



Année 2019

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Thèse N° 180/19

PROTOCOLES D'ANTIBIOTHÉRAPIE EN NÉONATOLOGIE : GUIDE PRATIQUE

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/10/2019

PAR

M. ERRAHMI ILIAS

Né le 24 Août 1991 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Antibiothérapie – Nouveau-né – Infection bactérienne – Antibiotique

JURY

| | |
|---|---------------|
| M. HIDA MOUSTAPHA..... Professeur de Pédiatrie | PRESIDENT |
| Mme. OUMOKHTAR BOUCHRA..... Professeur Habilité de Microbiologie - Virologie | RAPPORTEUR |
| Mme. HMAMI FOUZIA..... Professeur agrégé de Pédiatrie | CO-RAPPORTEUR |
| M. ATMANI SAMIR..... Professeur de Pédiatrie | JUGE |

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 11 |
| PROBLEMATIQUE | 13 |
| OBJECTIFS | 13 |
| CHAPITRE I : Particularités de la population néonatale | 14 |
| I. Classification de la population néonatale | 15 |
| II. Particularités pharmacologiques de la population néonatale | 17 |
| 1. Différences pharmacocinétiques..... | 17 |
| 2. Différences pharmacodynamiques | 20 |
| III. Particularités des infections bactériennes néonatales | 21 |
| CHAPITRE II : Principes de l'antibiothérapie | 23 |
| I. Bases de détermination d'un schéma thérapeutique | 24 |
| 1. Intérêt de détermination d'un schéma posologique optimal | 25 |
| 2. Approche dose-titration | 27 |
| 3. Approche pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) | 29 |
| 3.1 Principe de pharmacocinétique et paramètres associés..... | 29 |
| 3.2 Principe de pharmacodynamie et paramètres associés | 33 |
| II. La résistance aux antibiotiques | 36 |
| 1. Définitions de la résistance bactérienne aux antibiotiques | 36 |
| 2. Résistance naturelle, acquise, croisée et co-résistance | 37 |
| III. Choix de l'antibiotique | 38 |
| 1. Critères de choix des antibiotiques | 38 |
| 2. Étapes du choix | 39 |
| 3. Associations d'antibiotiques | 40 |
| IV. Familles d'antibiotiques les plus utilisées en néonatalogie | 40 |
| 1. Antibiotiques ayant AMM chez le nouveau-né | 40 |
| 1.1 Pénicillines..... | 40 |
| 1.2 Céphalosporines | 41 |

| | |
|--|-----------|
| 1.3 Les aminosides | 42 |
| 1.4 Vancomycine | 43 |
| 1.5 Métronidazole | 43 |
| 2. Antibiotiques hors AMM chez le nouveau-né mais utilisés | 43 |
| 2.1 Fluoroquinolones | 43 |
| 2.2 Carbapénèmes | 44 |
| 2.3 Teicoplanine | 45 |
| Chapitre III : Diagnostic et synthèse thérapeutique des infections bactériennes | |
| néonatales | 46 |
| I. Infection néonatale bactérienne précoce (INBP) | 48 |
| 1. Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (≥ 34 SA) | 49 |
| 1.1 Identifier les nouveau-nés à risque d'INBP | 50 |
| 1.2 Nouveau-nés asymptomatiques avec facteurs de risque d'INBP .. | 52 |
| 1.3 Examens complémentaires à effectuer chez les nouveau-nés à risque d'INBP | 55 |
| 1.4 Antibiothérapie de l'INBP | 57 |
| 2. Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (≤ 34 SA) | 60 |
| 2.1 Evaluation du risque d'INBP | 60 |
| 2.2 Bilan bactériologique | 62 |
| 2.3 Bilan biologique | 63 |
| 2.4 Stratégie thérapeutique | 64 |
| 2.5 Récapitulatif | 65 |
| II. Infections tardives primitives | 67 |
| 1. Méningites bactériennes | 67 |
| 2. Pneumopathies bactériennes | 70 |

| | |
|--|-----------|
| 3. Infections urinaires | 72 |
| 4. Infections intestinales | 73 |
| 5. Infections ostéo-articulaires..... | 76 |
| 6. Otite moyenne aiguë | 78 |
| 7. Infections oculaires | 78 |
| 8. Infections cutanées | 79 |
| III. Infections néonatales nosocomiales | 81 |
| 1. Facteurs contribuant aux infections nosocomiales chez les nouveau-nés | 82 |
| 2. Signes cliniques et biologiques et évolution | 84 |
| 3. Traitement curatif des infections nosocomiales | 86 |
| 4. Prévention | 87 |
| IV. Infections bactériennes néonatales spécifiques | 91 |
| 1. Le Chlamydia trachomatis (CT) et les mycoplasmes | 91 |
| 1.1 Infection a Chlamydia trachomatis | 91 |
| 1.2 Infection à mycoplasmes | 92 |
| 1.3 Traitement curatif | 93 |
| 2. Autres infections | 94 |
| 2.1 Tuberculose congénitale | 94 |
| 2.2 Syphilis congénitale | 94 |
| 2.3 Coqueluche..... | 95 |
| 2.4 Traitement curatif | 96 |
| Chapitre IV : Guide d'antibiotiques utilisés chez le nouveau-né | 98 |
| Voies d'administration des antibiotiques chez le nouveau-né | 99 |
| Ampicilline..... | 100 |
| Amoxicilline | 101 |
| Pénicilline G..... | 102 |
| Flucloxacilline | 103 |

| | |
|--|------------|
| Oxacilline | 104 |
| Amoxicilline/acide clavulanique | 104 |
| Céfotaxime | 105 |
| Ceftriaxone | 106 |
| Ceftazidime | 107 |
| Gentamicine | 108 |
| Amikacine | 109 |
| Tobramycine | 110 |
| Imipénème | 111 |
| Méropénème | 112 |
| Vancomycine | 113 |
| Teicoplanine | 114 |
| Ciprofloxacine | 115 |
| Colistine..... | 116 |
| Métronidazole | 117 |
| Azithromycine | 118 |
| Josamycine | 118 |
| Erythromycine | 119 |
| Fusidate de sodium (pommade ou crème) | 120 |
| Chlortétracycline (pommade) | 120 |
| Fiche posologique des antibiotiques chez le nouveau-né | 121 |
| CONCLUSION | 122 |
| RESUME | 124 |
| BIBLIOGRAPHIE | 128 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|-------------|---|
| AG | : Age gestationnel |
| APC | : Age post-conceptionnel |
| APN | : Age post-natal |
| bpm | : battements par minute |
| Cl | : Clairance |
| CIT | : Clairance totale |
| CMB | : Concentrations minimales bactéricides |
| CMI | : Concentrations minimales inhibitrices |
| CRP | : Protéine C-réactive |
| CVC | : Cathéter veineux central |
| DMJ | : Doses multiples journalières |
| ETF | : Echographie transfontanellaire |
| F | : Biodisponibilité |
| FR | : Fréquence respiratoire |
| H | : Heure |
| IC | : Intervalle de confiance |
| IM | : Intramusculaire |
| IMF | : Infection materno-fœtale |
| IN | : Infection nosocomiale |
| INBP | : Infection néonatale bactérienne précoce |
| IV | : Intraveineux |
| IVD | : Intraveineux direct |
| IVL | : Intraveineux lent |

| | |
|--------------|--------------------------------------|
| J | : Jour |
| LCR | : Liquide céphalorachidien |
| MB | : Méningites bactériennes |
| MDJ | : Mono dose journalière |
| MST | : Maladie sexuellement transmissible |
| OR | : Odds ratio |
| PCT | : Procalcitonine |
| PD | : Pharmacodynamie |
| PK | : Pharmacocinétique |
| PL | : Ponction lombaire |
| PN | : Poids de naissance |
| PV | : Prélèvement vaginal |
| RPM | : Rupture prématurée des membranes |
| SA | : Semaine d'aménorrhée |
| SCoN | : Staphylocoque à Coagulase Négative |
| Sem. | : Semaine |
| SGB | : Streptocoque du groupe B |
| T max | : Concentration maximale |
| T1/2 | : Demi-vie |
| V | : Volume de distribution |

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1** : Principaux paramètres pharmacocinétiques.
- Tableau 2** : Principaux paramètres pharmacodynamiques.
- Tableau 3** : Action bactéricide des antibiotiques.
- Tableau 4** : Classification des infections néonatales bactériennes.
- Tableau 5** : Grille de surveillance standardisée des nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP.
- Tableau 6** : Antibiothérapie probabiliste initiale des INBP chez les nouveau-nés \geq 34 SA
- Tableau 7** : Adaptation secondaire de l'antibiothérapie probabiliste initiale.
- Tableau 8** : Antibiothérapie des méningites néonatales.
- Tableau 9** : Antibiothérapie des pneumopathies bactériennes.
- Tableau 10** : Antibiothérapie des infections urinaires.
- Tableau 11** : Antibiothérapie des infections intestinales.
- Tableau 12** : Antibiothérapie des infections ostéo-articulaires.
- Tableau 13** : Antibiothérapie de l'otite moyenne aiguë.
- Tableau 14** : Antibiothérapie des conjonctivites.
- Tableau 15** : Antibiothérapie des infections cutanées.
- Tableau 16** : Arguments cliniques et paracliniques des infections néonatales nosocomiales.
- Tableau 17** : Antibiothérapie des infections néonatales nosocomiales.
- Tableau 18** : Antibiothérapie des infections à chlamydia trachomatis et aux mycoplasmes.
- Tableau 19** : traitement de certaines infections spécifiques.
- Tableau 20** : Ampicilline.

Tableau 21 : Amoxicilline.

Tableau 22 : Pénicilline G.

Tableau 23 : Flucloxacilline.

Tableau 24 : Oxacilline.

Tableau 25 : Amoxicilline/acide clavulanique.

Tableau 26 : Céfotaxime.

Tableau 27 : Ceftriaxone.

Tableau 28 : Ceftazidime.

Tableau 29 : Gentamicine.

Tableau 30 : Amikacine.

Tableau 31 : Tobramycine.

Tableau 32 : Imipénème.

Tableau 33 : Méropénème.

Tableau 34 : Vancomycine.

Tableau 35 : Teicoplanine.

Tableau 36 : Ciprofloxacine.

Tableau 37 : Colistine.

Tableau 38 : Métronidazole.

Tableau 39 : Azithromycine.

Tableau 40 : Josamycine.

Tableau 41 : Erythromycine.

Tableau 42 : Fusidate de sodium (pommade ou crème).

Tableau 43 : Chlortétracycline (pommade).

Tableau 44 : Fiche posologique des antibiotiques chez le nouveau-né.

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Catégories des nouveau-nés selon l'âge gestationnel à la naissance.
- Figure 2** : Représentation de la relation bactérie-hôte-antibiotique.
- Figure 3** : Représentation schématique des relations entre les schémas posologiques par l'approche dose-titration et PK/PD).
- Figure 4** : Détermination de la dose efficace par l'approche dose-titration selon un protocole croisé ou parallèle.
- Figure 5** : Indication d'une antibiothérapie initiale des INBP chez un nouveau-né \leq 34 SA.
- Figure 6** : Indications à l'hygiène des mains.
- Figure 7** : Technique de la friction hydro-alcoolique.
- Figure 8** : Technique du lavage des mains.

INTRODUCTION

Les infections néonatales bactériennes sont parmi les causes principales de la mortalité néonatale dans le monde et la plupart des décès survenant dans les pays en voie de développement. Leur incidence a été réduite par les mesures de prise en charge périnatale et notamment depuis la généralisation de l'antibioprophylaxie perpartum des mères colonisées par le streptocoque B, mais dans les pays en voie de développement, elles représentent encore une cause prédominante de mortalité et de morbidité néonatales qui sont dues principalement au retard diagnostique et thérapeutique. Il est alors nécessaire de mettre en œuvre un traitement adapté dès le début, grâce à un diagnostic rapide et une meilleure connaissance de l'écologie bactérienne, des germes et leur sensibilité, des propriétés pharmacologiques et du terrain. L'usage des antibiotiques a révolutionné le pronostic des pathologies infectieuses bactériennes, cependant les risques liés à l'utilisation inappropriée de ces molécules sont reconnus par la communauté médicale depuis longtemps. L'émergence de résistance bactérienne aux antibiotiques constitue actuellement un problème de santé international. Afin de promouvoir le bon usage des antibiotiques, le médecin doit maîtriser le raisonnement aboutissant à la décision de prescrire et aussi utiliser les protocoles d'antibiothérapie recommandés par des groupes d'experts.

PROBLEMATIQUE

Les infections bactériennes demeurent une cause majeure de décès à la période néonatale en raison de leur fréquence élevée, la fragilité du terrain, la spécificité médiocre des signes cliniques et l'écologie bactérienne locale peu connue. Les médecins sont donc confrontés au problème de la mise en route urgente d'une antibiothérapie adéquate. Cependant, les inconvénients de l'antibiothérapie sont majorés car le taux de prescription est plus important, les pathologies sont plus graves et la fréquence des germes multi-résistants est plus élevée en particulier dans les unités de soins intensifs et réanimations et surtout en néonatalogie.

OBJECTIFS

➤ Objectif général :

Elaborer un guide des protocoles d'antibiothérapie en néonatalogie, pratique et maniable qui pourrait être d'une aide précieuse aux médecins et aux étudiants en médecine, en se basant sur des recherches bibliographiques et des recommandations des sociétés savantes et en collaboration avec le service de néonatalogie et réanimation néonatales du CHU Hassan II- Fès.

➤ Objectifs spécifiques :

- Comprendre les particularités de la population néonatale
- Connaître les principes de l'antibiothérapie.
- Identifier les infections bactériennes néonatales.
- Connaître les antibiotiques à prescrire, leurs posologies et leurs administrations.

CHAPITRE I :

Particularités de la population néonatale

Il est important de considérer les particularités de la population néonatale et surtout le fait qu'il s'agit d'une population d'étude particulièrement hétérogène en termes de maturation organique. La physiologie néonatale, hautement variable selon le sous-groupe de nouveau-nés concernés (à terme, prématurés,...), présente des particularités uniques à cette population.

I. Classification de la population néonatale :

Les nouveau-nés sont le sous-groupe de la population pédiatrique défini de la naissance jusqu'à 28 jours. Ce groupe est constitué des nouveau-nés à terme et des nouveau-nés prématurés. La population néonatale n'est pas un groupe homogène en termes de maturation organique, de développement et de risque de mortalité et de morbidité. Bien que la définition de la prématurité (toute naissance survenue avant la fin de la 37^{ème} semaine d'aménorrhée) ait été adoptée par les instances pédiatriques dans la plupart des pays industrialisés, les critères utilisés pour qualifier les différentes catégories de prématurité font encore l'objet de discussions. Plusieurs classifications ont été proposées pour les nouveau-nés dont les deux principales se basent sur l'âge gestationnel (AG) et le poids de naissance (PN). Ainsi, les nouveau-nés se répartissent en 5 catégories selon la durée de gestation en SA révolues : prématurité extrême (naissance avant 28 SA), grande prématurité (naissance avant 32 SA), prématurité modérée (naissance entre 32 et 37 SA), terme (naissance après 37 SA) et post-terme (naissance après 42 SA) (Figure 1). L'AG étant une mesure imprécise, peu fiable et difficile à obtenir même dans les pays développés, d'autres répartissent les nouveau-nés selon leur PN dans 3 catégories : petit poids de naissance (PN<2500g), très petit poids de naissance (PN<1500g) et petit poids de naissance extrême (PN<1000g) [1]. Cette classification ne définit pas explicitement la classe des nouveau-nés avec un poids normal.

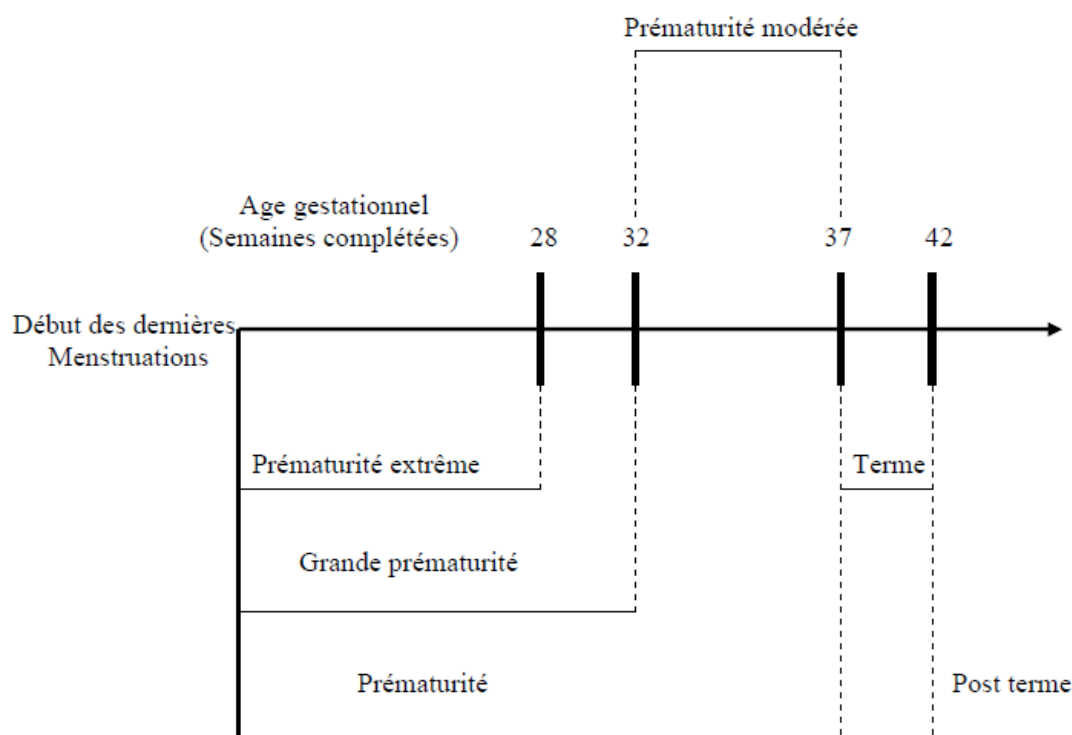


Figure 1: Catégories des nouveaunés selon l'âge gestationnel à la naissance.

Ces deux classifications sont les plus fréquentes mais aucune n'est acceptée unanimement et toutes les deux présentent des limitations [2].

Afin d'éviter toute classification erronée de certains nouveaunés, une classification basée sur l'AG et le PN a été proposée [3]. Elle repose sur la concordance entre le PN et l'AG en termes de percentiles :

- PN adéquat selon l'AG : PN entre le 10ème et le 90ème percentile pour l'AG.
- PN faible pour l'AG : PN inférieur au 10ème percentile pour l'AG.
- PN grand selon l'AG : PN supérieur au 90ème percentile pour l'AG.

Les courbes de PN en fonction de l'AG sont nombreuses. Il faut prêter attention aux caractéristiques de la population, et privilégier les courbes récentes, réalisées sur des échantillons représentatifs.

La catégorisation des nouveau-nés facilite la prise en charge et le suivi des patients. Cela permet d'évaluer l'influence des différents stades de la maturation physiologique sur les effets du médicament. Car, bien que la plupart des fonctions organiques soient globalement immatures pendant la période néonatale, cette immaturité est encore plus importante en cas de prématurité mais aussi d'hypotrophie, de retard de croissance intra-utérin ou d'état pathologique.

Tous ces facteurs sont susceptibles de modifier les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un médicament et de ce fait influencer son efficacité et sa toxicité potentielles. De plus, les mécanismes d'adaptation à la vie extra-utérine et les changements de maturation organique sont des processus extrêmement rapides et sont à l'origine de la grande variabilité intra- et interindividuelle observée sur les effets médicamenteux.

Par ailleurs, l'évolution clinique et le pronostic vital et fonctionnel sont très différents selon les classes d'AG et de PN [4,5].

II. Particularités pharmacologiques de la population néonatale :

Les modifications physiologiques associées à la croissance et la maturation de l'organisme sont profondes, expliquant les importantes différences des propriétés pharmacologiques entre le nouveau-né et l'enfant plus âgé ou l'adulte.

1. Différences pharmacocinétiques :

1.1 L'absorption :

En général, chez le nouveau-né, l'absorption des médicaments est diminuée par voie orale et par voie intramusculaire, et augmentée par voie cutanée.

L'absorption orale dépend des paramètres physiologiques gastro-intestinaux. A la naissance, le pH gastrique est neutre puis acide pendant quelques jours, ces modifications rapides ne se produisent pas chez le prématuré.

La vitesse de vidange gastrique et le temps de transit intestinal sont prolongés jusqu'à environ l'âge de 6 mois, aussi bien chez le nouveau-né à terme que le prématuré. Les autres facteurs ayant un impact sur l'absorption néonatale des médicaments incluent l'immaturation du mucus intestinal, des fonctions biliaires, du métabolisme et du transport intestinal.

Chez les enfants de moins de 6 mois, la vidange gastrique plus lente résulte en un délai plus important pour atteindre la concentration maximum (Tmax) [6]. Il en résulte pour la plupart des médicaments une biodisponibilité réduite chez le nouveau-né. La plupart de ces variables physiologiques atteignent les valeurs adultes entre 5 et 10 ans.

L'absorption par voie intramusculaire dépend de facteurs tels que le flux sanguin musculaire squelettique et les contractions musculaires, plus faibles chez le nouveau-né, qui ralentissent la vitesse d'absorption.

L'absorption percutanée est liée au degré d'hydratation de la peau, à la surface d'absorption cutanée, et inversement liée à l'épaisseur de la couche cornée. Elle est augmentée chez le nouveau-né et plus importante chez le nouveau-né prématuré que chez le nouveau-né à terme [7].

1.2 La distribution [8]:

La liaison des médicaments aux protéines plasmatiques est un facteur important de leur distribution dans l'organisme. Les médicaments acides faibles (anioniques) (bêta-lactamines en général) se lient plus volontiers à l'albumine, alors que les médicaments bases faibles (cationiques) (aminosides) se lient plus volontiers à l'alpha-1-glycoprotéine acide. Chez le nouveau-né, la concentration totale des

protéines plasmatiques, notamment celle de l'albumine, est plus faible. Le degré d'affinité du médicament pour l'albumine est également diminué. Ceci concourt à l'augmentation de la fraction libre du médicament.

La composition hydrique corporelle est différente chez le nouveau-né lorsqu'on la compare à celle du grand enfant ou de l'adulte. Ceci est un autre facteur qui va conditionner la distribution de l'antibiotique en période néonatale. A la naissance, l'eau corporelle totale présente 75 à 80% du poids du corps chez le nouveau-né à terme et jusqu'à 85% chez le nouveau-né prématuré. La répartition de ce volume hydrique est également différente. Ainsi, le liquide extracellulaire représente 38 à 40% du poids du corps chez le nouveau-né à terme, alors qu'il n'est que 28 % chez l'enfant plus âgé. En conséquence, le volume de distribution des antibiotiques est en général plus élevé chez le nouveau-né et inversement proportionnel à l'âge gestationnel à la naissance, même s'il existe de très grandes variations interindividuelles. Ce volume de distribution élevé ne diminue que très progressivement au cours des premiers mois de vie.

