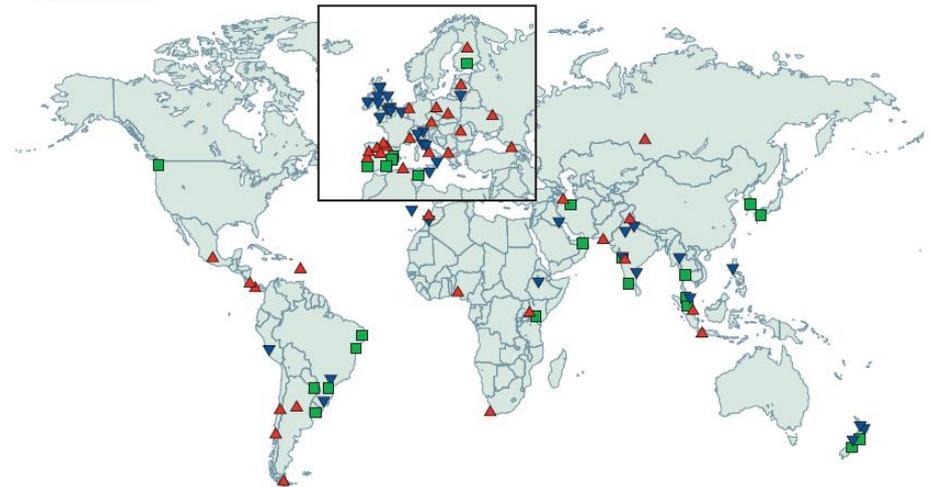
### ➤ Depuis ces dernières décennies

- ↑ allergies alimentaires
- ↑ asthme
- ↑ rhinites allergiques
- ↑ eczéma

6-7 year age-group



13-14 year age-group

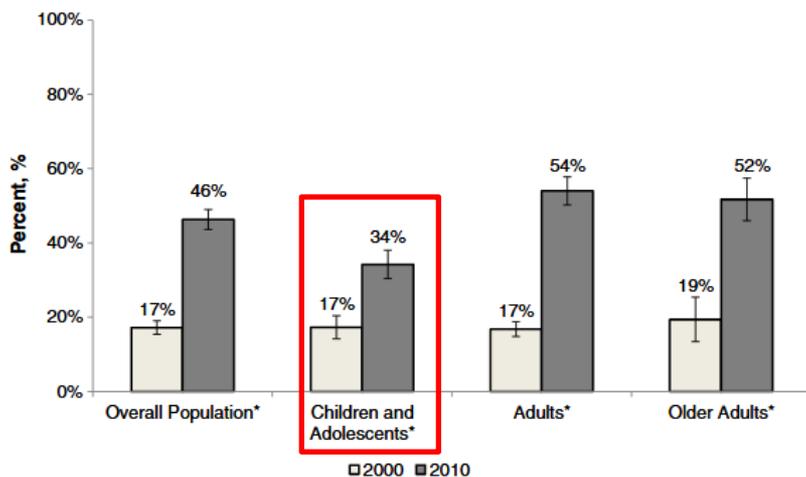


# Atopie et exposition aux antibiotiques

## Rationnel ? (2)

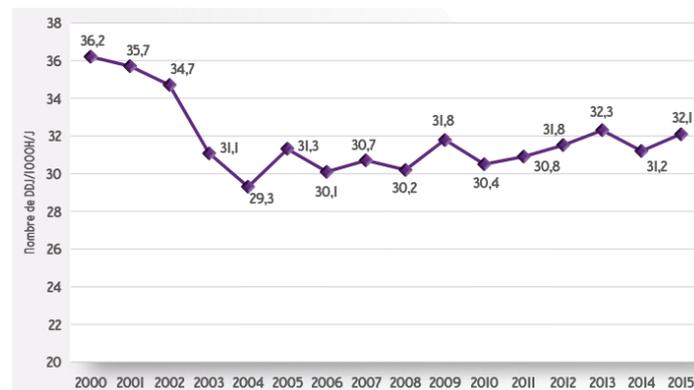
### ➤ Depuis ces dernières décennies

- ↑ prescription d'antibiotiques à large spectre



Consommation d'antibiotiques à large spectre aux USA en 2000 et 2010

Lee et al., BMC Medicine, 2014



Consommation d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015



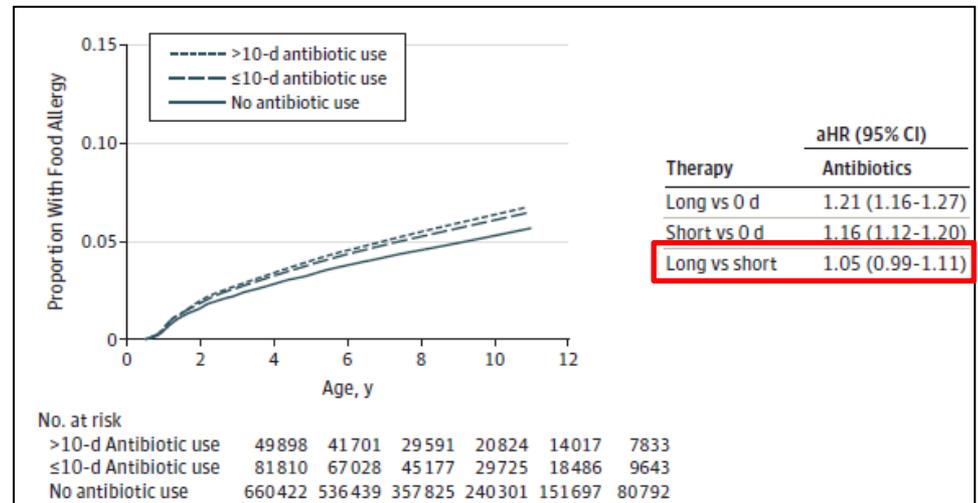
Consommation d'antibiotiques à large spectre en France entre 2000 et 2015

