

Le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % pour appliquer sur le moignon du cordon ombilical du nourrisson est l'un des 13 produits prioritaires de la Commission de l'ONU sur les produits d'importance vitale pour les femmes et les enfants : il est désormais inscrit sur la liste modèle des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour cette indication. En tant que tel, son adoption est maintenant dans une large mesure envisagée par les ministères de la santé. Alors que les pays vont de l'avant pour incorporer la chlorhexidine dans les soins de routine prodigués aux nouveau-nés, les ministères ont un certain nombre de décisions à prendre. Il y a au moins trois ensembles de considérations qui peuvent avoir une influence sur ces décisions :

- Quelles sont les recommandations mondiales ?
- Que révèlent les preuves ?
- Qu'est-ce qui est cohérent d'un point de vue programmatique dans votre contexte ?

En adoptant l'utilisation de la chlorhexidine pour les soins du cordon et en élaborant des stratégies d'accouchement, ceux qui sont chargés d'élaborer des stratégies d'accouchement appropriées et efficaces ont des décisions à prendre sur un éventail de questions. Plusieurs de ces questions sont abordées dans une directive récente de l'OMS, qui stipule :

« L'application journalière de chlorhexidine (digluconate de chlorhexidine à 7,1 % sous forme de solution aqueuse ou gel libérant de la chlorhexidine à 4 %) sur le moignon du cordon ombilical pendant la première semaine est recommandée pour les nourrissons nés à domicile, dans des régions à fort taux de mortalité néonatale (plus de 30 décès pour 1000 naissances vivantes).

Le nettoyage et le maintien au sec du cordon sont recommandés pour les nourrissons nés dans les établissements de santé et à domicile, dans des régions à faible mortalité néonatale. L'utilisation de la chlorhexidine dans ces situations peut être envisagée uniquement pour éviter l'application sur le moignon ombilical de substances traditionnelles nocives, telle que la bouse de vache. »

Dans le complément suivant, plusieurs problèmes de conception soulevés dans cette directive sont abordés, notamment les suivants :

1. Schéma d'application : un seul jour au lieu de plusieurs jours.
2. Forme galénique du produit : gel ou liquide.
3. Qui devraient la recevoir : utilisation de la chlorhexidine et lieu de naissance.
4. Qui en a besoin : seuil du taux de mortalité néonatale.

1. Schéma d'application : unique au lieu de plusieurs jours

Considérations épidémiologiques

Trois principaux essais randomisés contre témoins ayant la mortalité comme critère d'évaluation final sont pertinents du point de vue de la durée d'utilisation (au Népal, Bangladesh et Pakistan).^{2,3,4} Dans les trois essais, la chlorhexidine a été appliquée à domicile (dans les études menées au Népal et au Bangladesh, la plupart des accouchements avaient lieu à domicile).

Dans la première étude menée au Népal, les participants du groupe de traitement devant recevoir la chlorhexidine selon le calendrier suivant : jours 1 à 4, 6, 8, et 10.² Dans l'étude du Bangladesh, il y avait deux groupes de traitement : (a) application le jour de la naissance uniquement ; b) application quotidienne pendant une semaine.³ Dans l'étude pakistanaise, le protocole prévoyait une application par une accoucheuse

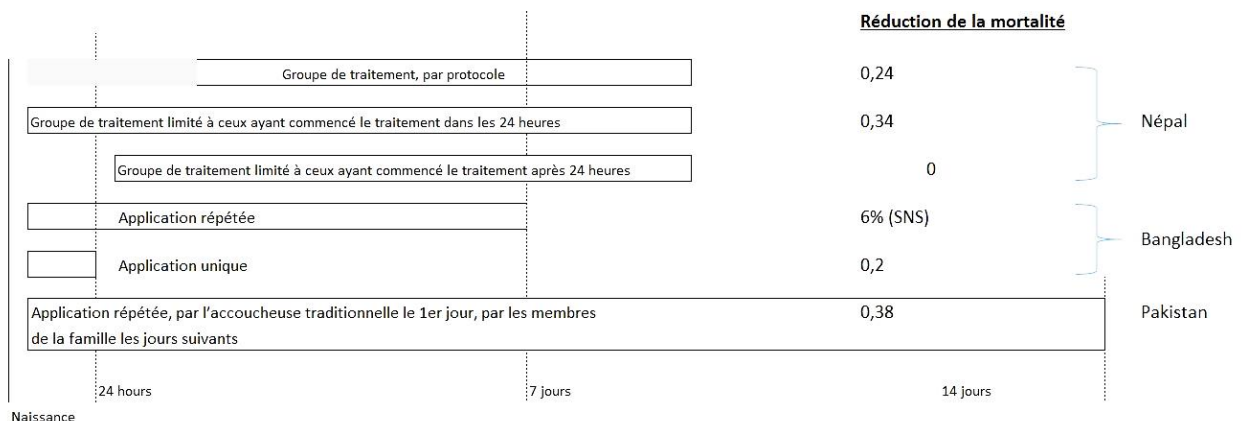
traditionnelle le jour de la naissance, puis de laisser le produit à la famille avec des instructions pour poursuivre l'application quotidienne pendant 14 jours.⁴