1.3 Le métabolisme :

Le métabolisme des médicaments consiste à transformer des molécules liposolubles en molécules plus hydrosolubles, ce qui facilite leur élimination rénale. Ce métabolisme est principalement hépatique. La première étape possible de biotransformation (phase I), par les cytochromes, comporte différentes réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. La seconde étape de transformation (phase II) comprend les réactions de conjugaison. A part quelques exceptions, ces étapes de transformation sont très immatures chez le nouveau-né, et lorsque la transformation de l'antibiotique relève essentiellement d'une de ces étapes, le risque est plus grand de voir se développer une toxicité par diminution de sa

clairance et augmentation de sa demi-vie ($t_{1/2} = 0.693 V/Cl$; V = volume de distribution, Cl = clairance) [8].

1.4 L'excrétion :

Le rein est le principal organe responsable de l'excrétion des médicaments et de leurs métabolites. A la naissance, la filtration glomérulaire est directement proportionnelle à l'âge gestationnel [8]. Dans les jours qui suivent la naissance, il survient une augmentation rapide du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Cette augmentation moins significative chez le grand prématuré, tant que la néphrogenèse n'est pas achevée. Celle-ci étant normalement terminée vers la 34^e semaine de gestation, c'est l'âge postconceptionnel (âge gestationnel + âge postnatal) qui est le déterminant principal de la filtration glomérulaire au cours de la maturation postnatale du grand prématuré [8]. La prescription des antibiotiques quasi exclusivement éliminés par filtration glomérulaire (aminosides et glycopeptides), doit tenir compte de ces modifications. En outre, l'immatunité tubulaire doit être prise en compte dans l'excrétion de certains antibiotiques comme les bêta-lactamines.

2. Différences pharmacodynamiques :

Elles se traduisent par une réponse (efficacité ou tolérance) particulière aux médicaments [9]. Il n'est pas possible de se contenter des données recueillies chez l'adulte pour prédire l'efficacité et la toxicité d'un médicament chez le nouveau-né. Par ailleurs, il ne faut pas considérer la population pédiatrique comme homogène : les résultats obtenus dans une classe d'âge ne sont pas toujours transportables à une autre classe [8]. La posologie doit souvent être adaptée en fonction de l'âge post-natal mais parfois aussi en fonction de l'âge gestationnel.

III. Particularités des infections bactériennes néonatales :

Les infections néonatales sont différentes des infections observées chez l'adulte ou l'enfant plus grand sur plusieurs points. Les facteurs liés à l'hôte et le nombre important de pathogènes potentiels posent de véritables challenges diagnostiques et thérapeutiques chez le nouveau-né. Les nouveau-nés présentent un déficit de l'immunité humorale et cellulaire avec une production plus faible d'immunoglobulines que les enfants plus âgés et les adultes. Les fonctions du complément et des lymphocytes T sont également moins efficaces, rendant les mécanismes de défense contre les bactéries insuffisants [10,11].

Cette immaturité des réponses immunitaires ainsi que celle des barrières physiques comme la peau et les muqueuses, sont à l'origine de la grande fragilité des nouveau-nés vis-à-vis des infections bactériennes [12]. Les nouveau-nés de petit poids de naissance (prématuré et PN faible pour l'âge gestationnel) ont une immunité encore plus immature fonctionnellement et sont ainsi particulièrement exposés au risque d'infection [13].

La présentation clinique des infections néonatales est non spécifique et le processus infectieux a souvent une progression sévère. Ceci résulte, au moins en partie, de l'immaturité immunologique néonatale [14]. Très certainement liées à d'autres facteurs intrinsèques (anatomie, vascularisation des tissus, perméabilité des membranes...), les infections néonatales impliquent rapidement plusieurs organes et sont souvent associées à une atteinte méningée. Par conséquent, les taux de mortalité globale et de séquelles de développement neurologique liés à l'infection sont plus élevés que ceux observés chez les enfants plus âgés ou chez les adultes [10,15]. De plus, les particularités immunologiques des nouveau-nés sont aussi à

l'origine des difficultés à interpréter les résultats des analyses biologiques comme le dosage de certains marqueurs biologiques de l'infection et de l'inflammation.

Egalement, la mise en culture des échantillons biologiques reste le « gold standard » du diagnostic des infections mais sa sensibilité peut être diminuée chez le nouveau-né [16]. L'utilisation précoce des antibiotiques en période prénatale ou périnatale peut rendre négatifs les résultats d'une culture bactérienne. En outre, l'incapacité à obtenir un échantillon adéquat pour la mise en culture compromet le diagnostic d'une infection. Par conséquent, chez les nouveau-nés ayant un diagnostic clinique d'infection, l'identification de l'agent causal et la détermination de sa sensibilité aux différents antibiotiques ne sont pas toujours possibles.

Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique sont alors essentiellement guidés par la présentation et l'examen clinique du nouveau-né. Cependant, les signes cliniques d'infection sont généralement non spécifiques, ce qui pose un problème diagnostique et thérapeutique.

CHAPITRE II

PRINCIPES DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Durant ces 50 dernières années, l'introduction des antibiotiques a représenté une révolution de la médecine souvent largement sous-estimée. Jusque là, les infections bactériennes étaient la première cause de mortalité, en particulier chez les enfants et les personnes âgées. A l'origine, les antibiotiques sont des molécules produites par le métabolisme secondaire de certains microorganismes, bactéries ou champignons, comme *Streptomyces*, *Bacillus*, *Penicillium*, *Cephalosporinium*, etc. Ces substances naturelles, non toxiques pour l'hôte, exercent une toxicité sélective vis à vis de leur cible. La découverte de nouvelles molécules et leur développement à l'échelle industrielle a conforté l'idée que les infections bactériennes pouvaient être vaincues. Cependant, l'utilisation massive et parfois mal contrôlée de ces agents a conduit à la sélection de bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques. Désormais, la prescription d'un agent antimicrobien particulier doit prendre en compte non seulement l'effet recherché vis-à-vis de l'agent pathogène mais également l'effet produit sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité. Le développement des médicaments repose sur l'analyse des relations existantes entre les doses, les effets thérapeutiques et les effets indésirables de ces médicaments tels que l'émergence de bactéries résistantes.

I. Bases de détermination d'un schéma thérapeutique :

L'antibiothérapie se traduit par une interaction dynamique entre trois facteurs : l'hôte, l'antibiotique et l'organisme infectant (figure 2). Dans ce contexte, la pharmacocinétique (PK) décrit le devenir du médicament chez l'hôte, c'est à dire l'évolution des concentrations en antibiotique actif dans les liquides biologiques, le plus souvent le plasma. Elle se compose de 4 phases : l'Absorption, la Distribution, le Métabolisme et l'Excrétion, connue sous l'acronyme ADME [17]. La

pharmacodynamie (PD) caractérise quant à elle, l'effet de l'antibiotique au niveau du site d'infection. Pour les antibiotiques, les paramètres PD généralement mesurés *in vitro* sont les concentrations minimales inhibitrices (CMI) ou les concentrations minimales bactéricides (CMB) vis-à-vis des populations bactériennes. La relation PK/PD relie les concentrations d'antibiotiques dans l'organisme et les effets des concentrations sur les bactéries visées [18].

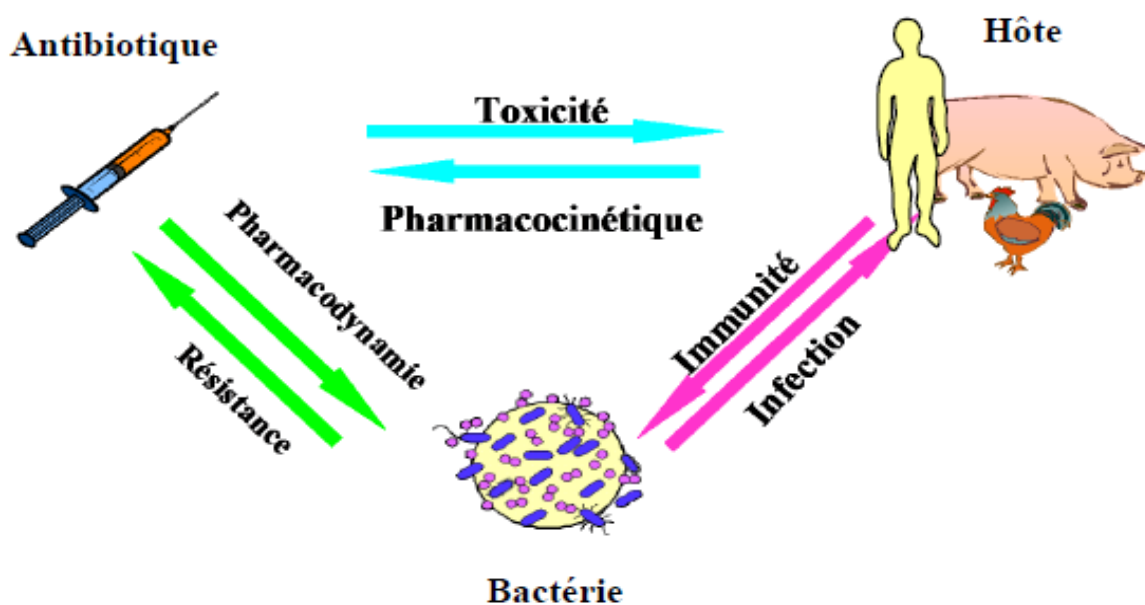


Figure 2: Représentation de la relation bactérie-hôte-antibiotique.

1. Intérêt de détermination d'un schéma posologique optimal :

Lors d'infections bactériennes, l'objectif de l'antibiothérapie est non seulement le succès clinique mais également la contribution à l'éradication de la bactérie cible.

L'antibiothérapie a montré son efficacité lors d'infections bactériennes, cependant des échecs du traitement peuvent parfois être observés. Ceux-ci se traduisent par des signes cliniques aggravant, persistant voire associés à une

rechute du patient. Les causes d'échecs sont souvent difficiles à identifier cependant certains points critiques peuvent être évoqués. Les échecs les plus fréquemment rencontrés sont les échecs liés : **au malade** (traitement mal observé, prescription non suivie, vomissement, collapsus, hôte immunodéprimé), **à la posologie** de l'antibiotique (traitement insuffisant, pénétration défectueuse, inactivation) ou encore **aux microbes** (erreur sur l'identification du pathogène, l'acquisition de résistance pendant le traitement, les surinfections et substitutions de la flore, la bactéricidie insuffisante, l'effet inoculum, la persistance bactérienne etc ...). En effet, si l'élimination du germe pathogène n'est pas totale, les populations bactériennes peu sensibles sont susceptibles de coloniser l'individu avec le risque que les bactéries résistantes deviennent prédominantes créant un risque de rechute chez le sujet traité mais également un risque de dissémination de souches résistantes vers d'autres sujets [19]. De ce fait, il est essentiel d'établir un schéma posologique optimal permettant un maximum d'efficacité clinique tout en minimisant les effets néfastes tels que la toxicité, l'apparition de bactéries résistantes ou encore la présence de résidus d'antibiotiques dans le cas des animaux de rente.

Le schéma posologique d'un antibiotique se définit par la dose, l'intervalle d'administration, la durée du traitement, la voie et le site d'administration, les modalités d'administration et la technique d'administration.

Les deux principaux concepts pour la détermination d'un schéma thérapeutique efficace sont l'approche dose-titration et l'approche PK/PD (figure 3).

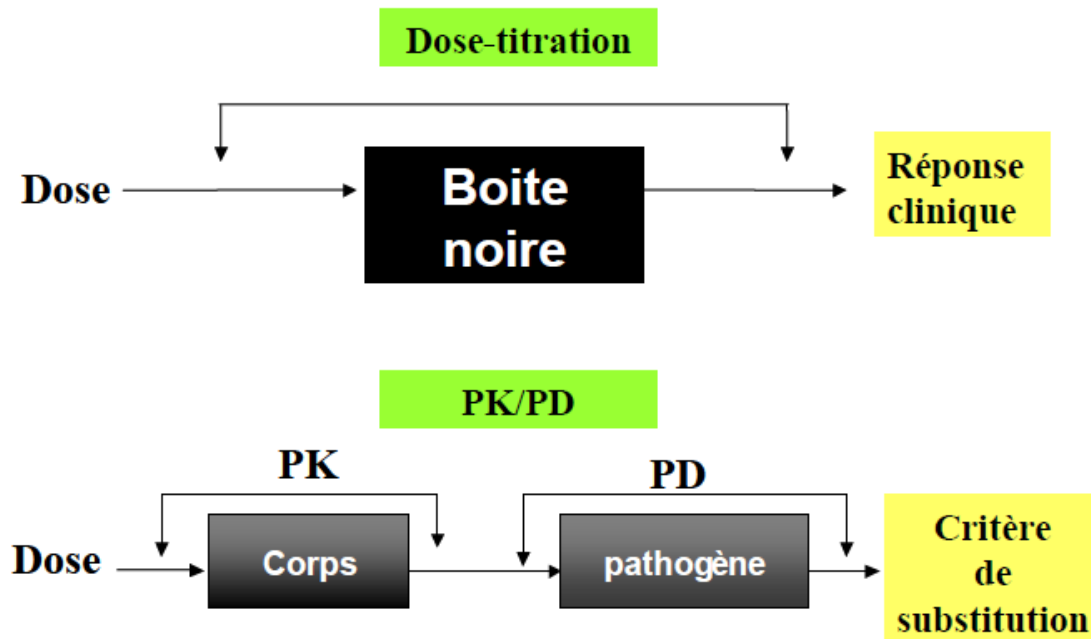


Figure 3: Représentation schématique des relations entre les schémas posologiques par l'approche dose-titration et PK/PD d'après Toutain *et al.* (2004).3.

2. Approche dose-titration :

Contrairement aux médicaments agissant sur le système physiologique de l'hôte, l'action des antibiotiques peut être testée chez un animal expérimentalement ou spontanément infecté par les bactéries cibles et non chez un individu sain.

La plupart des schémas posologiques proposés en antibiothérapie dans le cadre de la mise sur le marché sont basés sur une approche de dose-titration avec une confirmation par des essais cliniques. L'approche dose-titration peut être réalisée suivant deux protocoles : le protocole « parallèle » ou le protocole « croisé » (figure 4).

La première méthode consiste en un protocole « parallèle ». Des animaux, mis en groupes de manière aléatoire, sont infectés expérimentalement. Chacun des groupes reçoit une dose différente, le groupe témoin recevant un placebo. L'analyse statistique se base sur l'hypothèse d'égalité de réponse entre les groupes. Une relation dose-effet ou dose-réponse permettant de sélectionner la dose donnant une réponse clinique satisfaisante est établie [18].

La deuxième méthode consiste en un protocole croisé. Chaque animal, après avoir été infecté, reçoit les différentes doses ce qui permet d'obtenir des courbes dose-réponse individuelles avec une réduction des variabilités et donc un système d'analyse des relations dose-réponse plus puissant.

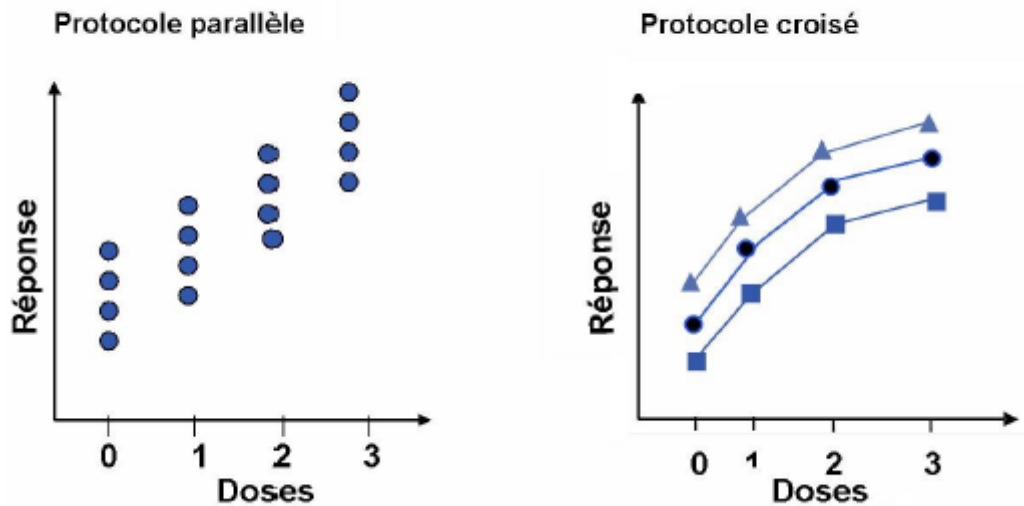


Figure 4 : Détermination de la dose efficace par l'approche dose-titration selon un protocole croisé ou parallèle d'après Toutain *et al.* (2004).

Cette approche ne correspond pas forcément à la réalité de la pathologie sur le terrain. Par ailleurs la réponse est évaluée avec des critères cliniques difficiles à définir ne permettant pas de savoir si l'infection est totalement éradiquée et s'il y a un risque d'émergence de résistance à l'antibiotique. Les résultats ne sont significativement différents de ceux du placebo que pour les doses les plus fortes. Cela entraîne par la suite une recommandation d'utilisation de fortes doses qui ne sont pas forcément optimisées [18]. La méthodologie de l'essai clinique de type dose-titration est donc inadaptée et peu puissante pour la sélection et l'optimisation de schémas thérapeutiques.

Pour pallier aux carences méthodologiques de la dose-titration en terme d'efficacité clinique et de minimisation du risque d'émergence de résistance à l'antibiotique, les voies de recherche en antibiothérapie se sont axées sur l'approche pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD). Cette approche détaille les processus intervenant entre l'administration d'une dose et la réponse clinique permettant alors de déterminer un schéma thérapeutique efficace [20].

3. Approche pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) :

Les études PK/PD des antibiotiques sont menées avant tout pour étudier le parallélisme entre l'évolution des concentrations *in situ* dans le temps et l'évolution de la taille de la population bactérienne exposée. Les schémas expérimentaux intègrent alors les deux aspects évolutifs pharmacocinétique et pharmacodynamique des antibiotiques (figure 4). Le profil des concentrations en fonction du temps est en général réduit aux paramètres pharmacocinétiques rapportés à la CMI, utilisés en tant que critère PK/PD en lien avec les aspects cliniques. Les cinétiques de bactéricidie peuvent également être exprimées comme des mesures de l'effet sur la population bactérienne. La relation entre les traitements antibiotiques et l'élimination des bactéries peut être étudiée par différents modèles *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo* sur des animaux de laboratoire. La limite principale des modèles *in vitro* est qu'ils ne tiennent pas compte de la réponse du système immunitaire. Quant à l'utilisation de modèles animaux, l'extrapolation à l'homme doit prendre en compte la physiologie et l'anatomie différente de l'animal vis-à-vis de celle de l'homme.

3.1 Principe de pharmacocinétique et paramètres associés :

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un principe actif contenu dans un médicament dans l'organisme [21]. Elle comprend quatre phases, se déroulant simultanément : absorption, distribution, métabolisme et excrétion du

principe actif. Chaque processus pharmacocinétique est caractérisé par un ou plusieurs paramètres (tableau 1).

L'absorption : Avant d'atteindre la circulation générale, l'antibiotique doit passer à travers une ou plusieurs membranes biologiques lorsqu'il est administré par une voie extravasculaire. L'absorption correspond donc au passage de l'antibiotique de son site d'administration jusqu'à la circulation générale.

Après l'absorption digestive, avant même d'atteindre la circulation générale, le produit peut-être métabolisé lors du passage dans le foie : c'est l'effet de premier passage hépatique [22]. Il en résulte une diminution de la quantité disponible pour le site infectieux. Ce premier passage n'est pas uniquement de type hépatique mais peut être gastrique, intestinal, pulmonaire, tissulaire, vasculaire et cutanée. Pour évaluer l'absorption d'un antibiotique, la biodisponibilité (F) d'une molécule est déterminée. Elle correspond au pourcentage de la dose administrée qui atteint la circulation générale à une certaine vitesse, en prenant en compte les phénomènes d'absorption et de premier passage [21].

La distribution : Une fois la circulation générale atteinte, l'antibiotique est réparti dans l'ensemble des tissus et organes. Cette distribution dépend essentiellement des liaisons de l'antibiotique aux protéines plasmatiques, de l'affinité pour les protéines tissulaires, de l'irrigation des organes et des barrières que l'organisme met en œuvre pour se protéger. Un antibiotique sera mieux distribué s'il est faiblement lié aux protéines plasmatiques, s'il a une forte affinité pour les protéines tissulaires, et si les tissus et organes concernés sont bien perfusés.

La distribution tissulaire se définit par le volume de distribution, c'est-à-dire le volume théorique dans lequel l'antibiotique devrait se répartir pour être à la même concentration que celle du plasma, et la vitesse de distribution qui est la vitesse à laquelle le médicament va passer d'un compartiment à l'autre [23].

Le métabolisme : Les antibiotiques sont plus ou moins métabolisés dans l'organisme par les systèmes enzymatiques intestinaux, rénaux ou hépatiques. Les enzymes du groupe des cytochromes P450 donnant lieu à différents métabolites de phase I par réaction d'hydrolyse, de réduction ou d'oxydation [24]. Les réactions de phase II dites de conjugaison permettent le transfert sur la molécule de D-glucuronate, de sulfate, d'alcools aliphatiques...etc. Ces réactions rendent la molécule plus hydrosoluble permettant une meilleure élimination par les reins.

L'excrétion : Les voies principales d'excrétion des antibiotiques sous forme initiale ou après diverses biotransformations sont l'excrétion rénale, fécale et hépatique. Elles se caractérisent par la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$ élimination) et ou par la clairance totale (CIT) qui est égale à la somme de toutes les clairances. L'excrétion des molécules par le rein est la somme de trois mécanismes : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire. Les deux premières servent à l'élimination des molécules par filtration passive des molécules de masse molaire < 60 kDa tandis que le troisième mécanisme s'oppose à cette élimination par une réabsorption active ou passive des molécules. Les produits non-absorbés passent alors directement dans l'intestin puis sont éliminés dans les fèces. Lorsque les médicaments sont éliminés par excrétion biliaire, sous forme de conjugué dans la bile, les composés sont déversés au niveau duodénal et peuvent subir une hydrolyse pour redonner naissance à la molécule initiale. Celle-ci est résorbée et rejoint en partie la circulation générale. Il s'agit d'un cycle entéro-hépatique [22].

Tableau 1 : Principaux paramètres pharmacocinétiques :

| Nom | Acronyme | Unité | Définition |
|---|------------------------------------|-------|---|
| Biodisponibilité | F | % | Fraction de la dose atteignant la circulation sanguine |
| Volume de distribution | V | l | Constante de proportionnalité entre le taux d'élimination d'une molécule et ses concentrations plasmatiques |
| Temps de demi-vie d'élimination plasmatique | t _{1/2} élimination | H | Temps nécessaire pour diviser par 2 les concentrations plasmatiques dans la phase terminale |
| Clairance plasmatique totale | CIT | l/h | Volume sanguin totalement débarrassé de la substance par unité de temps |
| Concentration maximale | C _{max} | mg/l | Concentration maximale observée de molécule dans le plasma |
| Temps d'obtention de C _{max} | T _{max} | H | Temps d'obtention de la concentration maximale |
| Concentration à l'équilibre | C _{eq} ou C _{ss} | mg/l | Concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre c'est à dire lorsque les quantités de médicament administrées sur l'intervalle de dosage compensent les quantités éliminées. |

3.2 Principe de pharmacodynamie et paramètres associés :

Par définition, la pharmacodynamie représente l'effet d'une substance active sur un organisme. Pour les antibiotiques, cet effet est l'action sur une population bactérienne pathogène cible et est classiquement mesuré *in vitro* par la concentration minimale inhibitrice (CMI) ou la concentration minimale bactéricide (CMB). Cependant la CMI et la CMB résultent d'un effet antibactérien pendant un temps et des conditions donnés et ne suffit pas à décrire l'efficacité d'un antibiotique au cours du temps. Ce sont des paramètres statiques. Il existe cependant la possibilité d'étudier la dynamique de l'activité antibiotique par l'étude des cinétiques de bactéricidie. Les principaux paramètres pharmacodynamiques sont représentés dans le tableau 2.

a. Etude statique : la CMI et la CMB

La « sensibilité » ou la « résistance » d'une souche vis-à-vis d'un antibiotique ne peut être directement mesurée mais peut être déduite de l'activité de l'antibiotique *in vitro*. La méthode la plus simple et la plus répandue pour mesurer l'activité intrinsèque d'un antibiotique est la détermination de la CMI ou la CMB.