# Atopie et exposition aux antibiotiques

## Données pharmaco-épidémiologiques (1)

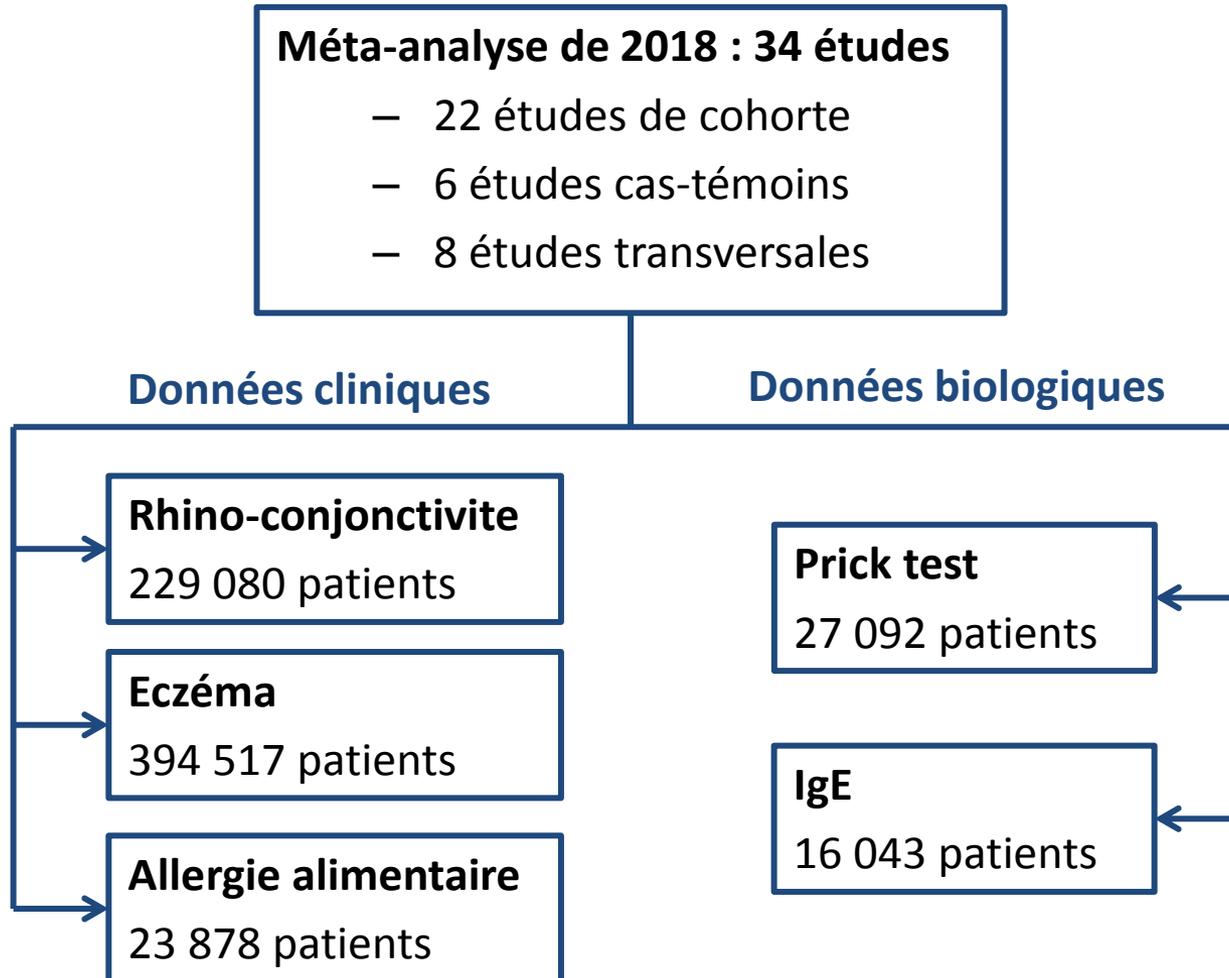
- **Nombreuses publications depuis la fin des années 1990**
- **Etude de cohorte longitudinale incluant 792 130 enfants**
  - Base de données américaines
  - Prescription d'antibiotiques dans les 6 premiers mois de vie
  - Suivi d'au moins 1 an
  - Maladie atopique ou allergique (CIM-9)

Characteristic	aHR (95% CI)
	<b>Antibiotics</b>
Any food allergy	1.14 (1.10-1.18)
Anaphylaxis	1.51 (1.38-1.66)
Asthma	2.09 (2.05-2.13)
Atopic dermatitis	1.18 (1.16-1.19)
Allergic rhinitis	1.75 (1.72-1.78)
Allergic conjunctivitis	1.42 (1.34-1.50)
Urticaria	1.09 (1.07-1.11)
Other allergy	1.30 (1.26-1.34)
Contact dermatitis	1.16 (1.14-1.19)
Medication allergy	1.34 (1.29-1.40)



# Atopie et exposition aux antibiotiques

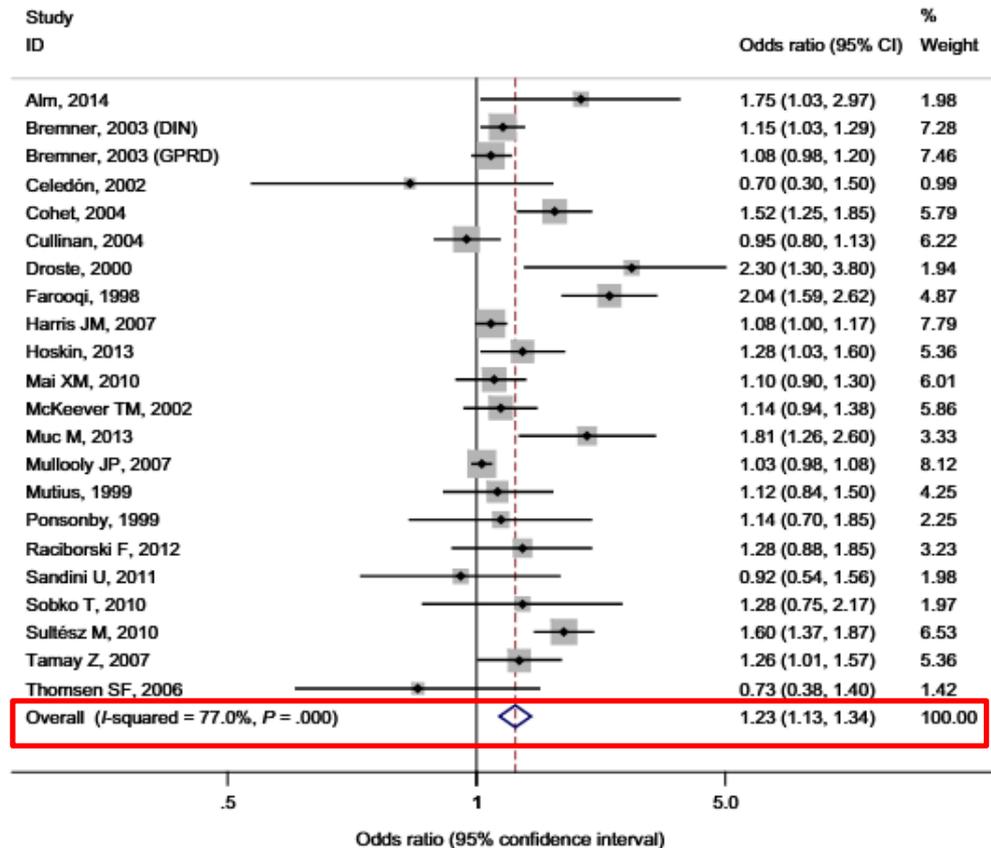
## Données pharmaco-épidémiologiques (2)