Dans les trois études, des efforts ont été fournis pour s'assurer que la première application se produise dès que possible après la naissance. Toutefois, dans l'étude népalaise, plus d'un tiers de ceux affectés au groupe de traitement reçurent la première application plus de 24 heures après la naissance. L'analyse de cette étude a démontré une ampleur globale de l'effet de 24 %. Toutefois, dans l'analyse secondaire, ceux randomisés pour recevoir la chlorhexidine qui ont reçu la première application *au-delà de* 24 heures n'ont pas fait mieux que les témoins. Parmi ceux qui ont effectivement reçu la première application le jour de la naissance, la mortalité était de 34 % inférieure à celle des témoins.

Dans l'étude menée au Bangladesh, le taux de mortalité était de 20 % inférieur dans le groupe ayant reçu une seule application le 1^{er} jour par rapport à celui du groupe témoin. Toutefois, la mortalité dans le groupe ayant reçu plusieurs applications, n'était que de 6 % inférieure à celle des témoins, et cette différence n'était pas statistiquement significative. Néanmoins, par rapport aux témoins, la probabilité d'une grave infection locale du moignon ombilical dans le groupe ayant reçu une application pendant plusieurs jours (RR = 0,35) était inférieure à celle du groupe ayant reçu une application pendant un seul jour (RR = 0,77, statistiquement non significatif).

Dans l'étude menée au Pakistan, tous ceux randomisés pour recevoir le traitement ont reçu la première application de chlorhexidine le jour de la naissance (appliquée par l'accoucheuse traditionnelle). Les membres de la famille ont été invités à poursuivre l'application quotidiennement, les jours suivants. L'ampleur mesurée de l'effet sur la mortalité dans ce contexte a été de 38 % (voir la Figure 1).

Figure 1 : Résumé de l'étude menée au Pakistan



Au départ, l'application d'autres substances sur le moignon ombilical était répandue au niveau des sites à l'étude au Népal et au Pakistan et un peu moins courante au niveau du site du Bangladesh. Dans l'étude menée au Népal, environ la moitié des sujets de l'étude appartenant aux groupes de traitement et de contrôle recevaient d'autres substances sur l'ombilic, principalement de l'huile de graines de moutarde.

Pour réduire le risque de mortalité, l'application doit être faite *le jour de la naissance*.
Une application *au-delà du jour 1* réduit le risque d'infection locale du moignon ombilical et peut en outre réduire le risque de mortalité.

Considérations programmatiques

Dans certains pays envisageant l'adoption de la chlorhexidine pour les soins du cordon, on s'est inquiété des changements importants à prévoir en ce qui concerne le *discours* actuel relatif aux soins du cordon, qui encourage le maintien du cordon au sec (maintenir le cordon propre et sec et ne pas appliquer quoi que ce soit). En grande partie à cause de cette préoccupation, le gouvernement du Népal (qui a été le premier à adopter et à amplifier l'utilisation) a opté pour une seule application le jour de la naissance ; ceci lui a permis de maintenir le même discours concernant le maintien du cordon propre et sec (au-delà des soins prodigués immédiatement à la naissance). Dans certaines régions, il peut être important d'avoir quelque chose à proposer pour la poursuite des soins au-delà de ceux prodigués immédiatement à la naissance.