Par définition, la CMI correspond à la plus petite concentration capable d'inhiber la croissance d'une bactérie donnée, appréciable à l'oeil nu, après une période d'incubation de 16 à 24 h à 37°C. La CMB correspond quant à elle à la plus faible concentration d'antibiotique qui réduit de 99,9% (norme nord-américaine) contre 99,99% (norme européenne) la population bactérienne initiale après 16 à 24h d'incubation.

Les antibiotiques exercent des effets bactériostatiques ou bactéricides envers les bactéries ciblées. Lorsque l'antibiotique est bactéricide, c'est-à-dire qu'il tue la bactérie, la CMB est très proche de la CMI (ratio $CMB/CMI \leq 4$). Lorsqu'il a un effet bactériostatique, l'antibiotique inhibe seulement la croissance de la bactérie, la CMB

est alors très supérieure à la CMI ($4 < \text{CMB/CMI} \leq 32$). Lorsque le ratio CMB/CMI devient supérieur à 32, la bactérie est considérée comme tolérante à l'antibiotique, c'est-à-dire que l'effet bactéricide est réduit voire absent pour la souche.

Tableau 2 : Principaux paramètres pharmacodynamiques :

| Nom | Acronyme | Unité | Définition |
|------------------------------------|----------|-------|---|
| Concentration minimale inhibitrice | CMI | mg/l | Première concentration en antibiotique sans croissance visible de la population bactérienne |
| Concentration minimale bactéricide | CMB | mg/l | Première concentration en antibiotique permettant une réduction de 99,99 % de l'inoculum |

b. Etude dynamique : Cinétique de bactéricidie

Les cinétiques de bactéricidie apportent des informations fondamentales sur la cinétique de l'effet de l'antibiotique sur une souche bactérienne. Cette approche basée sur un dénombrement des bactéries viables au cours du temps et à différentes concentrations d'antibiotiques permet de caractériser l'évolution de l'activité de l'antibiotique. L'activité bactéricide d'un antibiotique est influencée par deux facteurs, le temps d'action et la concentration d'antibiotique utilisé.

Pour certains antibiotiques, l'activité bactéricide augmente avec la concentration utilisée, c'est le cas des aminosides qui sont dits **concentration-dépendants** où l'efficacité de l'antibiotique est liée au pic sérique obtenu. De ce fait viennent les arguments actuels pour administrer des antibiotiques en une dose

unique journalière comme les aminosides [25]. Pour d'autres, l'activité bactéricide est maximale dès les premières concentrations bactéricides et si la concentration d'antibiotique est augmentée, la bactéricidie n'est pas modifiée. Ils sont dits **temps-dépendants**. C'est le temps durant lequel la concentration d'antibiotiques est supérieure à la CMB qui est prépondérant. Ce sont essentiellement les β -lactamines dont la bactéricidie lente est relativement indépendante de la concentration, une fois le seuil de vitesse maximale de bactéricidie atteint (4 à 6 fois la CMI), et, à un degré moindre, les glycopeptides. Pour les antibiotiques temps-dépendants, c'est le rythme d'administration qui influence l'efficacité thérapeutique [20].

Tableau 3 : Action bactéricide des antibiotiques [26]

| | Action bactéricide temps-dépendante | Action bactéricide concentration-dépendante | Action bactéricide mixte |
|------------------------------------|--|---|---|
| Antibiotiques | - β -lactamines - Erythromycine | - Aminosides - Métronidazole | - Fluoroquinolones - Glycopeptides |
| Pour atteindre l'efficacité | répartir la dose journalière en intervalles plus rapprochés. | Augmenter la dose en ajustant l'intervalle en fonction de l'âge post-conceptionnel. | Augmenter la dose et répartir la dose journalière en intervalles plus rapprochés. |

II. La résistance aux antibiotiques :

1. Définitions de la résistance bactérienne aux antibiotiques :

« La résistance n'est pas un phénomène conjoncturel ou passager mais une propriété intrinsèque du monde bactérien » [27]. La définition de la résistance aux antibiotiques est encore à l'heure actuelle sujette à de nombreuses discussions. Ainsi, la résistance aux antibiotiques est définie selon différents points de vue [28].

Selon le clinicien, une souche est résistante à un antibiotique si le traitement n'est pas efficace.

Pour le pharmacologue, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si les concentrations atteintes au site d'action sont inférieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Du point de vue du microbiologiste, les bactéries sont dites résistantes si elles disposent d'un mécanisme de résistance augmentant la valeur de la CMI.

Concernant l'épidémiologiste, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si sa CMI est significativement différente de celle de la population normale.

Devant cette ambivalence des définitions de la résistance, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé deux définitions de la résistance. La première stipule qu'une souche est dite « résistante » quand elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce. La deuxième définition, basée sur des critères pharmacologiques et cliniques, définit une souche résistante lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est plus élevée que la concentration qu'il est possible d'atteindre *in vivo*.

2. Résistance naturelle, acquise, croisée et co-résistance :

2.1 La résistance naturelle ou résistance intrinsèque :

Est une caractéristique propre à une espèce bactérienne et partagée par toutes les souches de cette espèce. Elle peut être due à la présence d'un gène chromosomique commun à toutes les bactéries de l'espèce. Pour chaque classe d'antibiotique, il existe des espèces bactériennes pour lesquelles l'antibiotique est inactif par défaut de cible ou d'accès à la cible. Ainsi, l'absence de paroi chez les mycoplasmes rend les β -lactamines inactives vis à vis de ces bactéries.

2.2 La résistance acquise :

Les bactéries peuvent également acquérir la résistance à un antibiotique. Dans ce cas, la résistance acquise est présente seulement dans certaines souches de l'espèce. Cette résistance résulte d'une modification génétique par mutation [29] ou d'une acquisition de matériel génétique étranger [30].

Les résistances mutationnelles sont chromosomiques, spontanées, rares (fréquence de 10^{-6} à 10^{-9}), stables et transmissibles uniquement de façon verticale. L'antibiotique n'est pas l'agent mutagène, il sélectionne seulement les mutants devenus résistants. Elles n'intéressent qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotique à la fois.

Les résistances par acquisition d'ADN sont la conséquence d'un transfert horizontal y compris entre espèces éloignées phylogénétiquement. Les gènes de résistance aux antibiotiques, pour la plupart chromosomiques, proviennent généralement de microorganismes producteurs d'antibiotiques pour lesquels ils sont immunisés. Le transfert de ces gènes sera rendu plus efficace après leur intégration sur des éléments mobiles tels que les plasmides, les transposons, les intégrons ou encore sur des phages [31,32]. Ces mécanismes de résistance peuvent alors diffuser très rapidement dans une population [33].

2.3 La résistance croisée :

Correspond à un seul mécanisme de résistance et entraîne la résistance à tous les antibiotiques d'une même famille. Parmi les nombreux cas de résistances croisées, des mutations dans les topoisomérases type II, gyrase ou topoisomérases IV induisent la résistance à l'ensemble des fluoroquinolones. Un autre exemple de résistance croisée est celui de la résistance à la méticilline des staphylocoques par la production d'une nouvelle PLP2a qui procure également la résistance aux autres molécules de la famille des β -lactamines. La conséquence majeure de la résistance croisée est la sélection croisée.

2.4 La co-résistance :

Dans la co-résistance, plusieurs mécanismes de résistance sont associés chez la même bactérie, parfois stabilisés par intégration dans le chromosome. Chacun des mécanismes confère par résistance croisée la résistance à un groupe d'antibiotique conférant à la bactérie un large spectre de résistance [34].

III. Choix de l'antibiotique : [35]

1. Critères de choix des antibiotiques :

La majorité des prescriptions d'antibiotiques se fait de façon empirique avant l'isolement de l'agent pathogène responsable et du résultat de l'étude de sa sensibilité aux anti-infectieux. Les critères de choix dépendent donc :

- Du germe ou des germes suspectés le plus souvent au niveau du site de l'infection, ainsi que du ou des profils habituels de sensibilité aux antibiotiques: il faut s'astreindre à toujours « identifier la bactérie » qui sera la cible principale de l'antibiotique prescrit ;
- De la maladie, notamment du site de l'infection.

- Du malade, en tenant compte de son âge et d'une condition physiologique ou pathologique particulière.
- Du médicament (effets secondaires, impact écologique, facilité d'administration) mais aussi de nos connaissances des mécanismes d'action et des profils pharmacocinétiques–pharmacodynamiques et du coût (rapport coût / efficacité).

2. Étapes du choix :

Elles sont au nombre de 4 :

1. Déterminer la bactérie la plus fréquemment responsable de l'infection dans ce site (identifier la bactérie).
2. Choisir l'antibiotique théoriquement efficace contre la bactérie présumée responsable et diffusant au site de l'infection ; il figure généralement parmi ceux qui sont indiqués dans les recommandations officielles.
3. Réévaluer l'indication d'antibiothérapie à 48–72 heures et modifier éventuellement le choix initial : arrêt, modification d'après les données cliniques, biologiques, bactériologiques (Antibiogramme notamment), éventuellement après avoir pris l'avis d'un infectiologue.
4. –Préciser la durée prévue de l'antibiothérapie.

3. Associations d'antibiotiques :

Avant de prescrire une association, il est indispensable d'en préciser les objectifs et de vérifier si celle-ci répond aux indications reconnues. Ces indications sont au nombre de trois :

- La première est d'élargir le spectre.
- La seconde est de prévenir l'émergence de résistance sous traitement.
- La troisième est d'obtenir une synergie ainsi qu'une bactéricidie plus rapide.

C'est l'objectif principal de l'association d'une β -lactamine à un aminoside dans certaines infections.

IV. Familles d'antibiotiques les plus utilisées en néonatalogie :

1. Antibiotiques ayant AMM chez le nouveau-né :

1.1 Pénicillines :

Les pénicillines sont largement utilisés dans les infections bactériennes néonatales, à la fois dans les infections précoces et les infections d'apparition tardive. Une thérapie de combinaison comprenant l'ampicilline plus un aminoside est recommandée pour le traitement empirique initial des infections précoces [36,37], où les agents pathogènes prédominants incluent streptocoques du groupe B, *Escherichia coli*, entérocoques et *L. monocytogenes* [38,39].

Le benzylpénicilline (pénicilline G) : Est toujours utilisé en association avec un aminoside contre le streptocoque du groupe B dans les infections néonatales [40], même si l'ampicilline est maintenant préférée. Il est actif contre la plupart des streptocoques, les pneumocoques et *L. monocytogenes*, alors que les staphylocoques sont devenus résistants [41]. La demi-vie est d'environ 2,5 heures chez les nouveau-nés, plus longues (5 heures) chez les nourrissons de très petit poids de naissance dans la première semaine de vie [42].

Aminopénicillines : L'ampicilline ou l'amoxicilline sont fréquemment utilisées, en combinaison avec un aminoside, pour le traitement empirique initial de la septicémie néonatale à début précoce [36], même si la résistance a été rapportée [43].

Les pénicillines anti-staphylococciques : La méthicilline est rarement utilisé aujourd'hui en raison de la résistance de *Staphylococcus aureus* et *epidermidis* à la méthicilline [44, 45].

1.2 Céphalosporines :

Les molécules les plus utilisés dans les unités de soins de néonatalogie comprennent : céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime (composés de 3ème génération).

D'autres composés de 3ème génération (ceftlzoime, cefmenoxime et céfopérazone) et la 4ème génération des céphalosporines, comme céfépime et cefpirome, ne sont pas couramment utilisés en néonatalogie.

Les céphalosporines de 3ème génération ont atteint une excellente activité dans la méningite néonatale et sont actifs contre les agents pathogènes majeurs de nouveau-nés (durée moyenne de traitement 2 à 3 semaines). Ainsi, ils sont les plus largement utilisés pour le traitement de la méningite néonatale [46, 47, 48].

Les céphalosporines de 3ème génération ne devraient pas être utilisés seuls dans le traitement empirique de la septicémie néonatale [49, 50].

La ceftazidime est le seul composé hautement actif contre *Pseudomonas aeruginosa* [51].

La demi-vie sérique est de 2 à 6 h pour le céfotaxime, 5 à 9 h pour la ceftazidime et de 16 à 19 h pour la ceftriaxone [52].

1.3 Les aminosides :

Les aminosides sont largement utilisés dans le monde entier dans le traitement des infections bactériennes néonatales soupçonnées ou avérées graves, principalement causées par des bacilles Gram négatifs [53].

Après les pénicillines, les aminosides sont le plus souvent les antibiotiques les plus utilisés dans les unités de soins de néonatalogie [52]. Une combinaison d'ampicilline plus un aminoside est suggérée le premier choix pour le traitement empirique des infections bactériennes à début précoce [36, 43, 45]. La synergie antibactérienne avec les bêta-lactamines, le faible coût et notre compréhension croissante de leur tolérance, sont des points favorables à leur utilisation.

La gentamicine (le plus largement étudié et utilisé), l'amikacine et la tobramycine sont couramment utilisés.

La pharmacocinétique des aminosides présente une variabilité forte chez les nouveau-nés liée à l'âge gestationnel, l'âge postnatal et la maladie concomitante [54,55]; par exemple en réanimation du nouveau-né, l'hypoxie, le syndrome de détresse respiratoire, la fièvre et la persistance du canal artériel sont connus pour modifier la pharmacocinétique des aminosides.

Le suivi thérapeutique est nécessaire dans la première semaine de vie lorsque le traitement se poursuit pendant plus de 72 heures, la fonction rénale est anormale ou instable, le poids de naissance est $\leq 1500\text{g}$ ou d'autres médicaments néphrotoxique (tels les AINS) sont utilisés [49,52 ,53 ,56].

Nombreuses études ont évalué l'efficacité de la dose de gentamicine une fois par jour (mono dose journalière : MDJ) par rapport à des doses multiples de gentamicine par jour (doses multiples journalières : DMJ) chez les adultes. Cette approche est maintenant proposée le plus souvent pour tous les groupes d'âge des patients, y compris les nouveau-nés [57]. Les auteurs ont conclu que l'approche MDJ minimise les coûts, simplifie l'administration, et offre une efficacité et innocuité semblable ou même potentiellement améliorée, par rapport à DMJ de ces médicaments.

1.4 Vancomycine :

La vancomycine est un antibiotique de la famille des glycopeptides. La distribution du volume des glycopeptides change avec la quantité de fluide corporel et est plus grande chez les prématurés. La clairance des glycopeptides change avec la maturation de la fonction rénale dans les premières semaines de vie [52].

Les glycopeptides sont mal absorbés après administration orale, la vancomycine doit être administrée lentement (1 heure) par perfusion intraveineuse.

1.5 Métronidazole :

Il est fréquemment utilisé dans l'entérocolite nécrosante, en particulier si la perforation est présente, et dans la colite associée aux antibiotiques causée par le *Clostridium difficile* [58, 59].

2. Antibiotiques hors AMM chez le nouveau-né mais utilisés :

2.1. Fluoroquinolones :

Bien que les effets secondaires ostéo-articulaires ne semblent pas être un problème [60], le potentiel de toxicité pour le cartilage des articulations portantes chez les enfants a limité l'utilisation des fluoroquinolones aux seules situations où il n'existe pas d'autres options thérapeutiques [49]. Ils ont été utilisés en particulier, pour traiter les infections dues à *Enterobacter cloacae* multirésistantes.

L'utilisation d'une fluoroquinolone chez le nouveau-né, ciprofloxacine essentiellement mais péfloxacin ou ofloxacine dans quelques cas, a été rapportée. Les indications étaient des infections septicémiques, méningées, et des abcès cérébraux.

L'importante concentration tissulaire des quinolones, en particulier dans les macrophages, contraste avec la mauvaise diffusion tissulaire des céphalosporines et

l'inactivation des aminosides par le pus. De plus, les quinolones, contrairement aux bêta-lactamines, sont actives sur les bactéries dont la croissance est lente et, donc, dans les collections suppurées.

Cette particularité pharmacodynamique est probablement en relation avec leur efficacité dans le traitement des abcès cérébraux compliquant des méningites chez le nouveau-né.

Enfin, la localisation parenchymateuse cérébrale des méningites bactériennes néonatales est probablement contemporaine de la contamination du liquide céphalo-rachidien et, donc, est une conséquence de la bactériémie initiale plutôt que secondaire à la localisation méningée. Le développement de la localisation septique, initialement microscopique, ne semble pas prévenu par les céphalosporines dont la concentration tissulaire est insuffisante.

Ces constatations nous ont amené à introduire une fluoroquinolone comme traitement préventif des localisations parenchymateuses cérébrales.

La tolérance des fluoroquinolones, chez le nouveau-né paraît bonne.

2.2 Carbapénèmes :

Dans les unités de soins de néonatalogie deux carbapénèmes (imipénème et méropénème) devraient être utilisés contre les organismes résistants aux antibiotiques habituels [61,62] comme *K. pneumoniae*. Les données sur l'utilisation du méropénème chez les nouveau-nés sont limitées [63,64]. Le méropénème s'est révélé être le plus efficace des antibiotiques (100%) contre *Klebsiella pneumoniae* productrice de bêta lactamase à spectre étendu dans les unités de soins néonatales.

L'imipénème est toujours administré conjointement avec la cilastatine (dans un rapport 1:1), un inhibiteur de la dipeptidase rénale avec aucune activité antibactérienne intrinsèque qui empêche la néphrotoxicité. La demi-vie chez le nouveau-né est d'environ 2 heures.

Les effets secondaires incluent thrombophlébite, convulsions (chez les patients présentant un dysfonctionnement préexistant du système nerveux central) et l'insuffisance rénale. Ainsi, il n'est pas recommandé dans le traitement de la méningite [65,66]. Les effets secondaires de la méropénème sont similaires à ceux de l'imipénème, mais un plus faible potentiel de neuro et de néphrotoxicité a été observé avec le méropénème [66].

L'ertapénème est une nouvelle classe des carbapénèmes. Par rapport à l'imipénème et le méropénème, l'ertapénème a une demi-vie prolongée et peut être prescrite dans les infections graves traités en ambulatoire. Cependant, son utilisation chez le nouveau-né est très limitée [67].

2.3 Teicoplanine :

La teicoplanine est un antibiotique de la classe des glycopeptides avec un spectre d'activité antimicrobienne similaire à la vancomycine, mais il présente certains avantages car il ne doit être administré qu'une fois par jour, n'a pas besoin d'être administré aussi lentement que la vancomycine et peut être administré (si nécessaire) par voie intramusculaire Injection (IM).

CHAPITRE III :

DIAGNOSTIC ET SYNTHÈSE THÉRAPEUTIQUE DES INFECTIONS BACTÉRIENNES NEONATALES

Les infections bactériennes néonatales sont classées en deux types : les infections néonatales précoces et tardives.

Les infections néonatales précoces surviennent dans les 4 premiers jours de vie et sont considérées d'origine materno-fœtale.

Les infections néonatales tardives primitives surviennent entre j5 et j28 de vie et sont considérées comme des infections d'origine communautaire et moins souvent d'origine materno-fœtale. Les infections tardives secondaires, nosocomiales, acquises au cours de l'hospitalisation après un délai dépassant 48h.

Tableau 4 : Classification des infections néonatales bactériennes [68, 88]

| | Précoces materno-fœtales | Tardives | |
|---|---|--|--|
| | | Primitives | Nosocomiales |
| Âge | j0 – j4 | J5 - j28 | J3 - j28 |
| Anamnèse (grossesse et accouchement) | + | ± | - |
| Clinique | <ul style="list-style-type: none"> - Infection systémique - Infection pulmonaire - Méningite < 5 % - Formes fulminantes < 2 % | <ul style="list-style-type: none"> - Méningites - Systémiques - Focales | <ul style="list-style-type: none"> - Septicémies - Focales |

I. Infection néonatale bactérienne précoce (INBP):

Les infections néonatales bactériennes précoces (INBP) ou materno-fœtales (IMF) sont une cause majeure de la mortalité néonatale dans le monde et une préoccupation constante du pédiatre. Au Maroc, ces infections représente la 3ème cause de mortalité après l'asphyxie périnatale et la prématurité selon l'enquête nationale sur la population et la santé de la famille réalisée par le ministère de la santé (ENPSF 2004). Il n'existe pas de consensus universellement admis codant la prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection, mais il existe plutôt des protocoles thérapeutiques adoptés par chaque équipe, précisant les critères diagnostiques et les modalités thérapeutiques. Le diagnostic est dans la plupart du temps basé sur la simple présomption clinique et une orientation biologique. La confirmation bactériologique manque le plus souvent du faite de la grande difficulté d'isoler les germes en cause (entre 8% et 10 % de résultats positifs à la bactériologie : hémoculture et/ou étude du liquide céphalo-rachidien) Souvent les résultats de l'hémoculture prennent des heures à quelques jours, ce qui nécessite une antibiothérapie initiale en urgence des cas suspects en fonction du profil bactériologique local [69].

Epidémiologie :

L'incidence globale des INBP rapportée récemment aux Etats-Unis est d'environ 0,8 cas pour 1000 naissances vivantes. La survenue des INBP est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel à la naissance. L'incidence est d'environ 0,5 cas pour 1000 nouveau-nés à 37 SA ou plus, contre environ 1 cas pour 1000 nouveau-nés entre 34 et 36 SA, 6 cas pour 1000 naissances à moins de 34 SA, 20 cas pour 1000 nouveau-nés à moins de 29 SA et 32 cas pour 1000 nouveau-nés entre 22 et 24 SA. [70]

Sur le plan bactériologique, deux germes sont principalement en cause dans les pays occidentaux : le streptocoque B (SGB) et l'*Escherichia Coli* (E. Coli) en proportions variables selon les centres (SGB : 40 à 60% des prélèvements bactériologiques, E.coli : 20 à 40%) [69]. Au niveau national, selon une étude réalisée à l'hôpital d'enfants Abderrahim Harouchi (CHU IBN Rochd, Casablanca), les cocci gram positif représentent 46,7% des cas, et sont dominés par le *Streptocoque β hémolytique groupe B* (SGB) qui représente 32,7% des bactéries isolées. Les bacilles gram négatif (BGN) représentent 50,4%, et sont dominées par l'*Escherichia coli* (*E coli*) 25,2% des cas, *Klebsiella pneumoniae* 8,4% et *Entérobacter cloacae* 5,6%. Et les bacilles gram positif 2,8%, avec 0.9% d'isolement de *listeria Monocytogène* [69].

1. Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (≥ 34 SA) [71]:

La Société française de néonatalogie (SFN) et la Société française de pédiatrie (SFP) ont actualisé en 2017 les recommandations de bonne pratique (RBP) « Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né » publiée par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de santé (ANAES) en septembre 2002. Cette actualisation a été réalisée dans le cadre de la procédure d'attribution du label de la Haute Autorité de santé (HAS).

Ces recommandations concernent tous les nouveau-nés de 34 semaines d'aménorrhée (SA) et plus (34 SA + 0 jour). Les nouveau-nés prématurés de moins de 34 SA ne sont pas concernés par ces recommandations.

1.1 Identifier les nouveau-nés à risque d'INBP

a. Facteurs de risque anténatals d'INBP

- **Les facteurs de risque anténatals démontrés d'INBP sont les suivants:**
 - une colonisation maternelle à SGB durant la grossesse actuelle (PV de dépistage de SGB positif soit par culture, soit par PCR rapide en per-partum, et/ou bactériurie à SGB);
 - un antécédent d'infection néonatale à SGB lors d'une précédente grossesse;
 - une durée de rupture des membranes supérieure à 12 heures;
 - une prématurité spontanée et inexpliquée < 37 SA;
 - une fièvre maternelle > 38 °C en per-partum (ou dans les 2 heures qui suivent l'accouchement).
- **Parmi ces situations, celles pour lesquelles une antibioprophylaxie ou une antibiothérapie per-partum est indiquée sont les suivantes:**
 - la fièvre maternelle > 38 °C isolée ou non (signes de chorioamniotite associés) en per-partum et ceci quel que soit le statut du PV;
 - une colonisation maternelle à SGB durant la grossesse actuelle (PV de dépistage de SGB positif soit par culture, soit par PCR rapide en per-partum, et/ou bactériurie à SGB);
 - un antécédent d'infection néonatale à SGB lors d'une précédente grossesse;
 - en cas de statut inconnu du PV (culture non réalisée ou résultat non disponible, PCR rapide en per-partum avec résultat invalide ou non disponible) et :
 - ✓ une durée de rupture des membranes > 12 heures ou,
 - ✓ une prématurité spontanée et inexpliquée < 37 SA.

➤ **Les critères d'une antibioprophylaxie ou d'une antibiothérapie per-partum adéquate sont les suivants:**

L'antibiothérapie maternelle doit être administrée:

- Par voie parentérale (intraveineuse),
- Au moins 4 heures avant la naissance,
- En utilisant la pénicilline G, l'ampicilline ou l'amoxicilline, ou la céfazoline.

Tout autre traitement antibiotique (molécule, modalités et délai d'administration inférieur à 4 heures avant la naissance) sera considéré comme inadéquat.

Au total, un nouveau-né doit être considéré comme à risque d'INBP dès lors qu'une antibioprophylaxie ou une antibiothérapie per-partum était indiquée.

Le pédiatre, l'obstétricien et la sage-femme doivent s'assurer des indications et du caractère adéquat de l'antibioprophylaxie ou de l'antibiothérapie per-partum afin d'apprécier le niveau de risque d'INBP du nouveau-né.

Le caractère adéquat ou inadéquat de l'antibioprophylaxie ou de l'antibiothérapie per-partum doit permettre de définir le niveau de surveillance des nouveau-nés à risque d'INBP.

b. Signes cliniques qui doivent faire évoquer une INBP

On retiendra les signes cliniques suivants pouvant faire évoquer une INBP:

- signes généraux : fièvre (température ≥ 38 °C) ou hypo-thermie (température < 36 °C) ;
- signes respiratoires : détresse respiratoire (geignement, battement des ailes du nez, signes de rétraction), tachypnée (FR > 60 /min), et apnée ;

- signes hémodynamiques: tachycardie (> 160 bpm) ou bradycardie (< 80 bpm), signes de choc (augmentation du temps de recoloration cutanée, pâleur, hypotension artérielle, oligurie) ;
- signes neurologiques : somnolence, irritabilité, hypotonie, convulsions;
- signes digestifs : refus de boire, vomissements. La majorité de ces signes cliniques ne sont pas spécifiques d'une infection, néanmoins leur présence dans les 48 premières heures de vie doit faire évoquer une INBP.
- tout signe clinique ou changement d'état qui inquiète l'équipe soignante.

Les signes de gravité de l'INBP sont :

- troubles hémodynamiques nécessitant un remplissage vasculaire ou l'administration de drogues vasoactives ;
- signes cliniques neurologiques (troubles de la conscience ou convulsions).

Les nouveau-nés symptomatiques pour lesquels une antibiothérapie empirique est débutée doivent être hospitalisés dans le niveau de soins adéquat.

1.2 Nouveau-nés asymptomatiques avec facteurs de risque d'INBP

Les nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP sont définis par la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque d'INBP. Ils doivent être surveillés de façon spécifique (voir grille de surveillance standardisée) en suites de couches ou dans le niveau de soins adéquat.

a. Nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP qui relèvent d'une surveillance clinique en suites de couches ou en néonatalogie

Les nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP peuvent être répartis dans l'une des trois catégories suivantes :

Catégorie A : les nouveau-nés dont la mère a reçu une antibioprofylaxie per-partum adéquate pour :

- une colonisation maternelle à SGB ;

- ou un antécédent d'infection néonatale à SGB ;
- ou une rupture des membranes de plus de 12 heures ;
- ou une prématurité spontanée et inexpliquée.

Catégorie B : les nouveau-nés dont la mère a reçu une antibioprophylaxie per-partum inadéquate (incluant l'absence d'antibioprophylaxie alors qu'elle était indiquée) ou dont la mère a reçu une antibiothérapie per-partum adéquate pour une fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$.

Catégorie C : les nouveau-nés dont la mère a reçu, pour une fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$, une antibioprophylaxie ou une antibiothérapie per-partum inadéquate.

➤ **Recommandations concernant la surveillance des nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP ≥ 36 SA :**

- nouveau-nés de la catégorie A :
 - Surveillance habituelle en suites de couches.
 - Pas de sortie avant 48 heures.
- nouveau-nés de la catégorie B :
 - Surveillance standardisée en suites de couches toutes les 4 heures pendant les premières 48 heures à l'aide de la grille de surveillance qui sera adaptée aux conditions locales de la maternité.
 - L'apparition d'un signe clinique impose la réalisation sans délai d'un examen clinique par le pédiatre et la réalisation d'examens complémentaires ainsi que la mise en route d'une antibiothérapie si nécessaire après prélèvement d'une hémoculture.
- nouveau-nés de la catégorie C : Ce sont ceux pour lequel le risque d'INBP est le plus élevé :
 - Surveillance standardisée en suites de couches toutes les 4 heures pendant les premières 48 heures à l'aide de la grille de surveillance qui sera adaptée aux conditions locales de la maternité.
 - Examen clinique par un pédiatre entre H6 et H12.

- la survenue d'un signe clinique dans ce contexte impose l'administration d'une antibiothérapie probabiliste dans les plus brefs délais après avoir prélevé une hémoculture.

➤ **Recommandations concernant la surveillance des nouveau-nés asymptomatiques des catégories A, B, et C < 36 SA (et ≥34 SA) :**

- Admission dans le niveau de soins adéquat.
- Surveillance adaptée à leur prématurité et au niveau de risque d'INBP.

b. Modalités de la surveillance spécifique des nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP

Les critères cliniques retenus pour la grille de surveillance standardisée sont les suivants : température, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, tirage intercostal, geignement, et coloration cutanée.

Tableau 5: Grille de surveillance standardisée des nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP

| Age (Heures) | H4 | H8 | H12 | H16 | H20 | H24 | H30 | H36 | H42 | H48 |
|--|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Date et heure | | | | | | | | | | |
| Température ≥ 38,0 8C ou < 36,0 8C | | | | | | | | | | |
| Fréquence cardiaque > 160/min (au calme) ou < 80/min | | | | | | | | | | |
| Fréquence respiratoire > 60/min | | | | | | | | | | |
| Présence d'un tirage ou d'un geignement | | | | | | | | | | |
| coloration cutanée anormal : pâleur, cyanose, marbrures, ou teint gris | | | | | | | | | | |

1.3 Examens complémentaires à effectuer chez les nouveau-nés à risque d'INBP

a. L'hémoculture :

L'examen de référence recommandé pour établir le diagnostic étiologique de l'INBP.

Il est recommandé de prélever une hémoculture pour tout nouveau-né qui présente des signes cliniques d'INBP avant l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste.

Le prélèvement d'une hémoculture à visée de surveillance chez le nouveau-né à risque d'INBP asymptomatique n'est pas recommandé.

L'hémoculture devra être prélevée dans un flacon pédiatrique avec un volume cible de 2 mL de sang et au minimum de 1 mL.

L'introduction des hémocultures dans l'automate doit se faire aussitôt après le prélèvement y compris pendant les périodes de garde.

b. La ponction lombaire :

Il est recommandé de réaliser une ponction lombaire dans la prise en charge du risque d'INBP chez le nouveau-né ≥ 34 SA dans les conditions suivantes :

- hémoculture positive à un germe pathogène;
- nouveau-né avec altération de l'état général ou signes cliniques neurologiques et dont l'état clinique est compatible avec la réalisation du geste.

Si la ponction lombaire était indiquée mais n'a pu être réalisée initialement, elle doit être effectuée dès que l'état du nouveau-né le permet.

L'absence de réalisation de la ponction lombaire ne doit pas retarder l'administration de l'antibiothérapie. Les techniques d'amplifications des acides nucléiques spécifiques pour *Streptococcus agalactiae* et *Escherichia coli* dans le LCR peuvent permettre l'identification bactérienne plusieurs heures après le début de l'antibiothérapie.

c. Prélèvements bactériologiques à effectuer à la naissance**➤ Liquide gastrique et prélèvements superficiels (périphériques) :**

Le prélèvement du liquide gastrique et les prélèvements périphériques (oreilles et anus) ne sont plus recommandés dans la prise en charge du risque d'INBP chez le nouveau-né ≥ 34 SA.

➤ Les frottis placentaires et la culture du placenta :

En cas de fièvre maternelle avec notion d'exposition à *Listeria* et/ou d'anomalies macroscopiques placentaires (micro-abcès), il est recommandé de réaliser un frottis placentaire et une culture du placenta.

d. Examens complémentaires non bactériologiques à effectuer à la naissance

Il n'est plus recommandé de prélever une NFS ou d'effectuer un dosage de la CRP à la naissance dans la démarche diagnostique de l'INBP.

Il n'est pas recommandé d'effectuer de dosage de la CRP ou de la PCT à la naissance lors de l'instauration d'une antibiothérapie chez un nouveau-né suspect d'INBP.

Il est recommandé d'effectuer un dosage de la CRP à l'instauration d'une antibiothérapie chez un nouveau-né suspect d'INBP lorsque celle-ci est débutée après 12 heures de vie.

La réalisation d'un dosage de la CRP 24 et 48 heures après le début de l'antibiothérapie peut être utile pour conforter la décision d'arrêter une antibiothérapie chez un nouveau-né pour lequel l'hémoculture est négative à 48 heures.

Le dosage de la PCT chez un nouveau-né suspect d'INBP asymptomatique ou symptomatique n'est pas recommandé.

L'indication du dosage de la PCT au sang de cordon chez un nouveau-né à risque d'INBP pour définir les modalités de surveillance clinique sera précisée par les résultats de l'étude multicentrique en cours (PHRC DIACORD).

1.4 Antibiothérapie de l'INBP

a. Indications de l'antibiothérapie probabiliste de l'INBP

Tous les nouveau-nés qui présentent une symptomatologie clinique évoquant une INBP :

- doivent bénéficier rapidement d'un examen clinique complet
- doivent recevoir une antibiothérapie probabiliste après prélèvement d'une hémoculture.

En l'absence de données suffisantes, une antibiothérapie probabiliste ne devrait pas être systématiquement administrée chez le jumeau asymptomatique d'un nouveau-né symptomatique suspect d'INBP. Il est recommandé d'effectuer une surveillance clinique standardisée de ce jumeau asymptomatique.

b. Stratégie thérapeutique

Tableau 6: Antibiothérapie probabiliste initiale des INBP chez les nouveau-nés \geq 34 SA

| Situations | Antibiothérapie préférentielle | Durée | Recommandations |
|--|---|---|--|
| nouveau-né \geq 34 SA suspect d'INBP et symptomatique sans signes de gravité | Amoxicilline 50 mg/kg/12h en IVL 20 min ou IVD + Gentamicine 5 mg/kg/24 h en IVL 30 min | bêta-lactamines : - 7 jours en cas de bactériémie. - 14 jours en cas de méningite à SGB. - 21 jours en cas de méningite à bactérie Gram négatif. | - Le nouveau-né doit recevoir l'antibiothérapie probabiliste après prélèvement d'une hémoculture. |
| nouveau-né \geq 34 SA suspect d'INBP et symptomatique avec signes de gravité (troubles hémodynamiques ou signes cliniques neurologiques) | Céfotaxime 100 mg/kg/12h en IVL 20 min ou IVD + Gentamicine 5 mg/kg/24 h en IVL 30 min Si une listériose est évoquée, ajouter de l'Amoxicilline à la posologie de 50 mg/kg/12h en IVL 20 min ou IVD | Gentamicine : - 2 jours en cas d'absence de localisation méningée. - 2 à 5 jours en cas de méningite. | - La poursuite ou non du traitement antibiotique repose sur la réévaluation de l'examen clinique, les résultats bactériologiques (hémoculture et éventuellement LCR), et biologiques (CRP) au bout de 48 heures de traitement. |
| infection maternelle en cours documentée (ECBU, hémoculture) à l'Escherichia coli | Céfotaxime 50 mg/kg/24 h en IVL 20 min ou IVD + Gentamicine 5 mg/kg/24 h en IVL 30 min Si ECBU ou hémoculture maternels positifs à Escherichia coli BLSE : solliciter un avis spécialisé pour décider de l'antibiothérapie la plus adaptée | | - L'antibiothérapie doit être poursuivie si une infection est documentée par l'hémoculture ou LCR en l'adaptant à la bactérie identifiée. |

Tableau 7 : Adaptation secondaire de l'antibiothérapie probabiliste initiale

| Situations | Germe isolé | Antibiothérapie |
|--|---|---|
| En cas d'infection documentée et en l'absence de localisation méningée | Streptocoque du groupe B (SGB) ou <i>Streptococcus agalactiae</i> | Amoxicilline 50 mg/kg/12h en IVL 20 min ou IVD pendant 7 jours + Gentamicine 5 mg/kg/24h en IVL 30 min pendant 2 jours |
| | <i>Escherichia coli</i> | Céfotaxime 50 mg/kg/12h en IVL 20 min ou IVD pendant 7 jours + Gentamicine 5 mg/kg/24h en IVL 30 min pendant 2 jours |
| | Si autre germe | Prendre un avis spécialisé |
| En cas de méningite | Streptocoque du groupe B (SGB) ou <i>Streptococcus agalactiae</i> | Amoxicilline 100 mg/kg/12h en IVL 20 min ou IVD jusqu'à 7 jours de vie puis, Amoxicilline 200 mg/kg/j en 3 injections IVL 20 min ou IVD pour une durée totale de traitement de 14 jours + Gentamicine 5 mg/kg/24h en IVL 30 min pendant 2 à 5 jours |
| | <i>Escherichia coli</i> | Céfotaxime 100 mg/kg/12h en IVL 20 min ou IVD jusqu'à 7 jours de vie puis, Céfotaxime 50 mg/kg/6h en IVL 20 min ou IVD pour une durée totale de 21 jours + Gentamicine 5 mg/kg/24h en IVL 30 min pendant 2 à 5 jours |
| | Si autre germe | Prendre un avis spécialisé |

2. Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (\leq 34 SA) [70] :

Recommandations de l'AAP (American Academy of Pediatrics), 2018, concernent les nouveau-nés prématurés de 34 semaines d'aménorrhée ou moins.

Les indications contenues dans ces recommandations n'indiquent pas un traitement exclusif ni un traitement standard. Des modifications, prenant en compte les circonstances particulières, peuvent être appliquées.

2.1 Evaluation du risque d'INBP :

L'incertitude d'évaluation du risque D'INBP est peut-être le facteur qui a le plus contribué à la pratique quasi universelle de l'administration empirique d'antibiotiques aux nouveau-nés prématurés. Étant donné que l'âge gestationnel est le facteur prédictif le plus fort d'INBP et que les deux tiers des naissances prématurées sont associés à un travail prématuré, à une RPM ou à une suspicion clinique d'une infection intra-utérine, les stratégies d'évaluation du risque ne peuvent pas être appliquées aux nouveau-nés prématurés de la même manière qu'aux nouveau-nés à terme. En particulier, le calculateur de risque d'infection néonatale précoce (the Neonatal Early-Onset Sepsis Risk Calculator) ne s'applique pas aux prématurés avant 34 SA. L'évaluation du risque d'INBP chez les nouveau-nés prématurés a donc pour objectif de déterminer les prématurés présentant le risque d'infection le plus faible et qui, malgré l'instabilité clinique, on peut éviter l'administration d'antibiotiques empiriques chez eux. Les circonstances de la naissance prématurée peuvent constituer la meilleure approche actuelle de la prise en charge de l'INBP pour les nouveau-nés prématurés.

PS : Le calculateur de risque d'infections néonatales précoces publié par le groupe Kaiser Permanente, basé sur une grande étude multicentrique, est utilisé dans plusieurs unités de soins intensifs néonatales (USIN) aux Etats-Unis. Cet outil, disponible gratuitement en ligne, peut être utilisé pour évaluer le risque d'INBP chez le nouveau-né de 34 SA ou plus en fonction des facteurs de risque maternels et de la présentation clinique du nouveau-né. Il a été prouvé que ce calculateur diminuait l'utilisation d'antibiotiques dans le traitement de l'INBP dans plusieurs USIN.

a. **Prématurés à faible risque d'INBP**

Les critères pour que le nouveau-né prématuré soit considéré comme présentant un risque faible d'INBP sont les suivants:

- Indication obstétricale d'accouchement prématuré (la pré-éclampsie maternelle, l'insuffisance placentaire ou toute autre maladie non infectieuse) ;
- Accouchement par césarienne ;
- Absence de travail, tentatives d'induire le travail ou toute rupture des membranes avant l'accouchement.

La démarche initiale pour ces nouveau-nés:

- Une surveillance clinique.
- Aucune évaluation biologique **ou** une hémoculture.
- Aucune antibiothérapie empirique.

Pour les nouveau-nés qui ne s'améliorent pas après la stabilisation initiale et/ ou ceux qui présentent une instabilité systémique grave, l'administration d'antibiothérapie empirique peut être raisonnable mais n'est pas obligatoire.

b. Prématurés à haut risque d'INBP :

Accouchement prématuré a cause de :

- Chorioamniotite ou d'infection intra-amniotique,
- Rupture prématuré des membranes,
- Incompétence cervicale,
- Travail prématuré,
- Et / ou d'apparition d'une détérioration inexplicée de l'état fœtal.

La démarche la plus raisonnable pour ces nouveau-nés consiste à effectuer une hémoculture et à commencer un traitement antibiotique empirique.

La PL avant l'administration d'antibiotiques doit être envisagée si le nouveau-né tolère le geste et si cela ne retarde pas le début du traitement antibiotique.

2.2 Bilan bactériologique :**a. L'hémoculture :**

Examen de référence.

Les flacons d'hémoculture pédiatriques nécessitent généralement un minimum de 1 mL de sang pour une récupération optimale des germes. L'utilisation de 1 flacon de culture aérobie et 1 flacon de culture anaérobie peut optimiser la découverte des germes.

La plupart des agents pathogènes néonataux, y compris le SGB, E. coli, le staphylocoque à coagulase négative et le staphylocoque aureus, se développe dans des conditions anaérobies.

b. La ponction lombaire (PL) :

L'incidence réelle de la méningite chez les nouveau-nés prématurés peut être sous-estimée en raison de la pratique courante consistant à pratiquer une ponction lombaire après le début du traitement antibiotique empirique.

Dans l'étude du risque d'INBP chez les prématurés, la méningite ne s'est pas trouvée chez les prématurés à faible risque.

La PL avant l'administration d'antibiotiques doit être effectuée si l'état du nouveau-né le permet.

La PL ne doit pas retarder l'administration de l'antibiothérapie.

Lorsque l'INBP est confirmée par une hémoculture, une PL doit être pratiquée si elle n'a pas déjà été effectuée.

Si la PL n'a pu être réalisée avant l'initiation d'antibiothérapie empirique, les médecins doivent trouver un équilibre entre, la stabilité de l'état du nouveau-né, le risque d'INBP et les effets nocifs potentiels d'une antibiothérapie prolongée, pour décider de pratiquer une PL.

c. **L'ECBU** : n'est pas recommandé pour les infections néonatales avant 72h de vie.

d. **Prélèvements superficiels et liquide gastrique** : n'est pas recommandé.

2.3 Bilan biologique :

a. **Numération des leucocytes** :

Dans une grande étude multicentrique, les auteurs ont évalué la relation entre la numération des leucocytes et l'INBP confirmée par la culture et analysé les données séparément pour les nouveau-nés de moins de 34 SA. Ils ont constaté que toutes les composantes de la numération des leucocytes manquaient de sensibilité pour prédire l'INBP.

b. **Autres marqueurs d'inflammation** :

Les concentrations de CRP et de procalcitonine augmentent toutes les deux chez les nouveau-nés en réponse à divers stimuli inflammatoires, notamment l'infection, l'asphyxie et le pneumothorax. Les concentrations de procalcitonine

augmentent également naturellement au cours des premières 24 à 36 heures après la naissance.

Les valeurs seules de CRP ou de procalcitonine obtenues après la naissance pour évaluer le risque d'INBP ne sont ni suffisamment sensibles ni spécifiques pour guider les décisions de prise en charge.

Des valeurs normales de CRP et de procalcitonine au cours des premières 48 heures sont associées à l'absence d'INBP, mais les valeurs anormales seules ne doivent pas être utilisées pour prolonger l'antibiothérapie en l'absence d'une infection confirmée par la culture.

2.4 Stratégie thérapeutique :

L'ampicilline et la gentamicine sont le premier choix pour le traitement empirique d'INBP. Cette combinaison sera efficace contre le SGB, la plupart des autres espèces de streptocoques et d'entérocoques et *L. monocytogenes*. Bien que les deux tiers des *E. coli* des INBP et d'autres Gram négatifs soient résistants à l'ampicilline, la majorité reste sensible à la gentamicine. Aux États-Unis, on ne signale que très rarement des organismes produisant des β -lactamases à spectre étendu dans les INBP. Par conséquent, l'utilisation empirique systématique d'antibiotiques à spectre plus large n'est pas justifiée et peut être nocive.

Néanmoins, 1% à 2% des cas d'infection à *E. coli* étaient résistants à la fois à l'ampicilline et à la gentamicine dans le cadre d'études de surveillance récentes menées par « The Centers for Disease Control and Prevention ». Par conséquent, chez les prématurés gravement malades et présentant un risque plus élevé d'INBP à Gram négatif (tels que les nouveau-nés avec très faible poids à la naissance après une RPM prolongée et les nouveau-nés exposés à une antibiothérapie prolongée en pré-partum), l'addition empirique d'une antibiothérapie à plus large spectre peut être envisagée jusqu'à l'apparition des résultats de culture. Le choix d'un traitement

supplémentaire doit être guidé par les données locales de résistances aux antibiotiques.