# Atopie et exposition aux antibiotiques

## Données pharmaco-épidémiologiques (3)

### Résultats : données cliniques (1)

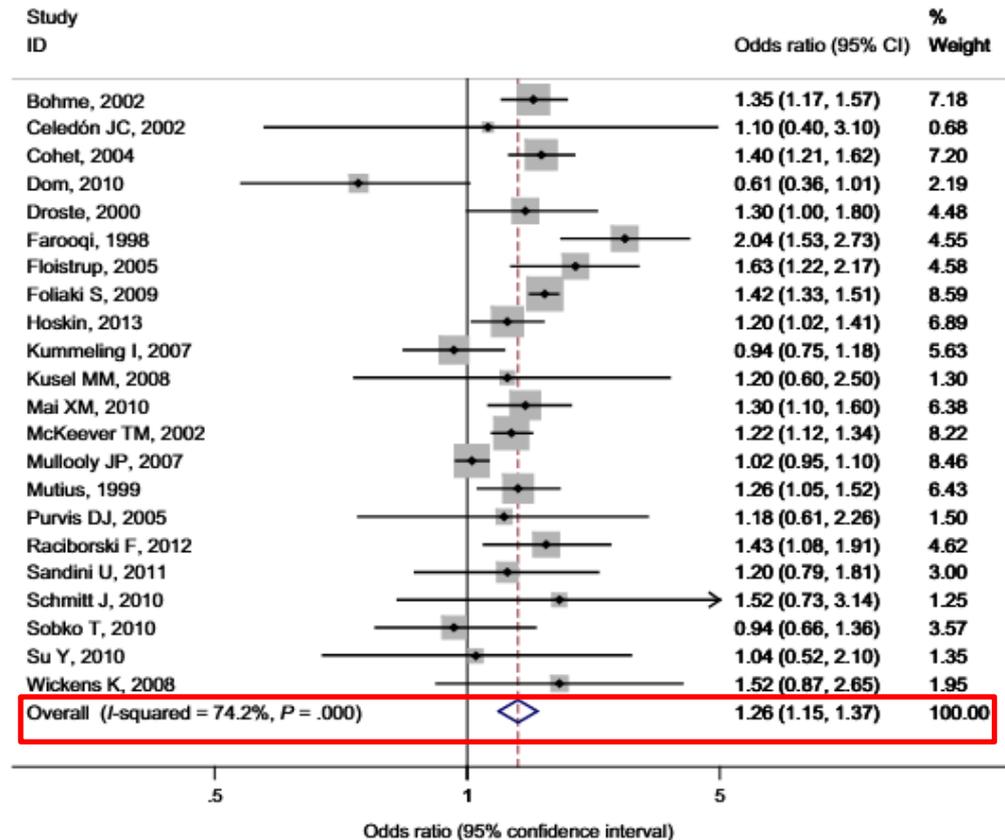


Association entre l'exposition aux antibiotiques dans la petite enfance et le risque de rhino-conjunctivite allergique

# Atopie et exposition aux antibiotiques

## Données pharmaco-épidémiologiques (4)

### Résultats : données cliniques (2)

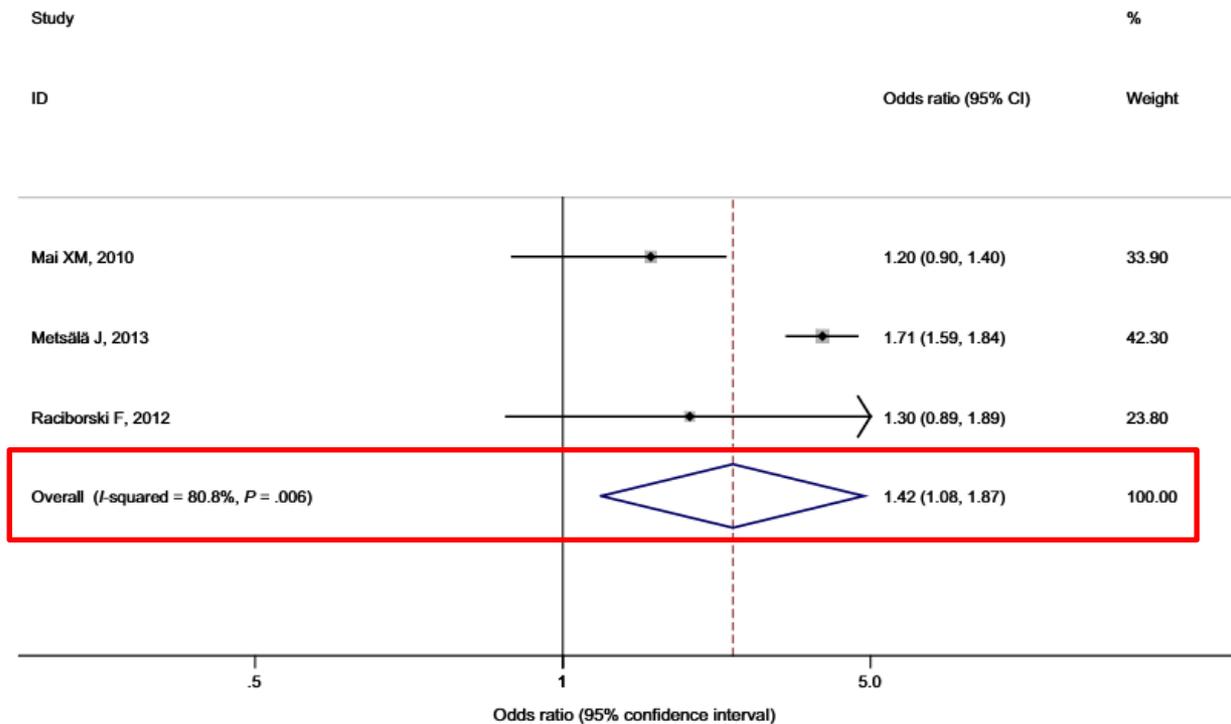


Association entre l'exposition aux antibiotiques dans la petite enfance et le risque d'eczéma