Pour qu'elle ait un *impact*, une forte proportion de la population doit bénéficier de l'intervention, qui doit être menée de façon à garantir son efficacité. Appliquée le jour de la naissance, elle permet d'obtenir une protection importante (voire complète) contre la septicémie potentiellement mortelle, même quand d'autres substances sont appliquées les jours suivants. Une application pendant un seul jour peut donc être considérée comme efficace, bien qu'une application pendant plusieurs jours procure des avantages supplémentaires.

L'obtention d'un haut niveau de couverture est facilitée par la simplicité. Plus le coût est faible, plus la gestion de la chaîne d'approvisionnement est facile ; et plus le schéma d'application est simple, plus les conditions sont favorables pour obtenir une couverture élevée. Ces considérations ont tendance à privilégier soit une application unique soit un format et un type de conditionnement suffisants pour une application de plusieurs jours, mais qui réduit au maximum l'augmentation de poids ou de taille (par ex., un tube de 10 grammes plutôt que les 3 grammes requis pour un usage unique).

2. Forme galénique : gel ou liquide

	Acceptabilité	Conteneurs primaires	Disponibilité du produit	Implication pour la production locale
Liquide	La forme galénique optimale du produit (gel ou liquide) et la présentation du produit (p. ex., l'emballage) peuvent varier en fonction de la zone géographique, des caractéristiques des utilisateurs et de la filière de distribution (secteur public, marketing social, détaillants de pharmacie, kits d'accouchement hygiénique, etc.). Une recherche formative doit être effectuée pour valider la forme et la présentation de produit préférées par la population cible.	<ul style="list-style-type: none"> • Les flacons compte-gouttes ou à embout sont le conteneur primaire optimal pour le digluconate de chlorhexidine liquide à 7,1 %. • Les flacons de pulvérisation doivent être évités car ils fonctionnent uniquement en position verticale ce qui peut empêcher les utilisateurs de traiter complètement le moignon ombilical. • Les flacons à col large doivent également être évités en raison du risque de contamination. 	Depuis mai 2014, le catalogue de la Division des approvisionnements du Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) répertorie un produit liquide pour une application pendant un jour. La Division des approvisionnements de l'UNICEF prévoit d'inclure, dans un proche avenir, un produit liquide pour l'application pendant plusieurs jours et un produit sous forme de gel.	Il est relativement plus facile de trouver des fabricants de produits pharmaceutiques qui ont déjà les compétences et la capacité de fabrication de produits pharmaceutiques sous forme liquide plutôt que sous forme de gel. Toutefois, une attention particulière doit être accordée pour déterminer si la production locale de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % sous forme liquide est réalisable, en tenant compte du statut des bonnes pratiques de fabrication des laboratoires pharmaceutiques ainsi que des systèmes de réglementation et de l'infrastructure des pays.
Gel		<ul style="list-style-type: none"> • Des tubes en aluminium sont couramment utilisés pour les produits pharmaceutiques semi-solides ; ils constituent des conteneurs appropriés pour le digluconate de chlorhexidine à 7,1 % sous forme de gel. • Les sachets pourraient constituer une option moins coûteuse. Toutefois, en fonction des pays, il est possible que les sachets ne soient pas couramment utilisés pour les produits pharmaceutiques ; par conséquent, les fabricants n'ont peut-être pas le bon matériel, et les utilisateurs peuvent associer les sachets à des produits cosmétiques plutôt qu'à des médicaments, d'où une certaine confusion. 	Depuis mai 2014, un laboratoire pharmaceutique au Népal et une autre au Nigéria, tous deux respectant les bonnes pratiques de fabrication, sont en mesure d'exporter vers d'autres pays du digluconate de chlorhexidine à 7,1 % sous forme de gel. Ces sociétés fournissent de la chlorhexidine sous forme de gel dans des formats appropriés à la fois pour un seul jour et pour plusieurs jours. Le catalogue de la Division des approvisionnements de l'UNICEF ne répertorie pas de produit sous forme de gel pour l'instant, mais prévoit de le faire dans un avenir proche.	La fabrication des produits pharmaceutiques sous forme de gel n'est pas très fréquente dans les régions disposant de faibles ressources ; par conséquent, la production locale de digluconate de chlorhexidine à 7,1 % sous forme de gel peut s'avérer plus difficile à réaliser que sous la forme liquide.