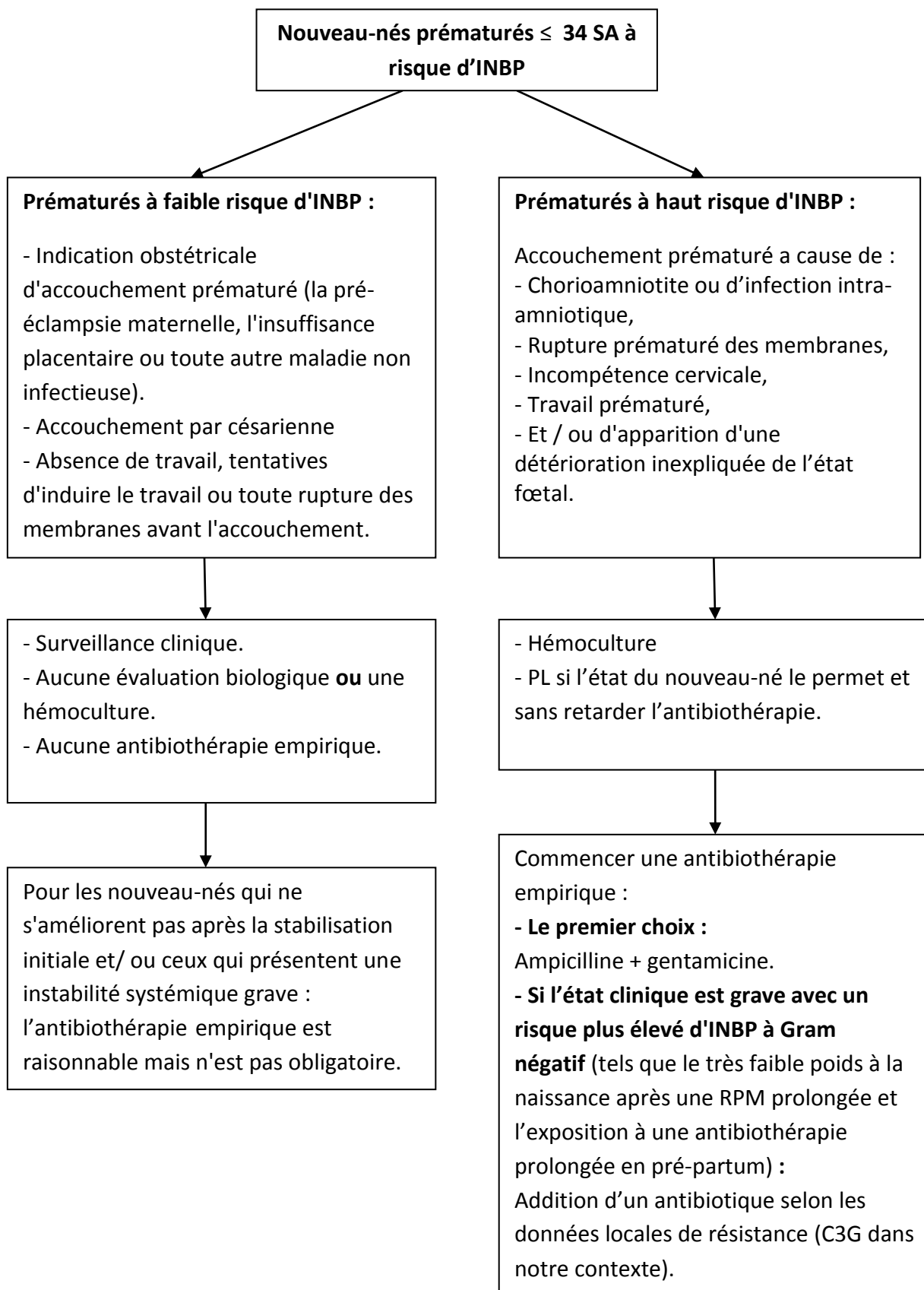
Lorsque l'INBP est confirmée par une hémoculture, une antibiothérapie devrait utiliser le spectre le plus étroit d'agents appropriés une fois que les sensibilités antimicrobiennes sont connues.

Lorsque les résultats des hémocultures sont négatifs, l'antibiothérapie doit être interrompue au bout de 36 à 48 heures d'incubation, sauf s'il est mis en évidence une infection spécifique du site.

2.5 Récapitulatif :

Figure 5 : Indication d'une antibiothérapie initiale des INBP chez un nouveau-né ≤

34 SA.



II. Infections tardives primitives :

1. Méningites bactériennes

Les méningites bactériennes (MB) du nouveau-né sont liées à l'envahissement du liquide céphalorachidien (LCR) par une bactérie.

1.1 Epidémiologie

Dans le monde, l'incidence des méningites bactériennes tardives est inférieure ou égale à 2 pour 1000 naissances. Elle est 15 fois plus élevée chez le nouveau-né dont le poids de naissance (PN) est inférieur à 1500 g qu'au-delà [72].

Sur le plan bactériologique, dans les formes tardives, le SGB est en cause dans 50 % des cas contre 33 % pour *E. coli*. Les autres germes en cause sont les autres bacilles Gram négatif (4 %), les autres streptocoques (4 %) *Neisseria meningitidis* (3 %), *Listeria monocytogenes* (1,5 %) [73].

1.2 Les signes cliniques des méningites néonatales [74]

Les signes révélateurs de méningites sont ceux non spécifiques de l'infection dont la fièvre, un refus de téter, des gémissements. Une fontanelle bombante, un nouveau-né algique font suspecter une localisation méningée.

De même, des signes neurologiques dans un contexte clinico-biologique compatible avec une infection bactérienne, sont une indication à réaliser une PL : troubles de conscience, troubles de la réactivité, anomalies du tonus, mouvements anormaux dont convulsions, plus fréquentes avec les SGB qu'avec *E. coli*.

1.3. Le diagnostic biologique [74] :

a. Examen du LCR

Le diagnostic biologique ne peut être affirmé que sur l'examen du LCR. La PL est impérative lorsqu'un syndrome infectieux clinique s'associe à des signes neurologiques. Une hémoculture positive implique la réalisation d'une PL en raison du risque élevé de la localisation méningée. Un syndrome inflammatoire important CRP > 60-80 mg/l pourrait en être une indication. La PL est réalisée en dehors de

contre indications hémodynamiques, respiratoires et neurologiques, au mieux en décubitus latéral, sous surveillance clinique et de la saturation en oxygène.

L'examen cytologique retrouve habituellement une hypercytose, supérieure à 27/mm³ avec une prédominance de polynucléaires altérés. Toutefois, une réaction mixte neutrophiles/ lymphocytes peut s'observer dans les premières heures des MB. Une absence de réaction cellulaire lorsque la PL est précoce est possible ; elle n'élimine donc pas une MB qui est confirmée par la culture.

L'examen direct du LCR après coloration de Gram permet la pré-identification d'un germe avant la culture. Les germes ne sont visibles que si leur concentration est supérieure ou égale à 10⁵ colonies/ml : cocci à Gram positif = SGB ou entérocoque ; bacille à Gram négatif polymorphe = entérobactérie dont *E coli* ; bacille Gram positif = *Listeria*.

La culture du LCR permet seule l'identification du germe et la détermination de l'antibiogramme.

L'examen biochimique du LCR est essentiel : une protéinorachie > 1,20 g/l et un rapport du glucose LCR/ sang < 0,40 sont en faveur d'une méningite bactérienne.

La recherche d'antigènes solubles à SGB et *E. coli* K1 est possible dans le LCR et permet une identification en moins d'une heure mais n'a de valeur que si elle est positive.

b. Le reste du bilan biologique

L'examen du LCR est complété par un bilan biologique infectieux : hémoculture, positive dans 66 à 75 % des cas ; ECBU en cas de méningite tardive et/ou de fièvre ; NFS plaquettes recherchant une hyperleucocytose à polynucléaires, plus rarement une leucopénie, une myélémie, une thrombopénie ; CRP/PCT ; transaminases, gaz du sang et ionogramme sanguin pour dépister les conséquences métaboliques d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

1.4. Imagerie cérébrale [75] :

L'imagerie cérébrale fait partie intégrante du suivi thérapeutique. Elle est fondée sur la répétition séquentielle des ETF, deux à trois fois par semaine ; elle est complétée par un Doppler des artères cérébrales qui permet de dépister une perte de la régulation du flux cérébral. Une IRM avec injection dont la date optimale est celle de la détection des abcès entre J5 et J10 de traitement en l'absence de signe d'appel neurologique doit être réalisée.

1.5. Antibiothérapie [75] :

Tableau 8: Antibiothérapie des méningites néonatales

| Situations cliniques | Antibiothérapie préférentielle | Durée | Commentaires |
|---|--|---|--|
| -Absence d'orientation étiologique | Amoxicilline + Céfotaxime + Aminoside (souvent la gentamicine) | - β-lactamine : 21 jours (mais peut être réduite à 15 jours pour les SGB et <i>Listeria</i> , dans les cas d'évolution d'emblée favorable, en l'absence de complications précoces et de localisations secondaires). - Aminoside : 5 à 7 jours mais prolongé pendant 10 jours pour les méningites à <i>Listeria</i> | - L'efficacité de l'antibiothérapie est appréciée par un contrôle du LCR, 36 à 48 heures après le début du traitement et 24 heures après son arrêt. - L'adjonction de ciprofloxacine au traitement antibiotique initial, pendant les quatre à cinq premiers jours du traitement, semble entraîner une réduction importante des complications cérébrales [76] (posologie de 10 mg/kg/12h avant J7 de vie et 10 mg/kg/08h au-delà). |
| -Cocci Gram positif (SGB mais aussi entérocoque) -Bacille Gram positif (<i>Listeria</i>) | Amoxicilline/ Ampicilline + Aminoside | | |
| -Bacille Gram négatif (entérobactérie) | Céfotaxime + Aminoside | | |

2. Pneumopathies bactériennes :

- Les pneumopathies tardives primitives bactériennes sont rares, à pneumocoque, *Haemophilus*, ou à staphylocoque doré (staphylococcie pleuropulmonaire) dans les pays en voie de développement (PEVD). Les pneumopathies virales sont les plus fréquentes, surtout à adénovirus et virus respiratoire syncytial, et mixtes dans près de 30 % des cas [77].
- Tout au long de l'enfance, le plus grand risque de mort par pneumopathie infectieuse se trouve pendant la période néonatale.
- L'atteinte pulmonaire se traduit cliniquement par une détresse respiratoire associant polypnée et signes de lutte. L'auscultation est le plus souvent normale.
- Le syndrome inflammatoire clinique et biologique est d'intensité variable mais souvent plus élevée dans les pneumopathies tardives que dans les localisations pulmonaires des IMF : fièvre supérieure à 38,5°C et CRP supérieure à 40 mg/L [78].
- Les signes radiologiques sont parfois évocateurs d'infection (foyer segmentaire ou lobaire, opacités micro- et macro-nodulaires ou infiltrats dans les deux champs) mais sont souvent non spécifiques [79], voire trompeurs (aspect de retard de résorption, d'inhalation ou de maladie des membranes hyalines). Des lésions extensives (type abcès ou délabrements nécrotiques) sont rares et elles sont surtout le fait de certains staphylocoques dorés et d'entérobactéries dont les klebsielles.
- Le diagnostic étiologique est difficile. En ventilation spontanée, l'isolement d'un seul agent infectieux dans les sécrétions pharyngées, avec une concentration élevée et de nombreux polynucléaires, est en faveur de la responsabilité de ce

pathogène. Chez le nouveau-né intubé, la confirmation bactériologique se fait par la réalisation d'un prélèvement trachéal «protégé».

- la majorité des infections respiratoires sont d'évolution favorable, certaines se compliquent d'hypoxie réfractaire liée à une hypertension artérielle pulmonaire. Les progrès de la ventilation (oscillation à haute fréquence en particulier et utilisation du monoxyde d'azote [NO]) ont beaucoup amélioré leur pronostic.

➤ **Antibiothérapie** [80, 81, 82] :

Tableau 9: Antibiothérapie des pneumopathies bactériennes

| Situations | Antibiothérapie | Durée | Commentaire |
|--|--|----------------|---|
| <p>Les pneumopathies Bactériennes Cibles essentielles du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pneumocoque - Haemophilus influenzae | <p>Amoxicilline ou Ampicilline + Gentamicine par voie parentérale</p> <p>Si la détresse est bien tolérée un relais per os par amoxicilline/acide clavulanique est possible [78].</p> | 5 à 7 jours | <p>Le traitement de la pneumonie doit inclure le traitement de l'hypoxémie (supplément d'oxygène et, si nécessaire, ventilation mécanique), le drainage des épanchements purulents pleuraux et le maintien de l'état d'hydratation et de l'équilibre ionique.</p> |
| <p>En cas de suspicion d'infection staphylococcique (pneumatocèles, empyème, abcès cutanés ou pustules, ou omphalite associée)</p> | <p>Pénicilline antistaphylococcique (cloxacilline, flucloxacilline) ou vancomycine</p> | 3 à 6 semaines | |

3. Infections urinaires :

- La prévalence des infections urinaires néonatales est de 0,7 à 1 % chez le nouveau-né à terme [83] et 3 % chez le prématuré [84].
- La prédominance masculine est de près de 90 % [85].
- Les premiers signes cliniques sont peu spécifiques : anorexie, mauvaise prise de poids, troubles digestifs (vomissements, diarrhée), refus d'alimentation, troubles de la réactivité. La fièvre est le signe inaugural le plus fréquent, 50 à 70 % des cas [86].
- La révélation par un ictère cholestatique, conséquence d'une angiocholite à *E. coli*, est rare.
- Le diagnostic des IU repose sur l'ECBU.
- L'ECBU confirme l'infection devant une bactériurie supérieure ou égale à 10^6 germes/mL et une pyurie associée, présente dans 80 % des cas. *E. coli* est isolé dans 90 % des cas ; les autres germes responsables d'IU communautaires sont les entérocoques et les staphylocoques [85].
- Le bilan bactériologique doit associer à l'ECBU, une hémoculture et une ponction lombaire en cas de fièvre et/ou de signes neurologiques associés.
- L'hémoculture est positive dans 21 % des cas et peut se compliquer d'atteinte méningée dans 5 à 6 % des cas [87].
- Une uropathie est associée dans 30 % des cas, ce qui implique un bilan systématique associant une échographie rénale, à la recherche d'une atteinte parenchymateuse, au moment de l'épisode aigu et une cystographie rétrograde un mois plus tard.
- Les complications suppuratives locales sont exceptionnelles : prostatite, orchite, épididymite.

➤ **Antibiothérapie** [78, 81, 88]:**Tableau 10:** Antibiothérapie des infections urinaires

| Situation clinique | Antibiothérapie | Durée | Remarques |
|--|---|---|--|
| infections urinaires communautaires Cible essentielle : <i>Escherichia coli</i> | Céfotaxime + Gentamicine par voie parentérale | 7 à 10 jours et 2 à 3 jours pour la gentamicine | - Le contrôle de l'ECBU après l'arrêt du traitement n'est plus systématique. - En cas d'anomalies des voies urinaires, un traitement prophylactique est nécessaire par le céfuroxime (5–10 mg/kg/j en une fois) |

4. Infections intestinales :

- Elles sont le plus souvent virales et d'évolution bénigne.
- La diarrhée infectieuse est due à deux mécanismes prédominants:
 - invasif: tableau dysentérique, par pénétration des germes dans la paroi intestinale,
 - toxique: tableau cholérique, par production d'une toxine par les germes fixés à la surface de la muqueuse digestive, entraînant une hypersécrétion d'eau et d'électrolytes par l'entérocyte.
- Les infections invasives bactériennes sont surtout rapportées dans les pays en voie de développement. Les trois germes le plus fréquemment identifiés sont les colibacilles entéro-pathogènes, les salmonelles et les shigelles. D'autres germes sont plus rarement en cause, ainsi *Campylobacter fetus* et *Yersinia enterocolitica* [89].

- Les infections intestinales se traduisent par une gastroentérite aiguë modérément fébrile avec vomissements et selles aqueuses ; le risque de déshydratation aiguë est particulièrement sévère en période néonatale.
 - Certaines diarrhées invasives s'associent à des manifestations systémiques.
 - La gastro-entérite aiguë est caractérisée par l'apparition d'une diarrhée accompagnée ou non de vomissements.
 - Le diagnostic étiologique est basé sur la mise en évidence du microorganisme (ou de ses toxines) dans les selles, bien que dans de nombreux cas de gastroentérite légère, il ne soit pas essentiel.
 - L'évaluation du degré de déshydratation, de la gravité du tableau clinique et des possibilités de diagnostic différentiel constituent la pierre angulaire de la prise en charge de toute diarrhée aiguë.
 - **L'entérocolite ulcéronécrosante (ECUN)** est la conséquence d'une pathologie ischémique intestinale associée à une stase et une libération de gaz intraluminaire par la flore anaérobie et les *E. coli*. Une bactériémie n'est mise en évidence que dans un tiers des cas et est secondaire à la pullulation, elle-même conséquence de la stase digestive : entérobactéries surtout, rarement anaérobies. Un syndrome occlusif est habituel.
- **Antibiothérapie** [82, 88]:

Tableau 11: Antibiothérapie des infections intestinales

| Situations cliniques | Traitement | Durée | Commentaires |
|--|---|---|--|
| Diarrhées de type toxinique (cholériforme) | Pas d'antibiotique | _____ | - La réhydratation est indispensable - L'utilisation d'un macrolide a été proposée dans les infections à <i>Campylobacter</i> et <i>Yersinia</i> . |
| Diarrhées invasives (dysentérioriforme) | Ceftriaxone ± Aminocide par voie parentérale | 7 jours et 2 à 3 jours pour l'aminocide | |
| Entérocolite ulcéronécrosante (ECUN) | Céfotaxime ou Ceftriaxone + Aminocide et souvent la vancomycine chez le grand prématuré (en raison de la fréquence de l'isolement de SCoN). | 7 à 10 jours | - Le traitement médical comporte, dès la suspicion diagnostique, l'arrêt de l'alimentation, l'aspiration digestive continue, la mise en alimentation parentérale exclusive en association à l'antibiothérapie. - Le traitement chirurgical est limité aux complications, péritonite par perforation intestinale et sténose intestinale séquellaire. |

SCoN : staphylocoques à coagulase négative

5. Infections ostéo-articulaires [90, 91]:

- Elles sont généralement secondaires à une dissémination hématogène à partir d'une bactériémie primitive, d'une porte d'entrée cutanée ou ombilicale.
- L'atteinte initiale est métaphysaire. Son extension vers l'épiphyse avec destruction des cartilages de conjugaison est fréquente et l'arthrite septique par contiguïté est retrouvée dans la majorité des cas.
- L'atteinte des hanches est celle dont le pronostic est le plus sévère.
- Au plan clinique, l'atteinte osseuse est souvent pauci-symptomatique et la fièvre est absente. Les signes d'appel locaux sont également inconstants : rougeur, hypersensibilité locale. Ils sont parfois au premier plan, sous la forme d'abcès sous-cutanés ou de cellulite.
- Le signe d'appel principal est l'impotence douloureuse entraînant une réduction de la mobilité parfois associée à un empâtement inflammatoire d'importance variable. Cette impotence n'est pas toujours facile à mettre en évidence, en particulier chez le prématuré ; elle se détecte sur une asymétrie des mouvements, plus facilement mise en évidence au niveau des membres inférieurs en soulevant le nouveau-né sous les épaules.
- Les signes échographiques précèdent les signes radiologiques, révélant un épaississement des parties molles et/ou un élargissement de l'espace articulaire. Si le diagnostic est tardif, les images radiologiques montrent un épaississement périosté, une destruction corticale ou des irrégularités épiphysaires.
- Un syndrome inflammatoire avec augmentation de la CRP n'est retrouvé que dans la moitié des cas. L'hémoculture est essentielle, elle met en évidence un

germe dans 70 % des cas. La ponction articulaire sous échographie est indispensable en cas de suspicion d'arthrite.

➤ **Antibiothérapie** [78, 80]:

Tableau 12: Antibiothérapie des infections ostéo-articulaires

| Cibles bactériologiques | Antibiothérapie | Durée | Commentaires |
|--|---|---|---|
| - S. aureus (le plus fréquent) -streptocoque B -les entérobactéries dont les salmonelles -les <i>Proteus</i> | Vancomycine + aminoside par voie parentérale Pour les entérobactéries : Céfotaxime ou Ceftriaxone Puis per os (en fonction de la sensibilité du germe isolé) : - S. aureus méti-S : amoxicilline/acide clavulanique ; - S. aureus méti-R : clindamycine ; - Streptocoque B : amoxicilline ; - Bacilles Gram négatif sensibles : ciprofloxacine per os est utilisable (hors AMM). | Antibiothérapie parentérale jusqu'à disparition du syndrome inflammatoire puis orale, en relais, de 4 à 6 semaines. | <ul style="list-style-type: none"> - Le traitement repose sur l'immobilisation et l'antibiothérapie. - Le traitement est orienté par l'examen cyto bactériologique du liquide articulaire. - Si aucun germe n'est isolé, le traitement empirique initial doit être poursuivi jusqu'à amélioration clinique. - L'absence de réponse à l'antibiothérapie initiale devrait faire suspecter une résistance aux antibiotiques ou la présence d'un abcès. |

6. Otite moyenne aiguë :

- Atteinte infectieuse rare chez le nouveau-né (0.6%) [92].
- Sa sévérité est liée à la nature des germes responsables (staphylocoques, *Haemophilus* et surtout *Pseudomonas* ou entérobactéries) et à la gravité des complications neurologiques éventuelles (abcès du cerveau, méningite) [93].
- Le diagnostic clinique est facilité par l'otoscopie pneumatique.
- La ponction par paracentèse permettrait l'isolement et l'antibiogramme du germe isolé mais elle est rarement réalisée.
 - **Antibiothérapie** [80, 88, 94]:

Tableau 13: Antibiothérapie de l'otite moyenne aiguë

| Cibles bactériologiques | Situations | Traitement | Durée |
|--|--|--|----------|
| -pneumocoques -streptocoques A -staphylocoques - <i>Haemophilus</i> -entérobactéries - <i>Pseudomonas</i> | Nouveau-né âgé de moins de 2 semaines ou avec des signes cliniques d'infection systémique ou hospitalisé | Ampicilline ou Ceftazidime + Aminocide | 10 jours |
| | Nouveau-né de plus de 2 semaines sans signe d'infection systémique et non hospitalisé | Amoxicilline (Le pneumocoque est l'agent infectieux le plus probable). | |

7. Infections oculaires :

- Les conjonctivites sont les plus fréquentes, évoquées devant une rougeur de l'œil, un larmoiement et une sécrétion agglutinant les cils.
- La conjonctivite à gonocoques est devenue exceptionnelle en France depuis l'instillation oculaire systématique à la naissance d'un collyre antibiotique [95].

- Les germes les plus fréquents sont les staphylocoques et les *Haemophilus*. D'autres bactéries peuvent être en cause dont les entérobactéries et les *Pseudomonas*, ce qui justifie un prélèvement chez le nouveau-né hospitalisé. Les sécrétions sont purulentes, parfois hémorragiques si conjonctivites à *C. trachomatis* [78].
- *C. trachomatis* est rare mais à évoquer si les cultures bactériennes sont stériles.