# Atopie et exposition aux antibiotiques

## Données pharmaco-épidémiologiques (5)

### Résultats : données cliniques (3)

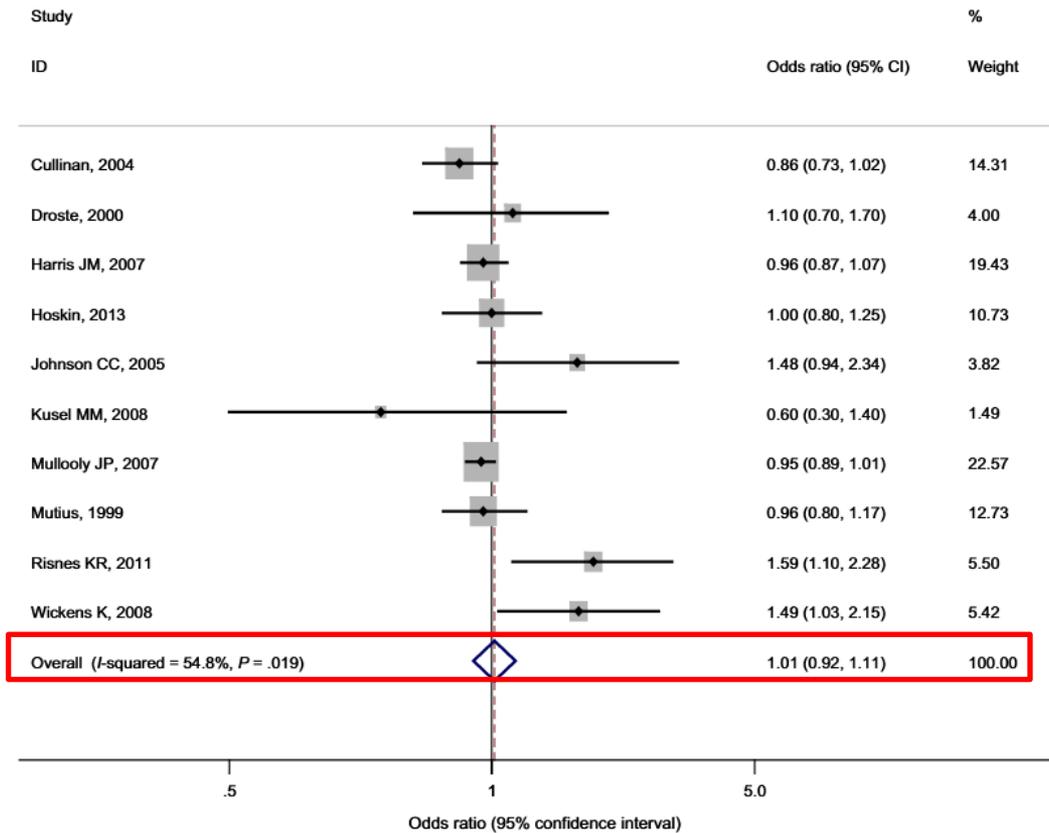


Association entre l'exposition aux antibiotiques dans la petite enfance et le risque d'allergie alimentaire

# Atopie et exposition aux antibiotiques

## Données pharmaco-épidémiologiques (6)

### Résultats : données biologiques (1)

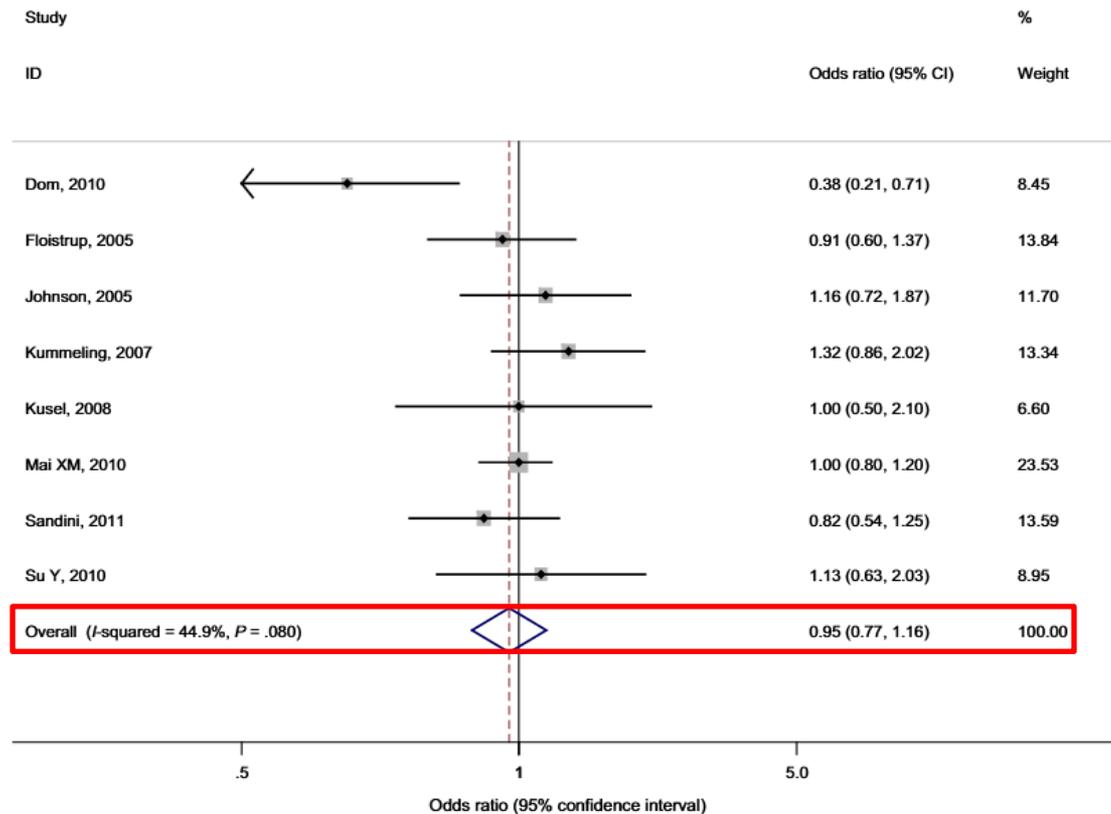


Association entre l'exposition aux antibiotiques dans la petite enfance et le risque de prick test positif

# Atopie et exposition aux antibiotiques

## Données pharmaco-épidémiologiques (7)

### Résultats : données biologiques (2)



Association entre l'exposition aux antibiotiques dans la petite enfance et le risque d'augmentation d'IgE

# Atopie et exposition aux antibiotiques

## Types et doses d'antibiotiques

- Tous les types d'antibiotiques les plus prescrits chez l'enfant sont associés au risque d'asthme dans l'enfance