3. Qui devraient la recevoir : utilisation de la chlorhexidine et lieu de naissance

Considérations épidémiologiques

Au moins quatre articles^{2,3,5,6} concernant trois différents essais randomisés contre témoins ayant la mortalité comme critère d'évaluation final sont pertinents du point de vue de l'utilisation pour les accouchements en institutions (et plusieurs autres études utilisent la colonisation du cordon par les bactéries potentiellement pathogènes comme critère d'évaluation final). Seuls deux de ces articles étaient disponibles pour examen lors de la consultation de l'OMS de septembre 2012 sur laquelle sont basées les recommandations actuelles : les études menées au Népal² et au Bangladesh³, ni l'une ni l'autre n'étant limitée aux accouchements à domicile. Il s'agissait d'essais randomisés par grappes contre témoins, dans lesquels la majorité des naissances avaient lieu à domicile, mais dans lesquels un sous-échantillon assez important était né dans des établissements de santé ; la mise en commun des résultats des deux études est suffisamment significative pour détecter un effet sur la mortalité. Une telle analyse n'a pas été mentionnée dans les premiers articles mis à la disposition des évaluateurs participant à la consultation de l'OMS, mais est maintenant disponible dans la documentation publiée.⁵ Cette analyse groupée des accouchements en institutions dans les études menées au Népal et au Bangladesh montre une différence statistiquement significative, avec une baisse de mortalité de 50 % parmi ceux randomisés pour recevoir la chlorhexidine. Notez que, ceci étant un essai randomisé par grappes (plutôt qu'un essai randomisé individuellement), une telle analyse détaillée n'est pas de nature à rompre la randomisation.

Au début de 2013 (c'est-à-dire, après la consultation de l'OMS qui constituait la base du récent document d'orientation de l'OMS), Gathwala a publié un article décrivant les résultats d'un essai randomisé contre témoins réalisé sur une dose plus faible de chlorhexidine, administrée trois fois par jour aux nourrissons d'une unité néonatale de soins intensifs nés dans un hôpital tertiaire.⁶ Cette étude a démontré un bénéfice statistiquement significatif tant sur la septicémie mise en évidence par culture que sur la mortalité toute causes confondues.

D'après les éléments de preuve disponibles aujourd'hui, il n'y a pas de raison épidémiologique valable de limiter l'utilisation sur les bébés nés à domicile.

Considérations programmatiques

Une bonne prévention de l'infection dépend de mesures d'hygiène rigoureuses (p. ex., le lavage des mains du prestataire de soins) et de l'utilisation généreuse d'antiseptiques et de la stérilisation. Un principe important est d'avoir plusieurs lignes de défense. Même les établissements de santé ayant de bonnes normes de mesures d'hygiène ne se fient pas exclusivement au respect de ces comportements, mais utilisent également des antiseptiques à de nombreuses fins.

Bien que l'exposition bactérienne immédiatement à la naissance puisse être un facteur important dans le développement de la septicémie qui peut être évitée grâce à l'utilisation de la chlorhexidine, l'exposition dans les heures et les jours qui suivent est également susceptible d'être néfaste. Dans de nombreuses régions présentant un taux élevé de mortalité, les mères et les nourrissons sortent de l'hôpital quelques heures après la naissance, et rentrent à la maison où les conditions d'hygiène et les pratiques représentent un risque important d'infections potentiellement mortelles qui peuvent être évitées grâce à l'utilisation de la chlorhexidine. Il est à noter que l'utilisation de la chlorhexidine à la concentration recommandée pour les soins du cordon présente un avantage important car elle possède un effet résiduel significatif, empêchant la croissance bactérienne pendant

24 à 48 heures après son application.⁷ Par conséquent, même pour les sorties très précoces de l'hôpital, son application à la naissance fournit une protection continue au bébé à la maison au cours des deux premiers jours critiques, lorsque le risque de septicémie résultant de l'exposition bactérienne via l'ombilic est le plus élevé.

Il est également important de noter que les agents de santé qui n'utilisent pas la chlorhexidine eux-mêmes ont peu de chances d'être des promoteurs convaincants de la chlorhexidine pour les naissances à domicile. L'exclusion de son utilisation dans les établissements de santé (qui remet forcément en question la crédibilité de l'intervention) est susceptible de compromettre la couverture des naissances à domicile et de priver ceux nés dans les établissements de santé des avantages potentiels.