➤ **Antibiothérapie** [88, 96]:

Tableau 14: Antibiothérapie des conjonctivites

| Cibles bactériologiques | Traitement | Durée |
|--|---|-----------------------------------|
| - Staphylocoques - <i>Haemophilus</i> | Tobramycine collyre. | Jusqu'à disparition des symptômes |
| <i>Chlamydia. trachomatis</i> | Une antibiothérapie générale per os par un macrolide est systématique pour prévenir la dissémination pulmonaire : - Azithromycine - Erythromycine ou josamycine | - 3 jours - 14 jours |
| Gonocoque | Ceftriaxone ou céfotaxime | Dose unique |

8. Infections cutanées :

- La majorité des éruptions en période néonatale n'est pas d'origine bactérienne.
- Leurs présentations cliniques sont variées :
 - érythèmes maculeux (syphilis congénitale précoce, cytomégalovirus, rubéole ou toxoplasmose congénitale) ;
 - éruptions bulleuses (staphylocoques avant tout, mais aussi streptocoques, *Pseudomonas*, herpès), vésiculeuses (varicelle, herpès) ;

- éruptions pustuleuses (staphylocoques dorés, *Candida albicans*, varicelle, herpès)

- L'omphalite est une infection ombilicale secondaire à *Staphylococcus aureus* ou à *Proteus*.

➤ **Antibiothérapie [78,81] :**

Tableau 15 : Antibiothérapie des infections cutanées

| Situations cliniques | Antibiothérapie | Durée | Commentaires |
|---|---|---------|--|
| <p>Un érythème maculeux : - streptocoque - staphylocoque</p> <p>Une éruption bulleuse : - staphylocoques - streptocoques A -<i>Pseudomonas</i></p> <p>Les éruptions pustuleuses : - staphylocoques dorés</p> | <p>- Antibiothérapie locale : Pommade antibiotique (Chlortetracycline, Fusidate de sodium).</p> <p>- La plupart des dermatoses infectieuses du nouveau-né justifient en outre une antibiothérapie per os en l'absence de signe systémique : Amoxicilline ± acide clavulanique</p> | 7 jours | <p>- Le traitement des infections cutanées comporte souvent des soins locaux avec une solution antiseptique, associée à un antibiotique ou antifongique.</p> <p>- Un traitement général est justifiable pour prévenir les risques de dissémination systémique.</p> <p>- Une omphalite à <i>Proteus</i> peut se compliquer d'abcès cérébral, sans méningite, secondaire à une bactériémie.</p> <p>- La prévention de l'omphalite à l'aide de chlorhexidine a montré une réduction des infections.</p> |
| <p>L'omphalite : - <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Proteus</i></p> | <p>- Antibiothérapie locale.</p> <p>- Une omphalite à <i>Proteus</i> nécessite une antibiothérapie locale et générale</p> | | |

III. Infections néonatales nosocomiales :

Les infections nosocomiales (IN) sont un véritable enjeu de santé publique responsable de l'accroissement de la morbidité et de la mortalité néonatale. Elles augmentent les dépenses de santé par la prolongation de l'hospitalisation et l'accroissement des mesures thérapeutiques qu'elles engendrent. Les nouveau-nés, et plus particulièrement les prématurés, sont plus exposés aux infections nosocomiales par l'immaturation du système immunitaire et l'agressivité des techniques de prise en charge.

Le caractère nosocomial des infections hospitalières se définit par toute infection mise en évidence à l'hôpital et qui n'était ni présente, ni en incubation à l'admission du patient. Le délai est de 48 heures pour une bactérie [99].

Epidémiologie :

L'incidence des IN néonatales est très variable, selon les pays, les types des unités, les habitudes de prescription et les pathologies des nouveau-nés traités. Le taux d'incidence de l'IN aux États-Unis variait de 6,2 à 33 % et la densité d'incidence pour 1000 jours-patients entre 4,8 et 22 et en Europe, l'incidence variait de 8 % à 11 % [97].

Dans les pays développés, le spectre bactérien des IN en réanimation néonatale est dominé par les cocci Gram positif qui sont isolés dans 60 % des hémocultures réalisées. En Afrique et l'Asie sud, le spectre est dominé par le *staphylocoque aureus*. Les infections à *Klebsiella pneumoniae* occupent une place prépondérante, ont été retrouvées dans la plupart des études émanant des pays émergents et responsables de 55 et 68 % des IN [97].

Selon une étude prospective réalisée à l'unité de réanimation néonatale du CHU Hassan II de Fès en 2018, l'incidence des IN est de 9,7% tout âge gestationnel confondu. Les prématurés représentent toujours la catégorie la plus atteinte en raison de leur immaturité immunitaire, soit 58% des patients. L'écologie bactérienne

est dominée par la *Klebsiella pneumoniae* 78,4% (dont 92% à BLSE), les staphylococcus sont beaucoup moins fréquentes 10.2 % (dont 55.5% à coagulase négative, 22.2% aureus et 22.2% haemolyticus), ainsi que l'Escherichia coli 6.8% (dont 50% à BLSE), 2.27% d'isolement à Acinetobacter et 1.13% chacun de pseudomonas et d'Enterococcus fecalis [98].

1. Facteurs contribuant aux infections nosocomiales chez les nouveau-nés :

1.1 Immaturité de la barrière cutanée et muqueuse :

La barrière mécanique cutanée et muqueuse est extrêmement fragile chez le grand prématuré : sa peau très fine n'est pas totalement mature, le *stratum corneum* n'étant pas complètement formé. Les agressions quotidiennes de la peau (microponction au talon, microtraumatismes cutanés répétés provoqués par les électrodes, les adhésifs...) et des muqueuses (aspirations, intubation...) sont autant de portes d'entrée possibles pour les micro-organismes. Cette perméabilité de la barrière cutanée facilite en outre le passage systémique des antiseptiques et expose le prématuré à des risques toxiques, ce qui réduit la gamme des antiseptiques utilisables et limite leur durée de contact [100,101].

1.2 Immaturité des défenses immunitaires :

Le nouveau-né est caractérisé par une immaturité humorale et cellulaire. Au sang du cordon, les tests de la fonction T sont normaux. En revanche, la production de lymphotoxines, de MIF, d'AMP cyclique et la phagocytose sont déficientes [102]. À la naissance, les IgG sont essentiellement d'origine maternelle, transmises par voie trans-placentaire à partir de la 32e semaine de gestation ; les IgM et les IgA ne traversent pas le placenta. Enfin, le taux de complément est bas, 50 % pour le CH50 chez le nouveau-né à terme. L'absence d'anticorps spécifiques favorise la survenue d'une infection chez un enfant colonisé.

1.3 Translocation digestive :

La translocation bactérienne intestinale est le passage de bactéries viables de la lumière du tube digestif via la *lamina propria* vers les ganglions mésentériques et le sang. Cette translocation représente le mécanisme principal des bactériémies. Elle est favorisée, chez le nouveau-né, par la pullulation bactérienne (définie comme une concentration d'un ou de plusieurs germes supérieure aux normes pour l'âge) induite par l'antibiothérapie et la stase digestive ainsi que par le faible niveau des défenses immunitaires locales et l'absence d'IgA sécrétoire [103].

1.4 Cathéters :

Les infections bactériennes associées à un cathéter veineux central (CVC) sont la conséquence d'une colonisation de la prothèse par un germe issu de la flore cutanée, soit du nouveau-né au niveau du site d'insertion, soit du personnel (mains) lors de la pose ou de l'entretien du cathéter. Un liquide de perfusion contaminé est exceptionnellement en cause.

Les cathéters veineux périphériques exposent aussi au risque d'infection locale et de bactériémie.

1.5 Le faible poids de naissance (< 1500 g), constitue un facteur de risque de l'infection nosocomiale avec un OR = 10,4 ; IC à 95 %. Chez le prématuré de moins de 1500 g, les infections nosocomiales sont responsables d'une surmortalité globale de plus de 50 % et de 45 % des décès entre j15 et j28 [104].

1.6 Les périodes d'hospitalisation prolongées.

1.7 La prématurité surtout extrême (< 28 SA).

1.8 Risque élevés chez les patients exposés à la ventilation mécanique invasive.

1.9 Le sondage gastrique : L'utilisation des sondes gastriques de façon prolongée peut entraîner des lésions de la muqueuse gastrique qui joue un rôle de barrière antimicrobienne.

1.10 Les sondes vésicales : sont d'indication exceptionnelle chez le nouveau-né. Elles exposent aussi au risque d'infection nosocomiale.

2. Signes cliniques et biologiques et évolution :

Le diagnostic clinique des septicémies nosocomiales repose sur une détérioration de l'état clinique antérieur, en particulier au plan circulatoire et respiratoire. Ces troubles sont souvent précédés d'un météorisme abdominal, d'une augmentation du résidu gastrique et/ou d'une augmentation de la glycémie.

Au plan biologique, l'hémogramme peut révéler une leucopénie ($< 5000/mm^3$) ou une hyperleucocytose supérieure à $25\ 000/mm^3$ et/ou une myélémie. Une thrombopénie inférieure à $100\ 000/mm^3$ est, dans ce contexte, évocatrice d'infection bactérienne. Parmi les protéines de l'inflammation, l'élévation de la procalcitonine (PCT) est plus précoce et plus spécifique d'une infection bactérienne que celle de la protéine C-réactive (CRP).

Le diagnostic de certitude repose, idéalement, sur deux hémocultures positives avec le même micro-organisme. En pratique, une seule hémoculture positive accompagnée de signes cliniques et biologiques (syndrome inflammatoire) est généralement retenue pour le diagnostic de bactériémie/septicémie nosocomiale chez le nouveau-né.

La ponction lombaire n'est pas systématique. Elle est réalisée, dans un deuxième temps, si l'hémoculture est positive, en fonction du micro-organisme isolé ; elle est rarement faite dans les sepsis à SCoN dont l'évolution sous traitement est rapidement favorable.

Les localisations secondaires ostéo-articulaires sont évoquées cliniquement devant une impotence douloureuse d'un membre, surtout si elle s'accompagne de signes inflammatoires locaux. Les signes échographiques précèdent les signes radiologiques, révélant un épaissement des parties molles et/ou un élargissement

de l'espace articulaire ; ils imposent une ponction articulaire. Si le diagnostic est tardif, les images radiologiques montrent un épaissement périosté, une destruction corticale et/ou des irrégularités épiphysaires [105]. Le *Staphylocoque aureus* est le germe le plus fréquemment en cause dans ces localisations.

Tableau 16: Arguments cliniques et paracliniques des infections néonatales nosocomiales [99]

| Site de l'infection nosocomiale | Arguments |
|---|---|
| Septicémie avec un germe pathogène | Une hémoculture positive |
| Septicémie avec un germe commensal de la peau | Une hémoculture positive suffit si l'enfant est porteur d'un cathéter veineux central (CVC). Deux hémocultures positives si l'enfant n'a pas de CVC. |
| Pneumopathie nosocomiale | Arguments cliniques et biologiques : association de : - signes respiratoires (aggravation en 48 heures des signes cliniques et/ou gazométriques et/ou des besoins de ventilation mécanique). - et signes inflammatoires (hyperthermie > 38 °C et/ou élévation de la CRP à trois fois la normale et/ou hyperleucocytose). Argument radiologique : présence d'une ou plusieurs opacités parenchymateuses anormales récentes et évolutives. |
| Infection urinaire nosocomiale | Ne sont pris en compte que les enfants sondés ou ayant eu une sonde urinaire dans les sept jours précédents. Le diagnostic d'infection urinaire est retenu sur un examen cyto bactériologique des urines positif de plus de 10 ⁵ colonies et la culture comporte au maximum deux germes. |
| Gastroentérite nosocomiale | Installation d'une diarrhée (selles liquides de plus de 12 heures), absente à l'admission avec ou sans vomissements ou fièvre et après avoir éliminé les causes non infectieuses. |

3. Traitement curatif des infections nosocomiales :

Le choix de l'antibiothérapie initiale repose sur la connaissance de l'épidémiologie bactérienne du service et des facteurs de risque.

Tableau 17 : Antibiothérapie des infections néonatales nosocomiales [78]

| Indications | Antibiothérapie initiale | Après l'isolement du germe |
|---|---|---|
| Suspicion de : - Staphylocoque méti-R, - Entérobactéries, - <i>P. aeruginosa</i> . | Association de la vancomycine, ceftazidime ou céfotaxime et aminoside. La colonisation, le plus souvent digestive, par un germe résistant aux C3G, chez un nouveau-né suspect d'infection, implique de remplacer la céphalosporine par le méropénème, de préférence à l'imipénème qui a un risque neuro-toxique. | - Antibiothérapie en fonction de la sensibilité du germe isolé. - En cas d'isolement d'un SCoN, la vancomycine est poursuivie, sous surveillance des taux sériques et la bêta-lactamine habituellement arrêtée. - En cas d'isolement d'une entérobactérie, la bêta-lactamine est poursuivie seule. - En cas d'infection par entérobactéries productrices de carbapénémase : Colistine à des posologies élevées |
| - <i>Klebsiella pneumoniae</i> | sensibles aux pénèmes, à l'amikacine ou à la colistine. Certaines souches in vitro se sont montrées également sensibles aux quinolones et au Bactrim. | |

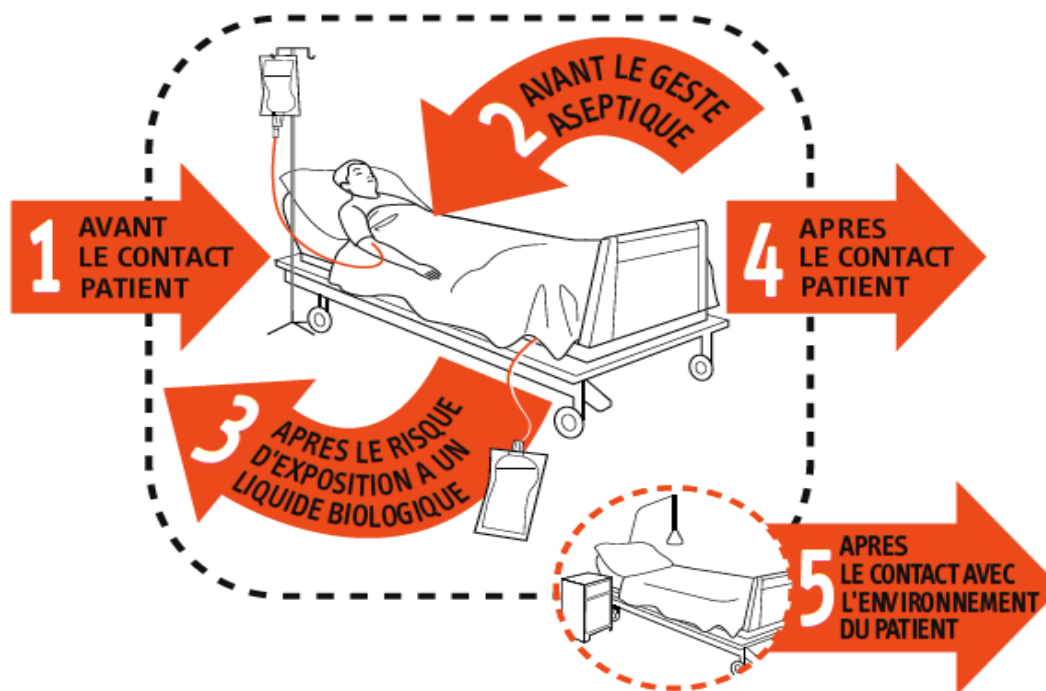
En cas d'infection associée à un CVC, son retrait est nécessaire s'il n'est plus indispensable à la prise en charge nutritionnelle. L'isolement d'un SCoN autorise le maintien du cathéter si l'évolution initiale est rapidement favorable et que le CVC est nécessaire. Inversement, si l'évolution est défavorable ou si le germe responsable est *S. aureus*, *Pseudomonas* ou une entérobactérie, le retrait du cathéter est indispensable car son maintien retarde la stérilisation des hémocultures et accroît le risque de mortalité [78].

4.Prévention :

Pour lutter contre l'IN néonatale, les mesures d'hygiène stricte tout au long de la prise en charge des nouveau-nés doivent être respectées :

- Une friction soigneuse des mains avec un produit hydro-alcoolique, et pendant un temps suffisant avant et après chaque manipulation du nouveau-né, est l'élément majeur de la prévention.
- La limitation des gestes invasives en fréquence et durée. Les manipulations et les soins doivent être regroupés et réduits.
- L'indication de cathétérisme veineux ombilical devra être justifiée et obéir à des règles strictes de pose et de maintenance. Ils seront bien entendu mis en culture après leur retrait.
- Les aspirations pharyngées et trachéales sont réalisées avec des sondes à usage unique et la suppression des flacons de liquide stagnant.
- Les conditions de préparation, de manipulation et de conservation du lait sont essentielles pour éviter les contaminations microbiennes et leur multiplication, qui peuvent être à l'origine d'infections graves. L'allaitement maternel doit être privilégié car il réduit le risque de sepsis.

Les 5 indications à L'HYGIENE DES MAINS



| | |
|--|--|
| <p>1 AVANT LE CONTACT PATIENT</p> | <p>QUAND ? Le professionnel pratique l'hygiène des mains lorsqu'il s'approche du patient pour le toucher EXEMPLES : serrer la main, aider un patient à la mobilisation, examen clinique</p> |
| <p>2 AVANT LE GESTE ASEPTIQUE</p> | <p>QUAND ? Le professionnel pratique l'hygiène des mains immédiatement avant d'exécuter un geste aseptique EXEMPLES : soins bucco-dentaires, aspiration de sécrétions, réfection de pansement, insertion de cathéter, préparation de nourriture, de médicaments</p> |
| <p>3 APRES LE RISQUE D'EXPOSITION A UN LIQUIDE BIOLOGIQUE</p> | <p>QUAND ? Le professionnel pratique l'hygiène des mains immédiatement après avoir été exposé potentiellement ou effectivement à un liquide biologique EXEMPLES : soins bucco-dentaires, aspiration de sécrétions, prélèvement et manipulation de sang, évacuation d'excrétions, manipulation des déchets</p> |
| <p>4 APRES LE CONTACT PATIENT</p> | <p>QUAND ? Le professionnel pratique l'hygiène des mains lorsqu'il quitte le patient après l'avoir touché EXEMPLES : serrer la main, aider un patient à la mobilisation, examen clinique</p> |
| <p>5 APRES LE CONTACT AVEC L'ENVIRONNEMENT DU PATIENT</p> | <p>QUAND ? Le professionnel pratique l'hygiène des mains lorsqu'il quitte l'environnement du patient après avoir touché des surfaces et objets - même sans avoir touché le patient EXEMPLES : changer des draps de lit, ajuster la vitesse d'une perfusion</p> |

Figure 6 : Indications à l'hygiène des mains [OMS]:

La friction hydro-alcoolique

Comment ?

**UTILISER LA FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE POUR L'HYGIENE DES MAINS !
LAVER LES MAINS AU SAVON ET A L'EAU LORSQU'ELLES SONT VISIBLEMENT SOUILLEES**



Durée de la procédure : 20-30 secondes.

| | | |
|---|--|--|
| <p>1a</p> | <p>1b</p> | <p>2</p> |
| <p>Remplir la paume d'une main avec le produit hydro-alcoolique, recouvrir toutes les surfaces des mains et frictionner :</p> | | |
| <p>3</p> | <p>4</p> | <p>5</p> |
| <p>le dos de la main gauche avec un mouvement d'avant en arrière exercé par la paume droite, et vice et versa,</p> | <p>les espaces interdigitaux paume contre paume, doigts entrelacés, en exerçant un mouvement d'avant en arrière,</p> | <p>les dos des doigts en les tenant dans la paume des mains opposées avec un mouvement d'aller-retour latéral,</p> |
| <p>6</p> | <p>7</p> | <p>8</p> |
| <p>le pouce de la main gauche par rotation dans la paume refermée de la main droite, et vice et versa,</p> | <p>la pulpe des doigts de la main droite par rotation contre la paume de la main gauche, et vice et versa.</p> | <p>Une fois sèches, les mains sont prêtes pour le soin.</p> |

Figure 7 : Technique de la friction hydro-alcoolique [OMS]:

Le lavage des mains - Comment ?

**LAVER LES MAINS AU SAVON ET A L'EAU LORSQU'ELLES SONT VISIBLEMENT SOUILLEES
SINON, UTILISER LA FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE POUR L'HYGIENE DES MAINS !**



Durée de la procédure : **40-60 secondes**



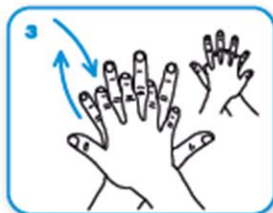
0
Mouiller les mains
abondamment



1
Appliquer suffisamment de savon
pour recouvrir toutes les surfaces
des mains et frictionner :



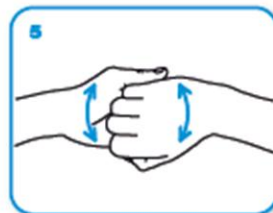
2
Paume contre paume par
mouvement de rotation,



3
le dos de la main gauche avec un
mouvement d'avant en arrière exercé
par la paume droite, et vice et versa,



4
les espaces interdigitaux paume
contre paume, doigts entrelacés,
en exerçant un mouvement
d'avant en arrière,



5
les dos des doigts en les tenant
dans la paume des mains
opposées avec un mouvement
d'aller-retour latéral,



6
le pouce de la main gauche
par rotation dans la paume
refermée de la main droite,
et vice et versa,



7
la pulpe des doigts de la main droite
par rotation contre la paume de
la main gauche, et vice et versa.



8
Rincer les mains
à l'eau,



9
sécher soigneusement les mains
avec une serviette à usage unique,



10
fermer le robinet à
l'aide de la serviette.



11
Les mains sont prêtes
pour le soin.

Figure 8 : Technique du lavage des mains [OMS]:

IV. Infections bactériennes néonatales spécifiques :

1. Le *Chlamydia trachomatis* (CT) et les mycoplasmes :

Sont des micro-organismes fréquemment isolés au niveau de l'appareil génital. Ces bactéries, qui ont en commun d'être des germes à développement intracellulaire (germes atypiques), sont souvent comparées, voire confondues. La transmission materno-foetale périnatale peut occasionner des infections graves.

1.1 Infection a *Chlamydia trachomatis* (CT):

a. Clinique :

Le CT peut infecter le nouveau-né au moment de la naissance, quelque soit le mode d'accouchement, mais les signes cliniques n'apparaissent que plusieurs jours ou semaines après l'accouchement. Le nouveau-né peut présenter :

- **Une conjonctivite:** uni ou bilatérale, apparaissant le plus souvent entre 5 à 14 jours après la naissance [106], avec un risque d'apparition d'une kératite ou d'une cicatrice conjonctivale, les signes initiaux comportent un écoulement muqueux, une hyperhémie conjonctivale, puis les sécrétions deviennent purulentes avec apparition d'un œdème palpébral L'examen cytologique du pus montre des polynucléaires mais aussi des cellules mononucléées.
- **Une pneumopathie,** avec évolution possible vers la dysplasie broncho-pulmonaire.

b. Diagnostic :

Le diagnostic, évoqué sur l'identification d'une infection maternelle génitale ou urétrale à *Chlamydia trachomatis*, est confirmé par les examens bactériologiques pratiqués sur les frottis conjonctivaux (conjonctivite) ou sur les prélèvements trachéaux (pneumopathie).

De nouvelles techniques, immunoenzymatiques ou utilisant les anticorps monoclonaux spécifiques, permettent une identification rapide. La mise en évidence des anticorps IgM spécifiques et/ou une augmentation des IgG est peu utilisée.