Population	Mesure d'association	Tous antibiotiques	Pénicillines	Céphalosporines	Macrolides	Sulfonamide / Triméthoprim	Réf.
143 000	OR [IC 95%]	1,35 [1,30 – 1,41]	1,29 [1,24 – 1,35]	1,27 [1,20 – 1,33]	1,38 [1,30 – 1,47]	NA	[1]
251 817	HR [IC 95%]	1,12 [1,08 – 1,16]	1,10 [1,02 – 1,19]	1,08 [1,03 – 1,13]	1,11 [1,06 – 1,17]	1,03 [0,98 – 1,08]	[2]
13 380	OR [IC 95%]	1,60 [1,48 – 1,73]	1,46 [1,35 – 1,58]	1,79 [1,59 – 2,01]	1,61 [1,46 – 1,78]	1,65 [1,34 – 2,02]	[3]

### ➤ Effet dose

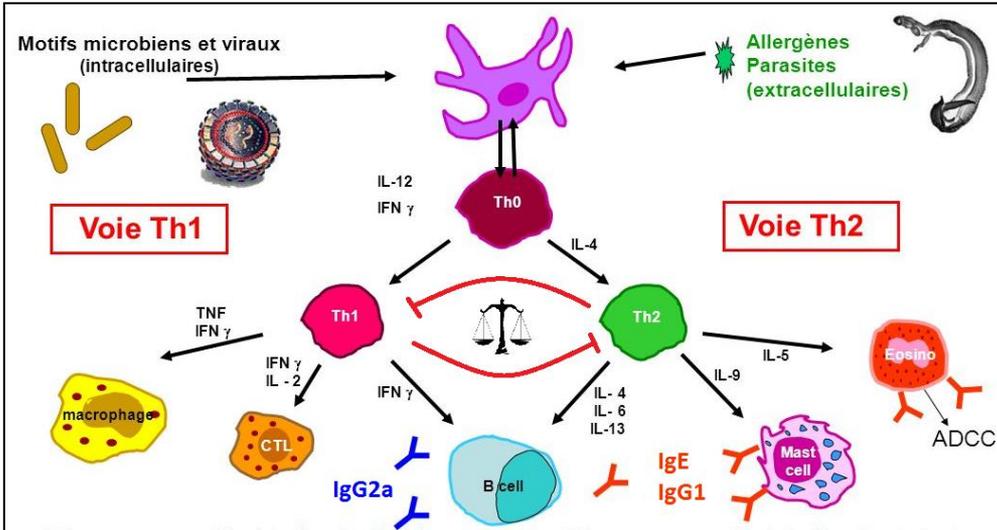
Antibiotic Exposure Variable	<i>n</i> ( <i>N</i> = 251 817)	%	HR	95% CI	<i>P</i>
Antibiotic exposure	108 958	43.3	1.12	1.08–1.16	<.0001
No. of antibiotic prescriptions					<.0001
0 (reference)	142 859	56.7	1.00	—	
1–2	83 541	33.2	1.11	1.07–1.15	<.0001
3–4	18 495	7.3	1.15	1.09–1.22	<.0001
>4	7016	2.8	1.30	1.20–1.41	<.0001

[1] Pitters et al., *Eur J Epidemiol*, 2016

[2] Marra et al., *Pediatrics*, 2009

[3] Metsala et al., *Clin Expo Allergy*, 2015

# Hypothèses physiopathologiques



➤ **Nouveau-nés** : voie Th2 prédominante

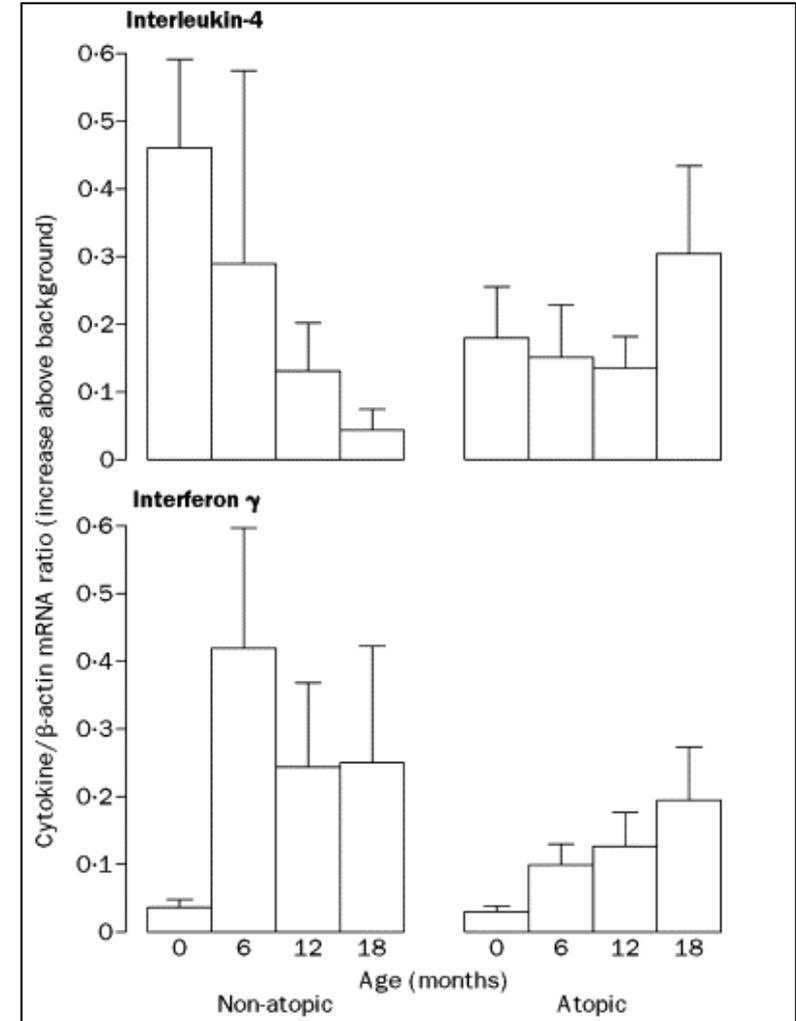
➤ Non atopiques :

↓ voie Th2

↑ voie Th1

➤ Atopiques :