4. Qui en a besoin : seuil du taux de mortalité néonatale

Considérations épidémiologiques

Trois études récentes de grande envergure publiées sur les soins du cordon par la chlorhexidine ont été menées dans des régions où la mortalité néonatale de référence était supérieure à 30 décès pour 1 000 naissances vivantes.^{2, 3, 4} Les trois études ont été menées dans des zones relativement défavorisées au sein de leurs pays respectifs et présentaient des taux de mortalité supérieurs à la moyenne de leur pays. Toutefois, les contextes présentaient des différences à certains égards importantes.

Dans l'étude menée au Pakistan (qui a démontré la plus grande ampleur de l'effet), l'application de substances ne faisant pas partie de l'étude sur le cordon était pratiquement universelle, en dépit des conseils disant de ne pas les appliquer.⁴ Au Bangladesh (qui présente la plus petite ampleur de l'effet), l'application de telles substances était assez rare (6% au moment de l'accouchement, 3 % ultérieurement).³ L'étude réalisée au Népal se situait à un niveau intermédiaire à cet égard, avec environ la moitié des nourrissons ayant reçu l'application de substances ne faisant pas partie de l'étude.² Sur ces trois sites, l'application de substances ne faisant pas partie de l'étude était aussi courante dans le groupe sous traitement et que dans le groupe témoin. Bien entendu, l'application de diverses substances sur le cordon ne représente qu'un des moyens d'exposer celui-ci à d'éventuels agents pathogènes. Les conditions d'hygiène sur le lieu de l'accouchement (et là où les soins sont prodigués au domicile) ainsi que les mesures d'hygiène des personnes qui manipulent le nourrisson sont également susceptibles de contribuer au risque d'exposition.

Nous avons appris des trois essais que, au moins dans des contextes similaires à ceux où les essais ont été effectués, une grande partie des cas de septicémie potentiellement mortelle provient d'une exposition via le cordon ombilical fraîchement coupé. Au Népal et au Pakistan on a testé respectivement le *nettoyage quotidien au savon et à l'eau* et des *conseils sur les méthodes de lavage des mains*. Aucun n'a permis de réduire le risque de mortalité. Toutefois, l'utilisation de la chlorhexidine a eu un effet protecteur relativement important. L'ampleur de l'effet a varié entre les trois sites, mais il est impossible de déterminer dans quelle mesure ceci est le reflet d'un bruit statistique plutôt que des différences réelles entre les contextes. Dans chacune des études, les résultats donnent à penser que l'effet protecteur résulte essentiellement (voire exclusivement) de l'application le jour de la naissance, lorsque la plaie est encore fraîche et les vaisseaux du cordon ombilical assez perméables. Dans ces contextes, une proportion relativement importante de nourrissons présentaient un faible poids à la naissance (30 % ou plus pesaient moins de 2 500 grammes) et 20 % ou plus étaient nés à moins de 37 semaines de gestation ; on peut donc s'attendre à ce qu'une résistance de l'hôte contribue au risque septicémie. Toutefois, les conditions et mesures d'hygiène (notamment l'application de substances sur le cordon) étaient apparemment les facteurs contribuant le plus au risque de septicémie. Le taux de mortalité n'aurait, en soi, aucune incidence sur le risque ou sur l'efficacité de l'intervention. Dans ce cas particulier, un bénéfice est attendu dans la mesure où il existe un risque de septicémie résultant de l'exposition de la cicatrice au niveau de l'ombilic. Dans les

contextes où la septicémie résultant de cette exposition est rare, indépendamment du taux de mortalité néonatale, on ne s'attend pas à une réduction significative du risque.

Les résultats d'étude disponibles n'offrent aucune raison épidémiologique valable permettant de conclure qu'il existe un seuil spécifique du taux de mortalité en dessous duquel la chlorhexidine ne devrait pas conférer de bénéfice.