1.2. Infection à mycoplasmes : (*Ureaplasma urealyticum* ou *Mycoplasma hominis*).

Les mycoplasmes sont fréquemment isolés au niveau génital, en particulier chez la femme (*Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum*) et font partie de la flore génitale commensale.

La transmission materno-foetale se fait par voie ascendante, par voie transplacentaire ou par voie périnatale pendant l'accouchement. L'infection in utero peut provoquer une chorioamniotite et une pneumopathie congénitale. Le taux de transmission est inversement proportionnel à l'âge gestationnel.

Le délai d'apparition des signes cliniques se situe entre 5 jours et plusieurs semaines de vie [68].

Le nouveau-né, surtout prématuré peut présenter :

- Une pneumopathie sévère mais non spécifique. Une hyperleucocytose importante à polynucléaires neutrophiles est évocatrice.
- Une infection focale: une méningite ou méningoencéphalite, adénite, abcès du scalp, abcès du cerveau.
- Une dysplasie broncho-pulmonaire.

Le **diagnostic** est fait par culture sur milieu spécial ou par biologie moléculaire.

1.3. Traitement curatif :

Tableau 18 : Antibiothérapie des infections à *Chlamydia trachomatis* et aux mycoplasmes [88, 106]

| Cibles bactériologiques | Antibiothérapie | Durée | Commentaires |
|-----------------------------------|--|----------|---|
| Chlamydia trachomatis (CT) | Un macrolide type l'érythromycine : - par voie orale 12,5 mg/kg par dose 4 fois par jour. - ou intraveineuse 5 à 10 mg/kg par dose intraveineuse sur 60 minutes 4 fois par jour, si la voie orale n'est pas possible. Ou josamycine à la dose de 40 à 50 mg/kg/j par voie orale Les formes sévères : La ciprofloxacine en intraveineux dans les premiers jours du traitement, en particulier chez le nouveau-né ventilé non alimenté. | 14 jours | - Le diagnostic d'infection à <i>Chlamydia</i> implique de traiter l'infection génitale chez la mère et le partenaire et de leur prescrire un bilan de MST (VIH, syphilis, hépatite B). |
| Mycoplasmes | En l'absence de méningite : Macrolide par voie orale : la josamycine plus efficace in vitro que l'érythromycine, selon les mêmes modalités que pour le CT. En cas de méningite : l'association chloramphenicol et ciprofloxacine est utilisable [107]. | 14 jours | |

2. Autres infections :

2.1 Tuberculose congénitale:

La contamination par le bacille tuberculeux humain (*Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis*) durant la vie intra-utérine se fait, soit par voie hématogène, soit par voie amniotique par ingestion et/ou inhalation de liquide amniotique contaminé [108]. Elle s'oppose à la contamination postnatale par voie aérienne (contage le plus souvent maternel). Après un intervalle libre de quelques jours à 2 semaines sont observés des signes généraux (décalage thermique, mauvaise prise des biberons) et respiratoires (polypnée, toux) résistant aux antibiotiques non spécifiques. L'examen retrouve une hépatomégalie, des adénopathies, une atteinte neurologique. Des images de miliaire ou de bronchopneumonie peuvent être observées. La recherche d'une atteinte méningée est systématique.

Le diagnostic est évoqué sur la notion de tuberculose maternelle, ce qui implique la recherche du bacille de Koch (BK) dans le liquide amniotique en anténatal et au niveau du placenta. Mais la tuberculose du nouveau-né peut révéler une tuberculose méconnue de la mère. La démarche diagnostique initiale est la réalisation d'une radiographie pulmonaire maternelle ; elle est éventuellement confirmée par la culture d'une biopsie de l'endomètre. Les réactions cutanées à la tuberculine sont en règle négatives chez le nouveau-né. Le BK est recherché dans le liquide gastrique, les sécrétions trachéales, le LCR et les urines par culture et par PCR dont la sensibilité est de 90 % [109].

2.2 Syphilis congénitale :

La recrudescence des maladies sexuellement transmissibles, la vérification sérologique unique en début de grossesse et la mauvaise compliance médicamenteuse maternelle expliquent la persistance de l'infection syphilitique néonatale.

La syphilis non traitée au début de la grossesse entraîne dans 40 % des cas un avortement, dans 40 % des cas la naissance d'un enfant ayant une syphilis congénitale et dans 20 % des cas un nouveau-né normal [110]. La contamination peut être la conséquence d'une atteinte transplacentaire hématogène ou par le liquide amniotique, ou d'une contamination par les sécrétions cervicovaginales infectées.

En l'absence de traitement, les enfants présentent une infection « précoce » avant 2 ans, ou une infection tardive, au-delà. Les signes évocateurs sont une rhinite érosive, un pemphigus bulleux palmoplantaire, une éruption cutanée persistante (siège), des adénopathies, une hépatomégalie, un ictère, une pneumopathie, un syndrome néphrotique, une atteinte osseuse (périostite, ostéochondrite).

Tests diagnostiques : En pratique, chez un nouveau-né suspect :

- un VDRL sanguin négatif infirme le diagnostic de syphilis néonatale, mais ne peut éliminer une forme à son début : surveillance clinique et sérologique en fonction du contexte clinique et sérologique ;

- un VDRL positif confirme le diagnostic.

- L'identification d'IgM spécifiques (FTA-abs test) confirme le diagnostic. En leur absence, la réduction des taux de VDRL et l'absence d'IgM permettent de conclure à l'identification d'anticorps passivement transmis par la mère ; leur augmentation affirme au contraire le diagnostic de syphilis néonatale [111,112].

2.3 Coqueluche [78] :

En période néonatale, elle est secondaire à une contamination massive, le plus souvent d'origine parentale et le développement de l'infection est facilité par l'absence d'anticorps maternels. La contamination postnatale du nouveau-né en néonatalogie est possible. Elle associe des quintes et/ou une

toux quinteuse et une cyanose dans plus de 85 % des cas ; une dyspnée inspiratoire, un «chant du coq», des vomissements et des apnées dans plus de 40 % des cas. L'âge lors de l'hospitalisation est de 19 jours en moyenne. La radiographie pulmonaire n'est pas spécifique ; une hyper-lymphocytose de plus de 10 000/mm³ est très évocatrice et est retrouvée dans 65 % à 80 % des cas.

Le diagnostic est confirmé par l'isolement de *Bordetella pertussis* dans les aspirations pharyngées, par culture mais surtout par PCR ; la sérologie n'a pas d'intérêt diagnostique. Deux formes graves sont possibles, la pneumocoqueluche alvéolaire responsable d'une hypoxémie grave malgré la ventilation artificielle et les formes hyperleucocytaires avec un taux de globules blancs (GB) supérieur à 100 000/mm³ responsables d'accidents vasculaires, en particulier cérébraux.

2.4 Traitement curatif :

Tableau 19 : traitement de certaines infections spécifiques

| Infections | Antibiothérapie | Durée | Commentaires |
|--|--|--|---|
| Tuberculose congénitale [80] | Quatre antituberculeux par voie orale: Isoniazide (INH) : 10 à 15 mg/kg/24 h, Rifampicine (RMP) : 10 à 20 mg/kg/24 h, Ethambutol (EMB) : 15 à 25 mg/kg/24 h Pyrazinamide (PZA) : 25 à 40 mg/kg/24h puis association INH-RMP. | Tuberculose pulmonaire : Les quatre antituberculeux pendant 2 mois, suivis d'un traitement de 4 à 6 mois par INH-RMP. Tuberculose extra-pulmonaire : traitement plus long, d'une durée totale de 12 mois. En effet, des experts recommandent une durée totale de 9 à 12 mois, quel que soit le site d'infection, en raison de l'immaturation des défenses immunitaires des nouveau-nés et des nourrissons. | <ul style="list-style-type: none"> - Une radiographie pulmonaire doit être réalisée 1 à 2 mois après le début du traitement pour évaluer l'étendue de la maladie - L'association INH-RMP impose de surveiller les transaminases sériques. - La toxicité oculaire de l'éthambutol conduit à son interruption habituelle au bout de 2 mois. - Les mesures préventives reposent sur le dépistage de la tuberculose maternelle dans les groupes à risque et sur son traitement. |
| Syphilis congénitale [82] | La pénicilline G à la posologie de 50 000 unités /kg/dose par voie IV sur 15 minutes : ≤ 7 jours de vie : toutes les 12 h >7 jours: toutes les 8h | Pendant 10 jours. | |
| Coqueluche [113] | Azithromycine 10 mg/kg/24h par voie orale. | pendant 5 jours. | Chez les nouveau-nés l'utilisation de l'érythromycine est associée au risque de survenue d'une sténose hypertrophique du pylore. |

CHAPITRE IV :

GUIDE D'ANTIBIOTIQUES UTILISES CHEZ LE NOUVEAU-NE

Ce chapitre présente des informations sur la prescription des antibiotiques les plus utilisés chez le nouveau-né et leur administration sous forme de tableaux en se basant sur les ouvrages suivants :

- Neonatal Formulary: Drug Use in Pregnancy and the First Year of Life, 7th edition, 2014.
- Le dictionnaire vidal 2018.
- Micromedex NeoFax Essentials 2014.
- Pediatric and neonatal dosage handbook, 21th ed, 2014.

Voies d'administration des antibiotiques chez le nouveau-né : [8, 9]

La voie intraveineuse : Est la seule voie recommandée chez le nouveau-né. Elle permet d'obtenir rapidement des concentrations plasmatiques élevées et une biodisponibilité complète. Mais, elle soulève des difficultés d'abord (en raison de petit calibre des veines) et elle expose aux erreurs de dilution.

La voie intramusculaire : Est déconseillée chez le nouveau-né. La résorption des antibiotiques administrés par cette voie est irrégulière, trop dépendante du débit sanguin musculaire et donc de l'hémodynamique. En outre, cette administration est douloureuse. Elle n'est acceptable qu'en cas d'impossibilité temporaire de la voie intraveineuse.

La voie orale : Est très mal documentée chez le nouveau-né. Ce type d'administration ne doit pas être recommandé dans une unité de soins intensifs, ni chez le prématuré, ni chez le nouveau-né en situation clinique instable en raison d'une biodisponibilité très aléatoire de l'antibiotique. Des études ont montré toutefois, pour l'amoxicilline, qu'il était possible d'obtenir chez le nouveau-né à terme, en situation hémodynamique stable, des concentrations plasmatiques suffisantes.

La voie percutanée : la résorption par cette voie est accrue chez le nouveau-né (augmentation du rapport surface cutanée sur poids et de l'hydratation de la couche cornée). Elle est utilisable dans certaines infections cutanées.

Tableau 20 : Ampicilline

| Ampicilline | | | | |
|---|--|---|---|--|
| Indications | Posologie et durée | Administration | Effets indésirables | Commentaires |
| Infections à : - Streptocoques du groupe B - Listeria Monocytogènes - Entérocoques - Pneumocoque - Les espèces sensibles d'E. Coli - Haemophilus - Shigella - les espèces de proteus ne produisant pas la pénicillinase. | 50 mg/kg/dose en IV ou IM (si voie IV inaccessible). Si méningite : 100 mg/kg/dose <u>Intervalle :</u> ≤ 7 jours de vie : 12h 1 à 3 semaines : 8h ≥ 4 semaines : 6h <u>Durée :</u> Septicémie : 7 à 14 jours Méningite : 2 à 3 semaines L'ostéite : 4 semaines | <u>Voie IV :</u> 1g à reconstituer avec 10 ml de solvant pour obtenir une solution de 100 mg/ml et doit être administrée lentement avec un débit maximal de 100mg/min. <u>Voie IM :</u> - Ne doit être utilisée qu'à court terme jusqu'à ce que l'accès IV soit établi. - Mélanger à une concentration finale de 250 mg/ml. | - De très fortes doses peuvent provoquer des crises convulsives. - Prolongation du temps de saignement. - Les réactions d'hypersensibilité (éruption maculopapulaire, éruption cutanée urticarienne ou fièvre) sont rares chez les nouveau-nés. | - Séparer des aminosides en nettoyant les lignes, car les pénicillines inactivent les aminosides. - L'intervalle posologique doit être augmenté chez les nouveau-nés atteints d'insuffisance rénale sévère. |

Tableau 21 : Amoxicilline

| Amoxicilline | | | | |
|--|---|---|--|---|
| Indications | Posologie et durée | Administration | Effets indésirables | Commentaires |
| <p>Infections à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Streptocoques du groupe B - Listeria Monocytogènes - Entérocoques - Pneumocoque - Les espèces sensibles d'E. Coli - Haemophilus - Shigella - Salmonella - les espèces de proteus ne produisant pas la pénicillinase. | <p>50mg /kg/dose</p> <p>Si otite moyenne : 25mg/kg/dose</p> <p>Si méningite : 100mg/kg/dose en IV ou IM (Si voie IV inaccessible).</p> <p>Intervalle :</p> <p>≤ 7 jours de vie: 12h</p> <p>1 à 3 semaines : 8h</p> <p>≥ 4 semaines : 6h</p> <p>Durée :</p> <p>Otite moyenne : 5-7 jours</p> <p>Septicémie : 7 à 14 jours</p> <p>Méningite : 2 à 3 semaines</p> <p>L'ostéite : 4 semaines</p> <p>Pneumonie sévère : 5-7 jours.</p> | <p>Voie IV : 1g à reconstituer avec 10 ml de solvant pour obtenir une solution de 100mg/ml et doit être administrée lentement avec un débit maximal de 100mg/min.</p> <p>Voie IM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ne doit être utilisée qu'à court terme jusqu'à ce que l'accès IV soit établi. - Mélanger à une concentration finale de 250 mg/ml. | <ul style="list-style-type: none"> - Réaction d'hypersensibilité - Une intoxication à de très fortes doses peut entraîner des convulsions, et une atteinte rénale. | <ul style="list-style-type: none"> - La voie orale peut être parfois utilisée pour compléter le traitement même si l'absorption est limitée. - Séparer des aminosides en nettoyant les lignes, car les pénicillines inactivent les aminosides. - L'intervalle posologique doit être augmenté chez les nouveau-nés atteints d'insuffisance rénale sévère. |

Tableau 22 : Pénicilline G

| Pénicilline G | | | | |
|--|---|---|---|---|
| Indications | Posologie et durée | Administration | Effets indésirables | Commentaires |
| Infections à : - Pneumocoque - Méningocoque - Syphilis - Gonocoque - Streptocoque - Il est également très approprié pour l'infection à <i>Listeria</i> , bien que l'ampicilline et l'amoxicilline soient meilleures. | 50 000 UI/kg/dose lentement en IV ou IM (si voie IV inaccessible). Si signes de méningite (en particulier la méningite à SGB) : 100 000 UI/kg/dose En cas d'infection par les streptocoques du groupe B ou la listeria : administrer de la gentamicine en synergie pendant 48 heures. <u>Intervalle:</u> ≤ 7 jours de vie : 12h 1 à 3 semaines : 8h ≥4 semaines: 6h <u>Durée</u> En cas de Pneumonie, septicémies avérées ou syphilis congénitale : 7 à 10 jours En cas de méningite : 3 semaines. En cas d'ostéite : 4 semaines. | Flacon: 1 000 000 UI A diluer dans 10 ml de solvant, soit : 1 ml = 100 000 UI | - Des réactions d'hypersensibilité graves. - La réaction de Jarisch-Hersheimer (fièvre, frissons, myalgie, mal de tête, tachycardie, hyperventilation, hypotension légère) peut survenir après le début du traitement chez les patients atteints de syphilis. - Une fibrose et une atrophie du quadriceps fémoral en cas d'administration IM répétée. | - Séparer des aminosides en nettoyant les lignes, car les pénicillines inactivent les aminosides. |

Tableau 23 : Flucloxacilline

| Flucloxacilline | | | |
|--|---|--|--|
| Indications | Posologie | Administration | Effets indésirables |
| les infections à staphylocoques résistants à la pénicillinase. | 25 à 50 mg/kg/dose en IV ou IM (si voie IV inaccessible). Ostéomyélite à staphylocoques, méningite ou abcès cérébral : 100 mg/kg/dose. <u>Intervalle :</u> ≤ 7 jours de vie : 12h 1 à 3 semaines : 8h ≥4 semaines: 6h <u>Durée :</u> Septicémie avérée : 2 semaines Infections du système nerveux central : au moins 3 semaines Ostéite ou pneumonie à staphylocoques avérée : 4 semaines | 250 mg Dans 10 ml de sérum physiologique ou glucosé 5%, soit 1 ml = 25 mg Administrer en injection IV sur 3 à 4 minutes. | - Troubles gastro-intestinaux mineurs - Néphrite interstitielle réversible à l'arrêt du traitement - Réaction d'hypersensibilité - Hépatite et ictère cholestatique - Neutropénie, thrombocytopénie, éosinophilie, anémie hémolytique. |

Tableau 24 : Oxacilline

| Oxacilline | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|--|-------------|-------------------|----------------|------|--------|----|------|---|---------|--------|----|-----|---|---------|-------|----|----|---|
| Indications | Posologie | Administration | Effets indésirables | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Traitement des infections causées par des staphylocoques producteurs de pénicillinase. | 25 mg /kg/dose IV | Voie IV: 1 g dans 5 ml de solvant, soit 1 ml = 200 mg Diluer 1 ml dans 7 ml de sérum physiologique ou de glucosé 5% Soit 1 ml = 25 mg Administrer en IV sur au moins 10 minutes. En cas de perfusion intermittente, perfuser pendant 15 à 60 min. Ne pas mélanger à d'autres produits. | - Néphrite interstitielle associée à une hématurie, une albuminurie. - Dépression de la moelle osseuse. - ASAT et ALAT élevés. - Hypersensibilité sous la forme d'une éruption cutanée. | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Méningite: 50 mg /kg /dose IV Intervalle : <table border="1"> <thead> <tr> <th>APC* (sem.)</th> <th>Postnatal (jours)</th> <th>Intervalle (h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">≤ 29</td> <td>0 à 28</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>> 28</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">30 à 36</td> <td>0 à 14</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>>14</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">37 à 44</td> <td>0 à 7</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>>7</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>≥ 45</td> <td>Tout</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>*APC : âge post-conceptionnel = âge gestationnel + âge post-natal</p> | | | APC* (sem.) | Postnatal (jours) | Intervalle (h) | ≤ 29 | 0 à 28 | 12 | > 28 | 8 | 30 à 36 | 0 à 14 | 12 | >14 | 8 | 37 à 44 | 0 à 7 | 12 | >7 | 8 |
| APC* (sem.) | Postnatal (jours) | Intervalle (h) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 29 | 0 à 28 | 12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | > 28 | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 à 36 | 0 à 14 | 12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | >14 | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 37 à 44 | 0 à 7 | 12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | >7 | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 45 | Tout | 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Tableau 25 : Amoxicilline/acide clavulanique

| Amoxicilline / acide clavulanique | | | |
|--|-----------------------------|---|--|
| Indications | Posologie | Administration | Effets indésirables |
| - Infections des voies respiratoires et de l'oreille moyenne (otite moyenne aiguë). - L'association d'amoxicilline et d'acide clavulanique étend l'activité aux organismes produisant des β-lactamases. | 25 mg/5 mg par kg/12h en IV | - Poudre pour préparation injectable ou perfusion IV à 1 g/200 mg + ampoule de solvant de 20 ml, soit 1 ml = 50 mg/10 mg. - Administrer par injection IV sur 3 à 4 minutes. - Alternativement, il peut être perfusé pendant 30 minutes. | - Diarrhées - vomissements - Candidose cutanéomuqueuse - Hypersensibilité - Élévations des taux d'ASAT et/ou d'ALAT. |

Tableau 26 : Céfotaxime

| Céfotaxime | | | | |
|---|--|--|--|--|
| Indications | Posologie | Administration | Effets indésirables | Commentaire |
| <p>- Largement réservée à une utilisation empirique dans le traitement de la méningite et de la septicémie dues à bactéries gram + et -, en particulier <i>E.coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Haemophilus</i>, mais inefficace contre : <i>Pseudomonas</i>, entérocoque, <i>Listeria</i>, <i>Acinetobacter</i>.</p> | <p>50 mg/kg/dose lentement par voie IV ou IM (si voie IV inaccessible).</p> <p>Intervalle :</p> <p>≤ 7 jours de vie : 12h 1 à 3 semaines : 8h ≥4 semaines: 6h.</p> <p>Une infection oculaire à gonocoque néonatale : Une seule dose de 100 mg/kg peut être utilisée (au lieu de la Ceftriaxone).</p> | <p>250 mg dans 5ml de solvant soit 1 ml = 50 mg. Peut être dilué par sérum physiologique ou glucosé 5 %.</p> <p>Voie IV : Peut être administré par : - injection IV lente, avec une concentration de 50 mg/ml sur 3 à 5 min. - ou perfusion IV intermittente, avec une concentration de 10 à 40 mg/ml et perfuser pendant 10 à 30 minutes.</p> <p>Voie IM Ne doit être utilisée qu'à court terme jusqu'à ce que l'accès IV soit établi.</p> | <p>Les effets secondaires sont rares, comprennent:</p> <ul style="list-style-type: none"> - les éruptions cutanées, - la phlébite, - la diarrhée, - la leucopénie, - la granulocytopénie et l'éosinophilie. | <p>- L'intervalle posologique doit être augmenté chez les nouveau-nés atteints d'insuffisance rénale sévère.</p> |

Tableau 27 : Ceftriaxone

| Ceftriaxone | | | | |
|---|---|---|--|--|
| Indications | Posologie et Durée | Administration | Effets indésirables | Commentaires |
| -Traitement alternatif au céfotaxime de la méningite néonatale et des autres infections causées par des germes Gram + et Gram - sensibles (E. coli, Klebsiella, H. influenzae). - <u>Inefficace</u> contre : <i>Pseudomonas</i> , entérocoque, <i>Listeria</i> . | 50 mg/kg/jour en IV ou IM (si voie IV inaccessible). La méningite : Si APN > 14 jours: 80 à 100 mg/kg/j. Infection oculaire à gonocoque néonatale: 25 à 50 mg / kg (maximum 125 mg) IV ou IM en dose unique. (Envisagez de donner également de l'azithromycine ou de l'érythromycine par voie orale s'il existe un risque de coinfection par chlamydia). Durée : Pendant 7 jours. Et 10 à 14 jours en cas de méningite documentée. | Flacon à 250 mg dans 5 ml de solvant, soit 1 ml = 50 mg. Ne pas mélanger à d'autres produits. Administration de préférence en IV. La voie IM ne doit être utilisée qu'à court terme jusqu'à ce que l'accès IV soit établi. | - Éosinophilie, thrombocytose, leucopénie. - Augmentation du temps de saignement. - La diarrhée. - Augmentation du taux sérique de la bilirubine libre. - Augmentation de l'urée et de la créatinine sériques. - Augmentation de l'ASAT et l'ALAT. - Démangeaison de la peau. - Précipitations transitoires de la vésicule biliaire parfois associées à des coliques de la douleur abdominale, des nausées et des vomissements. | - Non recommandé chez les nouveau-nés atteints d'hyperbilirubinémie (Déplace la bilirubine des sites de liaison à l'albumine, entraînant des concentrations sériques de bilirubine libre plus élevées). - L'administration concomitante de solutions ou de produits contenant de la ceftriaxone et du calcium chez le nouveau-né est contre indiquée. |

APN : âge post-natal.