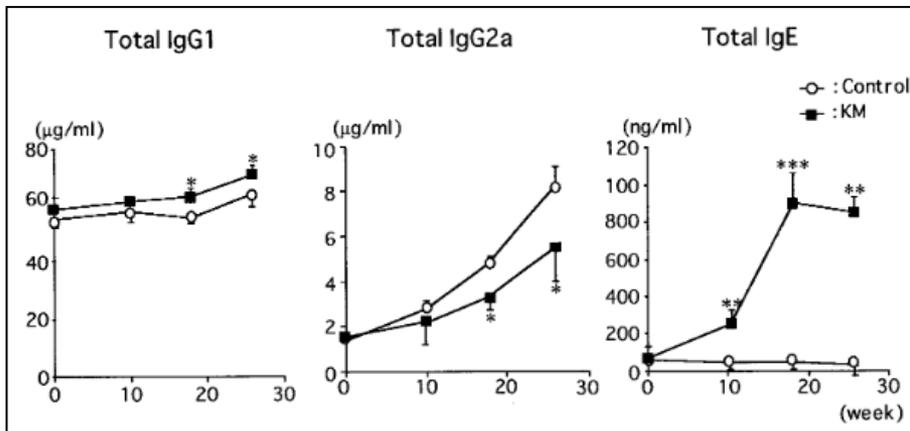
stabilisation de la voie Th2



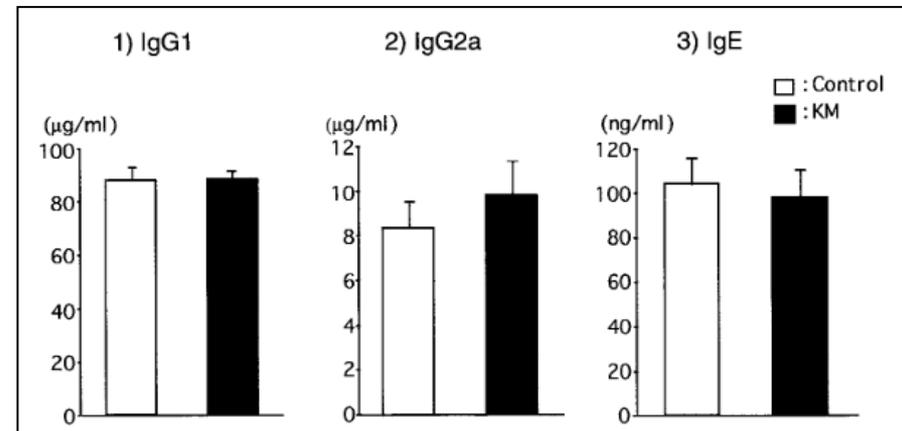
# Hypothèses physiopathologiques

## Modèle animal (souris)

- Administration d'antibiotique (kanamycine) dans la petite enfance
- Déséquilibre Th1 / Th2 vers la voie Th2



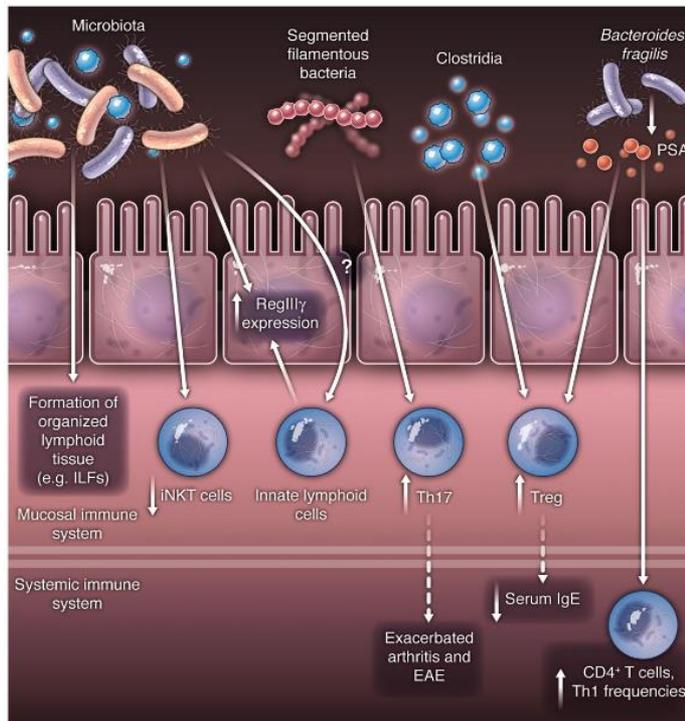
Administration d'antibiotique à 3 semaines (petite enfance)



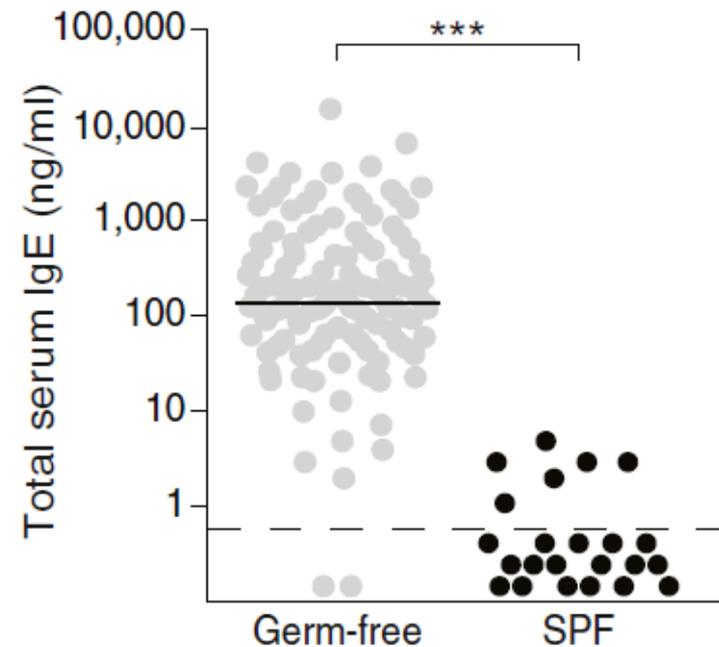
Administration d'antibiotique à 52 semaines (adolescence)

# Hypothèses physiopathologiques Microbiote intestinal (1)

## Microbiote intestinal et immunité (modèle animal)



Hooper et al., *Science*, 2012

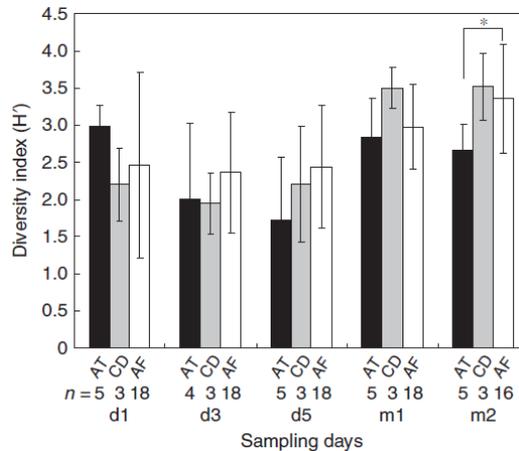


Cahenzli et al., *Cell Host & Microbe*, 2013

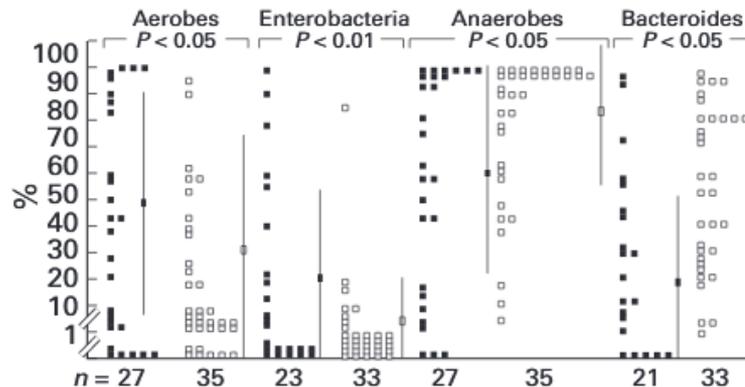
# Hypothèses physiopathologiques Microbiote intestinal (2)