Considérations programmatiques

La plupart des pays à forte mortalité néonatale se fient à des enquêtes régulières auprès de la population (notamment, les enquêtes démographiques et sanitaires) pour les estimations du taux de mortalité néonatale. Les prévisions couvrent normalement une période d'une durée de cinq ans. La taille de l'échantillon détermine le degré de précision des estimations ponctuelles, mais, en règle générale, les intervalles de confiance à 95 % se situent au moins à +/- 10 % de l'estimation ponctuelle, si bien que, par exemple, l'intervalle de confiance d'une estimation de 30/1 000 variera entre environ 27/1000 et 33/1000 ou plus. Les enquêtes de certains pays utilisent des échantillons assez grands qui ont des intervalles de confiance plus étroits au niveau national. Ces enquêtes permettent de générer des estimations ponctuelles infranationales concernant la mortalité sur les cinq années précédentes, avec des intervalles de confiance semblables à ceux d'autres enquêtes démographiques et sanitaires réalisées à l'échelle nationale. Toutefois, dans la plupart des cas, si des estimations infranationales ressortent de ces enquêtes, elles sont valables pour des périodes de dix ans. En règle générale, il est impossible d'obtenir des estimations infranationales du taux de mortalité d'une précision utile pour les périodes pouvant servir d'indicateurs raisonnables du taux de mortalité actuelle.

Même s'il était possible d'obtenir, en temps opportun, des estimations infranationales assez exactes du taux de mortalité, tenter d'introduire un programme ou une intervention sur une base aléatoire, en incluant certains états ou districts et en excluant d'autres (ou en couvrant les seules périodes de l'année où le taux de mortalité néonatale peut dépasser un certain seuil), compliquerait considérablement la mise en œuvre des programmes et pourrait saper leur efficacité. D'un point de vue pratique, les gouvernements auront généralement besoin de prendre une décision : *tout inclure* ou *tout exclure*.

Dans les régions présentant un taux de mortalité néonatale beaucoup plus faible, et où il a été établi que la septicémie était à retenir pour une fraction relativement plus faible de la mortalité chez les nourrissons, d'autres interventions passeront probablement avant la chlorhexidine.

Choix de conception des programmes

Les données épidémiologiques varient selon les régions, tout comme les pratiques actuelles relatives aux soins du cordon et la disponibilité des différentes filières de prestation de services (p. ex., les soins prénatals, le marketing social, la présence et le rôle des agents de santé communautaire). De même, la capacité de production et les coûts locaux, ainsi que la solidité de la gestion de la chaîne d'approvisionnement, varient également d'une région à l'autre.

Dans tous les pays, pour mettre en place des services fiables et efficaces pouvant répondre à des besoins de couverture importants, les décideurs doivent prendre en compte les recommandations mondiales, les données épidémiologiques disponibles et les réalités locales pour déterminer les choix qui correspondent le mieux à leur situation particulière.

-
1. Organisation mondiale de la Santé (OMS) *Recommandations de l'OMS sur les soins postnatals de la mère et du nourrisson*. Genève: OMS ; 2013.
 2. Mullany LC, Darmstadt GL, M. Khatri SK, et al. Topical applications of chlorhexidine to the umbilical cord for prevention of omphalitis and neonatal mortality in southern Nepal: a community-based, cluster randomised trial. *Lancet*. 2006;367(9514):910-918.
 3. Arifeen SE, Mullany LC, Shah R, et al. The effect of cord cleansing with chlorhexidine on neonatal mortality in rural Bangladesh: a community-based, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2012;379(9820):1022-1028.
 4. Soofi S, Cousens S, Imdad A, et al. Topical application of chlorhexidine to neonatal umbilical cords for prevention of omphalitis and neonatal mortality in a rural district of Pakistan: a community-based, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2012;379(9820):1029-1036.
 5. Imdad A, Mullany LC, Baqui AH, et al. The effect of umbilical cord cleansing with chlorhexidine on omphalitis and neonatal mortality in community settings in developing countries: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2013;13(Suppl 3):S15.
 6. Gathwala G, Sharma D, Bhakhri B. Effect of topical application of chlorhexidine for umbilical cord care in comparison with conventional dry cord care on the risk of neonatal sepsis: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2013;59(3):209-213.
 7. Hodgins S, Thapa K, Khanal L, et al. Chlorhexidine gel versus aqueous for preventive use on umbilical stump: a randomized noninferiority trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(11):999-1003.