## Microbiote intestinal et immunité chez l'homme

→ Déséquilibre de la flore intestinale



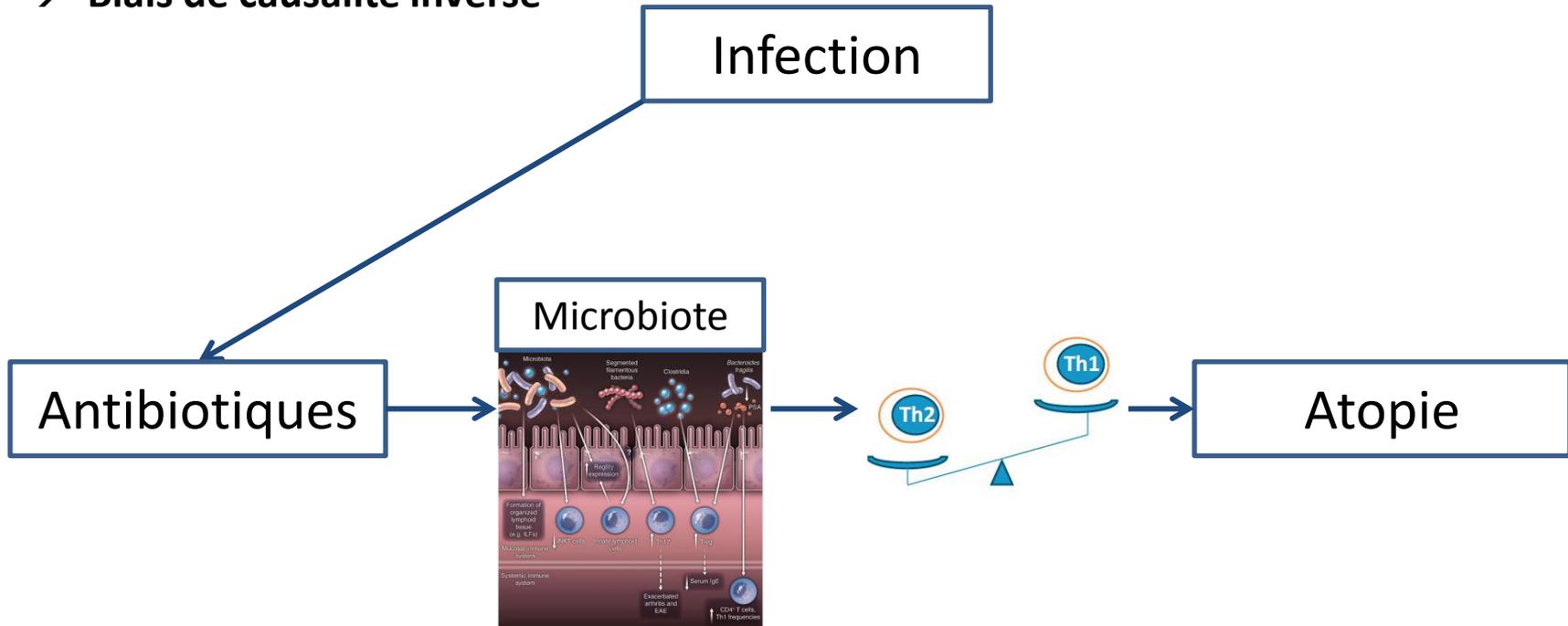
→ Association entre microbiote intestinal et atonie



# Hypothèses physiopathologiques

## Limites des études épidémiologiques

- Biais d'indication
- Biais de causalité inverse



# Hypothèses physiopathologiques

Biais de causalité inverse

→ Maitrisé en théorie dans les études longitudinales

Antibiotiques

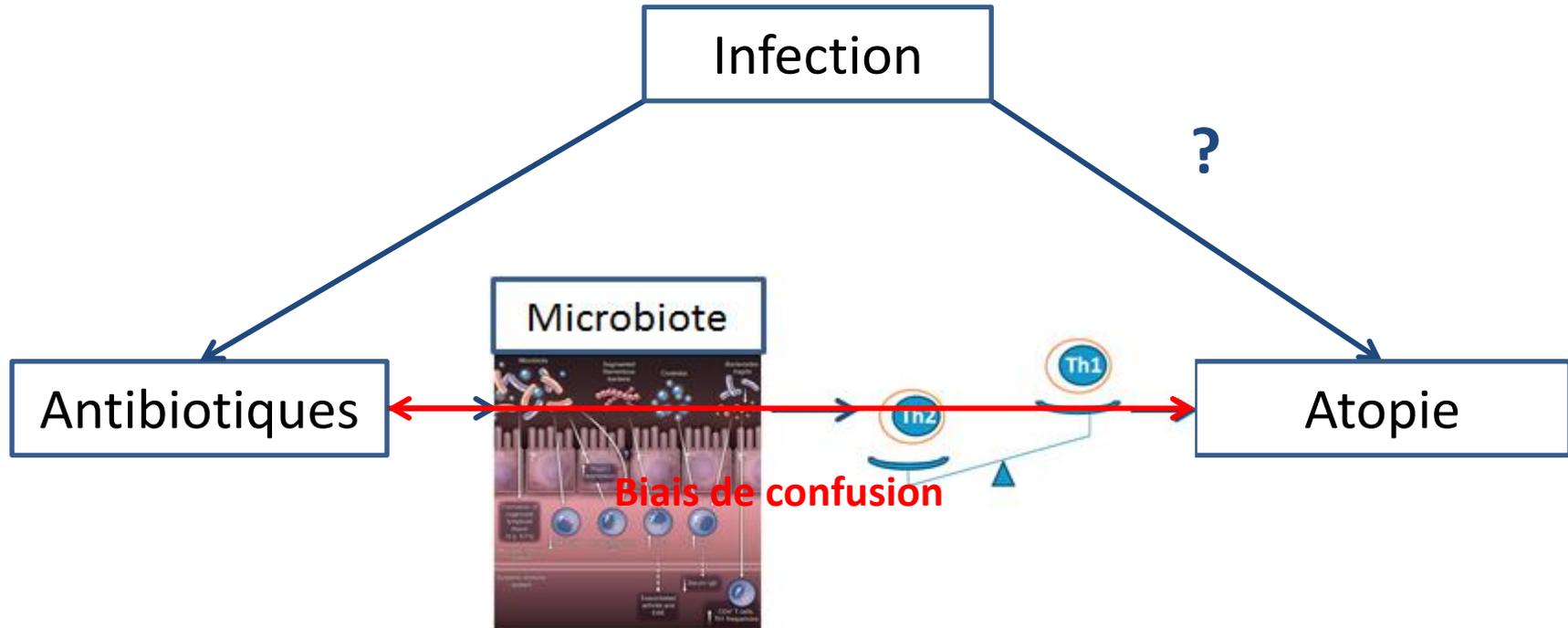
?

Atopie

```
graph LR; A[Atopie] -- "?" --> B[Antibiotiques]
```

# Hypothèses physiopathologiques

Biais d'indication



# Hypothèses physiopathologiques

## Autre explication (1)

### ➤ Etude longitudinale de cohorte

#### → Avant ajustement sur les infections

	Antibiotic use during the first year						
	No (n = 1886)			Yes (n = 1420)			
	n	%	OR	n	%	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Wheeze	160	9	1.0	170	12	1.5 (1.2–1.9)	1.4 (1.1–1.7)
Asthma	106	6	1.0	104	7	1.3 (1.0–1.8)	1.2 (0.9–1.6)
Allergic rhinitis	245	13	1.0	202	14	1.1 (0.9–1.4)	1.1 (0.9–1.3)
Eczema	268	15	1.0	255	18	1.3 (1.1–1.6)	1.3 (1.1–1.6)
Food hypersensitivity	230	12	1.0	206	15	1.2 (1.0–1.5)	1.2 (0.9–1.4)
Any sensitization*	470	34	1.0	358	36	1.1 (0.9–1.2)	1.0 (0.8–1.2)

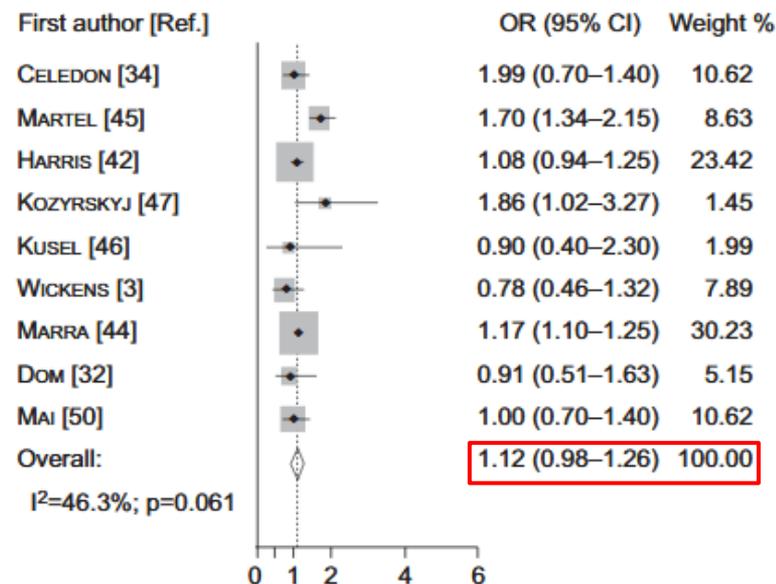
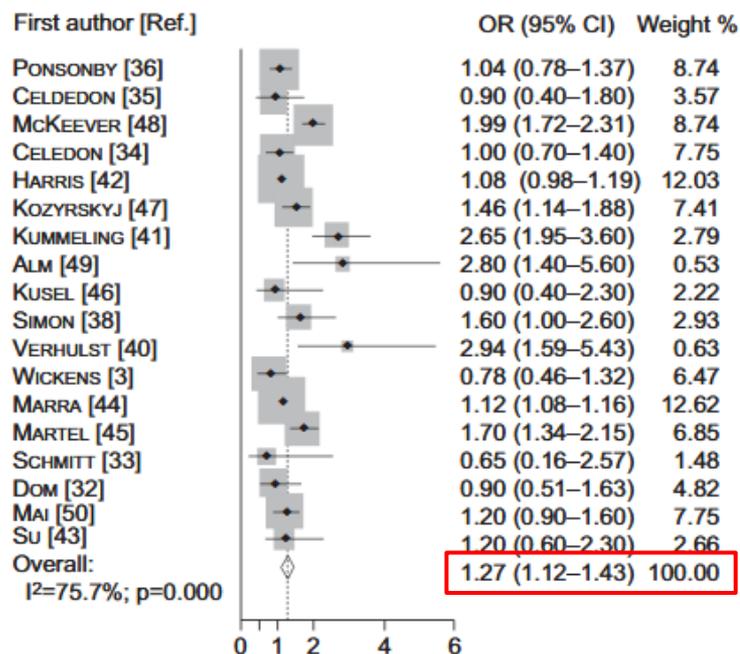
#### → Après ajustement sur les infections

During first year of life	Wheeze	Asthma	Allergic rhinitis	Eczema	Food hypersensitivity	Any sensitization
Antibiotic use	1.1 (0.9–1.4)	1.2 (0.9–1.5)	1.0 (0.8–1.2)	1.0 (0.9–1.2)	1.0 (0.8–1.1)	1.0 (0.9–1.1)
Pneumonia	0.8 (0.4–1.6)	1.1 (0.5–2.3)	0.9 (0.5–1.7)	1.5 (0.9–2.5)	1.0 (0.5–1.8)	1.1 (0.7–1.8)
Bronchitis	1.6 (1.1–2.4)	1.5 (0.9–2.4)	0.9 (0.6–1.4)	0.9 (0.6–1.3)	1.0 (0.7–1.5)	0.9 (0.7–1.3)
Otitis	1.1 (0.8–1.5)	0.8 (0.5–1.2)	1.2 (0.9–1.6)	1.3 (1.0–1.8)	1.2 (0.9–1.6)	0.9 (0.7–1.2)

# Hypothèses physiopathologiques

## Autre explication (2)

### ➤ Méta-analyse



# Conclusion

- Lien entre maladie atopique et consommation d'antibiotiques dans la petite enfance
  - Rôle du microbiote intestinal ?
  - Antibiotiques = facteur de confusion ?
- Dans tous les cas → bon usage des antibiotiques