Tableau 28 : Cefotazidime

| Cefotazidime | | | | |
|---|--|---|--|---|
| Indications | Posologie | Administration | Effets indésirables | Commentaires |
| Traitement de la méningite et des infections néonatales causées par : - bactéries gram négatif sensibles (E.coli, Haemophilus, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas aeruginosa). - Streptocoque | 25 mg/kg/dose en IV ou IM (si voie IV inaccessible). Si méningite : 50 mg /kg/dose Intervalle : ≤ 7 jours de vie: 12h >7 jours: 8h | 500mg dans 2 ml de solvant soit 1 ml = 250 mg Diluer par sérum physiologique ou glucosé 5 %. Administrer par : Voie IV Administration discontinuée. Voie IM : ne doit être utilisée qu'à court terme jusqu'à ce que l'accès IV soit établi. | Peu fréquents, et comprennent notamment : - éruption cutanée - diarrhée - élévation du nombre de transaminases hépatiques - éosinophilie | - La cefotazidime ne doit pas être mise dans la même seringue, ni être administrée simultanément, avec la vancomycine, l'aminoside ou les bicarbonates. - L'intervalle posologique doit être augmenté chez les nouveau-nés atteints d'insuffisance rénale. |

Tableau 29 : Gentamicine

| Gentamicine | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------------|--|--|--------------|-----|----|---------|-----|----|------|-----|----|--|--|--|
| Indication | Posologie et administration | | | Effets indésirables | Commentaires | | | | | | | | | | | |
| - Efficace sur : E.coli, staphylocoque meti-S, listeria, klebsiella. - Non actif sur streptocoque, sauf en association avec bêta-lactamines. - A utiliser dans les infections materno- fœtales, en association avec un bêta- lactamine (effet synergique). | <table border="1"> <thead> <tr> <th>APC (sem.)</th> <th>Dose (mg/kg)</th> <th>Intervalle (h)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 32</td> <td>4-5</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>32 à 36</td> <td>4-5</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>≥ 37</td> <td>4-5</td> <td>24</td> </tr> </tbody> </table> | APC (sem.) | Dose (mg/kg) | Intervalle (h) | < 32 | 4-5 | 48 | 32 à 36 | 4-5 | 36 | ≥ 37 | 4-5 | 24 | | | |
| | APC (sem.) | Dose (mg/kg) | Intervalle (h) | | | | | | | | | | | | | |
| | < 32 | 4-5 | 48 | | | | | | | | | | | | | |
| | 32 à 36 | 4-5 | 36 | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 37 | 4-5 | 24 | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>APC : âge post-conceptionnel = âge gestationnel + âge post-natal</p> <p>Administration :</p> <p>- Ampoule de 1 ml = 10 mg Diluer 1 ml dans 9 ml de sérum physiologique ou glucose 5%. Soit 1 ml = 1 mg.</p> <p>- Administrer en perfusion IV par une pompe à seringue sur 30 min.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | - Un dysfonctionnement tubulaire rénal transitoire et réversible peut survenir, entraînant une augmentation des pertes urinaires de sodium, de calcium et de magnésium. - Une ototoxicité vestibulaire et auditive peut survenir. | - La fonction rénale et l'élimination du médicament sont fortement corrélées à l'âge post-conceptionnel (APC). - Séparer des pénicillines, car la gentamicine est inactivée par les pénicillines. - Vérifier la concentration sérique résiduelle juste avant la quatrième dose et augmenter l'intervalle entre les doses si le taux est supérieur à 2 µg/ml. | | | | | | | | | | | | |

Tableau 30 : Amikacine

| Amikacine | | | | | |
|--|--|---------------------|-----------------------|--|---|
| Indications | Posologie et administration | | | Effets indésirables | Commentaires |
| Limité au traitement des infections causées par des bacilles à Gram négatif résistants aux autres aminosides. Habituellement utilisé en association avec un β -lactamine (effet synergique). | APC (sem.) | Dose (mg/kg) | Intervalle (h) | - Néphrotoxicité : Dysfonctionnement tubulaire rénal transitoire et réversible peut survenir, entraînant une augmentation des pertes urinaires de sodium, de calcium et de magnésium. - Une ototoxicité vestibulaire et auditive peut survenir. - L'ajout d'autres médicaments néphrotoxiques et / ou ototoxiques (par exemple, le furosémide, la vancomycine) peut augmenter ces effets indésirables. - Utilisation accrue: blocage neuromusculaire accru (faiblesse neuromusculaire et insuffisance respiratoire) | - La fonction rénale et l'élimination du médicament sont fortement corrélées à l'âge post-conceptionnel. - Vérifier la concentration sérique résiduelle juste avant la quatrième dose et augmenter l'intervalle entre les doses si le taux est supérieur à 5 $\mu\text{g/ml}$ - Ne pas mélanger l'amikacine avec un autre médicament. |
| | ≤ 27 | 15 | 48 | | |
| | 38 à 33 | 15 | 36 | | |
| | ≥ 34 | 15 | 24 | | |
| | APC : âge post-conceptionnel = âge gestationnel + âge post-natal Administration : Diluer à une concentration finale de 2,5 à 5 mg/ml et administrer par perfusion IV à l'aide d'une pompe à seringue pendant 30 à 60 minutes. L'injection IM est associée à une absorption variable. | | | | |

Tableau 31 : Tobramycine

| Tobramycine | | | |
|--|--|---|--|
| Indications | Posologie | Administration | Effets indésirables |
| Une alternative à la gentamicine dans la gestion des infections bactériennes à Gram négatif. | <p><u>Schéma posologique à intervalle prolongé :</u> Administrer 5 mg/kg par injection IV lente sur 3 à 5 minutes ou par perfusion IV. Avec un intervalle en fonction de l'âge post-conceptionnel (APC : âge gestationnel + âge post-natal) :</p> <p>< 32 semaines: 36h ≥ 32 semaines: 24h</p> <p><u>Schéma posologique quotidien multiple :</u> Administrer 2 mg/kg par voie IV sur 3 à 5 minutes ou par perfusion IV avec un intervalle :</p> <p>≤ 7 jours de vie : 12 h >7 jours : 8 h</p> | <p>Solution 25 mg dans 2.5 ml Soit 1 ml = 10 mg Diluer 1 ml + 9 ml de sérum physiologique Soit 1 ml = 1 mg.</p> <p>Administrer par injection IV lente sur 3 à 5 minutes ou par perfusion IV.</p> | <p>- Néphrotoxicité - Ototoxicité</p> |

Tableau 32 : Imipénème

| Imipénème + cilastatine | | | | |
|--|--|---|--|--|
| Indications | Posologie | Administration | Effets indésirables | Commentaires |
| Réservé au traitement des infections non liées au système nerveux central causées par des bactéries, principalement des entérobactéries et des anaérobies, résistantes à d'autres antibiotiques. | 20 mg/kg par perfusion IV Intervalle : ≤ 7 jours de vie : 12h 1 à 3 semaines : 8h ≥4 semaines : 6h. | 250 mg dans 50 ml de sérum physiologique ou glucosé 5%, soit 1 ml = 5 mg Administrarer par perfusion IV pendant 15 à 30 minutes à une concentration de 5 mg/ml ou moins. | - Les crises épileptiques se produisent fréquemment chez les patients atteints de méningite, de pathologie préexistante du SNC et de dysfonctionnement rénal grave. - Les réactions locales au site d'injection et l'augmentation du nombre de plaquettes. - D'autres réactions, notamment une éosinophilie, une élévation des transaminases hépatiques et une diarrhée, se produisent également chez plus de 5% des patients. | - La cilastatine est toujours associée à l'imipénème. - Utiliser avec prudence chez les patients présentant une anomalie suspectée du système nerveux central. - La fréquence posologique doit être réduite en cas de risque d'insuffisance rénale et le traitement doit être interrompu s'il existe une anurie à moins d'instaurer une dialyse. |

Tableau 33 : Méropénème

| Méropénème | | | | |
|---|--|---|---|--|
| Indications | Posologie | Administration | Effets indésirables | commentaires |
| <p>Le méropénème est un antibiotique à large spectre précieux. Dans de nombreuses unités, il est gardé en réserve et utilisé uniquement en consultation avec un microbiologiste ou dans un contexte de recherche, lorsqu'il n'existe aucune autre solution satisfaisante.</p> | <p>20 mg/kg en perfusion IV</p> <p>En cas de méningite, une infection grave ou une infection à P. aeruginosa : Doublez la dose à 40 mg/kg</p> <p>Intervalle :</p> <p>≤ 7 jours de vie: 12h > 7 jours : 8h</p> | <p>Flacon de 500 mg en poudre.</p> <p>Reconstituer avec 10 ml de solvant, soit 1 ml = 50 mg.</p> <p>Diluer dans le sérum physiologique ou le glucosé 5%.</p> <p>Administrer en IV en perfusion sur 15 à 30 min. La dose peut être administrée par injection IV sur 5 minutes si nécessaire.</p> <p>L'utilisation intramusculaire n'est pas recommandée.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée - Vomissements - Eruptions cutanées - Inflammation au site d'injection. | <p>La fréquence posologique doit être réduite de moitié s'il existe des signes d'insuffisance rénale, et le traitement doit être interrompu s'il existe une anurie à moins qu'une dialyse ne soit instaurée.</p> |

Tableau 34 : Vancomycine

| Vancomycine | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--------------|---------------------|------|----|----|---------|----|----|---------|----|----|---------|----|---|------------|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-----|----|----|----|---------|----|----|----|---------|----|----|----|-----|----|----|----|------------|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-----|----|----|----|---------|----|----|----|---------|----|----|----|-----|----|----|----|---|---|
| Indications | Posologie | | Administration | Effets indésirables | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>-Largement utilisée lorsque l'infection à staphylocoques est causée par un organisme résistant à la flucloxacilline et/ou la gentamicine.</p> <p>L'utilisation empirique est commune lorsqu'on soupçonne une infection nosocomiale et que l'organisme n'est pas encore connu, mais la flucloxacilline possède le potentiel bactériostatique nécessaire pour maintenir la plupart des infections «résistantes» à coagulase négative en échec.</p> <p>Une alternative est la teicoplanine.</p> | <p>-Traitement intermittent:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>APC (sem.)</th> <th>Dose (mg/kg)</th> <th>Intervalle (heures)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 29</td> <td>20</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>30 à 33</td> <td>20</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>34 à 37</td> <td>20</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>38 à 44</td> <td>15</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table> <p>Donner la dose requise en perfusion IV sur 60 min.</p> <p>-Traitement continu :</p> <p>Nouveau-nés ≤ 7 jours de vie:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>APC (sem.)</th> <th>Dose de charge (mg/kg)</th> <th>Fonction rénale normale (mg/kg/j)</th> <th>Insuffisance rénale (mg/kg/j)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><27</td> <td>10</td> <td>20</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>27 à 29</td> <td>10</td> <td>25</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>30 à 31</td> <td>15</td> <td>25</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>≥32</td> <td>15</td> <td>30</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nouveau-nés > 7 jours de vie:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>APC (sem.)</th> <th>Dose de charge (mg/kg)</th> <th>Fonction rénale normale (mg/kg/j)</th> <th>Insuffisance rénale (mg/kg/j)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><27</td> <td>10</td> <td>25</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>27 à 29</td> <td>10</td> <td>30</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>30 à 31</td> <td>15</td> <td>30</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>≥32</td> <td>15</td> <td>35</td> <td>30</td> </tr> </tbody> </table> <p>Commencez en donnant la dose de charge sur 60 min.</p> <p>Surveiller la concentration sanguine 24 heures après la perfusion. La concentration cible est de 15–25 mg/l.</p> | | | APC (sem.) | Dose (mg/kg) | Intervalle (heures) | ≤ 29 | 20 | 24 | 30 à 33 | 20 | 18 | 34 à 37 | 20 | 12 | 38 à 44 | 15 | 8 | APC (sem.) | Dose de charge (mg/kg) | Fonction rénale normale (mg/kg/j) | Insuffisance rénale (mg/kg/j) | <27 | 10 | 20 | 15 | 27 à 29 | 10 | 25 | 20 | 30 à 31 | 15 | 25 | 20 | ≥32 | 15 | 30 | 25 | APC (sem.) | Dose de charge (mg/kg) | Fonction rénale normale (mg/kg/j) | Insuffisance rénale (mg/kg/j) | <27 | 10 | 25 | 20 | 27 à 29 | 10 | 30 | 25 | 30 à 31 | 15 | 30 | 25 | ≥32 | 15 | 35 | 30 | <p>Flacon de 125 mg à reconstitué avec 10 ml de solvant, soit 1ml = 12.5 mg</p> <p>Diluer dans le sérum physiologique ou le glucose 5 %.</p> <p>Administrer en perfusion IV sur 60 min.</p> | <p>- Red man syndrome (hypotension artérielle et rash érythémateux)</p> <p>- Insuffisance rénale</p> <p>- Ototoxicité</p> |
| | APC (sem.) | Dose (mg/kg) | Intervalle (heures) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ≤ 29 | 20 | 24 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 30 à 33 | 20 | 18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 34 à 37 | 20 | 12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 38 à 44 | 15 | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | APC (sem.) | Dose de charge (mg/kg) | Fonction rénale normale (mg/kg/j) | Insuffisance rénale (mg/kg/j) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <27 | 10 | 20 | 15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 27 à 29 | 10 | 25 | 20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 30 à 31 | 15 | 25 | 20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥32 | 15 | 30 | 25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| APC (sem.) | Dose de charge (mg/kg) | Fonction rénale normale (mg/kg/j) | Insuffisance rénale (mg/kg/j) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <27 | 10 | 25 | 20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 27 à 29 | 10 | 30 | 25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 à 31 | 15 | 30 | 25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥32 | 15 | 35 | 30 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

APC : âge post-conceptionnel = âge gestationnel + âge post-natal.

Tableau 35 : Teicoplanine

| Teicoplanine | | | | |
|--|---|---|--|---|
| Indications | Posologie et durée | Administration | Effets indésirables | Commentaires |
| <ul style="list-style-type: none"> - Spectre d'activité antimicrobien similaire à celui de la vancomycine. - Anérobies à gram positive - la plupart des listeria, des enterocoques et des staphylocoques. | <p>Dose de charge : 16 mg /kg en IV</p> <p>Puis 8 mg /kg une fois par jour en IV ou IM (si voie IV inaccessible)</p> <p><u>Durée :</u> Septicémie prouvée : au moins 7 jours.</p> | <p>Flacon de 200 mg à reconstitué avec 5 ml de solvant ou de sérum physiologique, soit 1ml = 40 mg.</p> <p>Diluer dans le sérum physiologique ou le glucosé 5 %.</p> <p>Administrer en perfusion IV sur 30 min.</p> | <ul style="list-style-type: none"> -Éruption, érythème, prurit. - Convulsions, Sensations vertigineuses, céphalées. - thrombo-phlébite - Diarrhée, vomissements. - Douleur et abcès au site d'injection. - Augmentation transitoire des transaminases, du taux sérique de phosphatase alcaline et de la créatininémie. | <ul style="list-style-type: none"> - Ne doit être administré qu'une fois par jour. - Les organismes résistants à la vancomycine sont parfois sensibles à la teicoplanine. |

Tableau 36 : Ciprofloxacin

| Ciprofloxacin | | | | |
|--|---|---|--|--|
| Indications | Posologie et durée | Administration | Effets indésirables | Commentaire |
| <ul style="list-style-type: none"> - Nombreuses bactéries gram positives et gram négatives - Chlamydia, rickettsies Enterocoques et autres infections résistantes a toutes les céphalosporines et a tous les aminosides. - Infection pulmonaire a pseudomonas aeruginosa et a salmonelle | <p>Infection grave : 10 mg/kg par voie IV en 30 à 60 minutes.</p> <p>Si Pseudomonas aeruginosa : 20 mg/kg</p> <p>Intervalle :</p> <p>≤ 1 mois de vie: 12h</p> <p>> 1 mois : 8h</p> <p>Durée : 10 à 14 jours.</p> | <p>Solution pour perfusion IV à 200 mg/100 ml, soit 1ml = 2 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> - Examiner la solution visuellement avant l'utilisation. Elle ne doit pas être utilisée si elle est trouble. - Administrer en perfusion IV sur 30 à 60 minutes. | <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhées, vomissements - Elévations transitoires des transaminases - Eruptions cutanées et réactions au site d'injection et de perfusion. | <p>Augmenter l'intervalle entre les doses si la créatinine plasmatique dépasse le double de la valeur normale.</p> |

Tableau 37 : Colistine

| Colistine | | | |
|---|---|--|---|
| Indication | Posologie | Administration | Effets indésirables |
| - Infections sévères dues à des bactéries aérobies à Gram négatif sensibles, chez des patients pour qui les options thérapeutiques sont limitées. | 25 000 à 50 000 UI/kg/8h en perfusion IV lente. | Flacon de poudre de 1 MUI Reconstituer le contenu du flacon avec 10 ml (pas plus de 10 ml) de sérum physiologique, soit 1 ml = 100 000 UI. Pour perfusion : la solution reconstituée peut être diluée, avec 50 ml de sérum physiologique. Administer par perfusion IV, sur 30-60 minutes. | - Insuffisance rénale. - Troubles neurologiques (plus fréquents si le traitement dépasse 8 jours). - Blocage neuromusculaire en cas d'association à des agents curarisants ou en cas d'insuffisance à l'élimination rénale. - Réaction allergique. |

Tableau 38 : Métronidazole

| Métronidazole | | | |
|---|---|---|---|
| Indications | Posologie | Administration | Effets indésirables |
| <p>- Réserve au traitement de la méningite, de la ventriculite et de l'endocardite causées par Bacteroides fragilis et d'autres agents anaérobies résistants à la pénicilline.</p> <p>- Traitement des infections intra-abdominales graves; et traitement des infections causées par Trichomonas vaginalis.</p> <p>- Traitement de la colite à Clostridium difficile.</p> | <p>Dose d'attaque : Donner une de 15 mg / kg par voie IV.</p> <p>Puis, donnez 7,5 mg /kg par dose, par voie IV ou orale avec un intervalle en fonction de l'âge post-conceptionnel (APC : âge gestationnel + âge post-natal) :</p> <p>< 26 semaines : 24h 26 à 34 : 12h >34 : 8h</p> <p>Des doses plus élevées peuvent être utilisées pour la méningite.</p> | <p>Poche de 500 mg dans 100 ml, soit 1 ml = 1 mg. Administration en perfusion IV sur 30 à 60 minutes.</p> | <p>- Les métabolites du médicament peuvent provoquer une décoloration brunâtre de l'urine.</p> <p>- Prurit.</p> <p>- Nausées et Vomissements.</p> |

Tableau 39 : Azithromycine

| Azithromycine | | | |
|---|---|--|--|
| Indications | Posologie et durée | Effets indésirables | Commentaires |
| <ul style="list-style-type: none"> - Chlamydia - Mycoplasma - Ureaplasma - Traitement et prophylaxie contre la coqueluche | <p>10 mg/kg une fois/jour par voie orale pendant 3 à 5 jours.</p> <p>Si conjonctivite à chlamydia : 20 mg/kg une fois/jour par voie orale pendant 3 jours.</p> <p>La coqueluche: 10 mg/kg une fois/jour par voie orale pendant 3 à 5 jours.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhées et/ou vomissements. - Irritations, éruptions cutanées. - Sténose du pylore pour le traitement à l'azithromycine par voie orale de la coqueluche. | <p>Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'innocuité ou l'efficacité de l'azithromycine par voie IV chez les enfants.</p> <p>Le traitement IV est limité à ceux qui ne peuvent pas être traités par voie orale.</p> <p>Dose IV suggérée: 5 mg /kg une fois par jour. (La forme injectable n'est pas disponible au Maroc).</p> |

Tableau 40 : Josamycine

| Josamycine | | | |
|--|--|--|---|
| Indications | Posologie et administration | Effets indésirables | Commentaire |
| <ul style="list-style-type: none"> - Pneumopathies atypiques - Conjonctivite à <i>C. trachomatis</i> | <p>25mg/kg/12h</p> <p>La forme granulés pour suspension buvable à 125 mg/ 5 ml est réservée de 2 à 5 kg ou à 250 mg/ 5 ml de 5 à 10 kg.</p> <p>La seringue pour administration orale est graduée par kg.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Affections gastro-intestinales - Réactions d'hypersensibilité - Maladie sérique - Eruption cutanée - Atteinte hépatique - Purpura, vascularite cutanée. - Diminution de l'appétit. | <p>La seringue pour administration orale ne doit pas être utilisée pour un autre médicament, la graduation étant spécifique à ce produit.</p> |

Tableau 41 : Erythromycine

| Érythromycine | | | |
|--|--|--|---|
| Situation | Posologie et durée | Administration | Effets indésirables |
| <p>-Traitement des infections causées par Chlamydia, Mycoplasma et Ureaplasma.</p> <p>-Traitement et prophylaxie contre la coqueluche.</p> | <p>Traitement des infections à Chlamydia: 12,5 mg /kg/6h par voie orale pendant 14 jours.</p> <p>Traitement et prophylaxie de la coqueluche: 12,5 mg /kg/6h par voie orale pendant 14 jours mais le médicament de choix chez les nouveau-nés est l'azithromycine.</p> <p>Dysmotilité intestinale: 10 mg/kg/6h par voie orale pendant 2 jours, puis 4 mg/kg/6h par voie orale pendant 5 jours.</p> <p>Infections sévères lorsque la voie orale n'est pas possible: 5 à 10 mg/kg/6h en perfusion IV par pompe à seringue pendant au moins 60 minutes. (La forme injectable n'est pas disponible au Maroc).</p> | <p>Administrer par :</p> <p>Voie orale.</p> <p>Voie IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diluer à une concentration de 1 à 5 mg/ml. - Administrer par perfusion intermittente pendant au moins 60 minutes. <p>L'administration par injection IV directe n'est pas recommandée.</p> <p>Ne pas administrer par voie IM.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Risque élevé de sténose hypertrophique du pylore chez les nouveau-nés de moins de 2 semaines qui reçoivent de l'érythromycine par voie orale. - Troubles de rythme au cours de l'administration intraveineuse. - Cholestase intrahépatique. - L'irritation veineuse est courante lors de l'utilisation IV. |

Tableau 42 : Fusidate de sodium (pommade ou crème)

| Fusidate de sodium (Pommade ou crème à 2%) | | | |
|---|--|--|---|
| Indications | Posologie | Effets indésirables | Commentaires |
| <ul style="list-style-type: none"> - Staphylocoque - Streptocoque | <ul style="list-style-type: none"> - Applications locales avec ou sans pansement, une ou deux fois par jour après nettoyage de la surface infectée. | <ul style="list-style-type: none"> - Possibilité d'eczéma allergique de contact. Les lésions d'eczéma peuvent disséminer à distance des zones traitées. | <ul style="list-style-type: none"> - Éviter l'application en couche épaisse. Limiter le traitement à une semaine, à titre indicatif. - La forme crème est plus particulièrement adaptée aux lésions suintantes, macérées, et des plis. - Ne pas utiliser la forme pommade sur les lésions suintantes macérées, ni dans les plis, ni sur les ulcères de jambes. |

Tableau 43 : Chlortétracycline (pommade)

| Chlortétracycline (Auréomycine Pommade 3%) | | | |
|---|---|---|---|
| Indications | Posologie | Effets indésirables | Commentaires |
| <ul style="list-style-type: none"> - Staphylocoque - Streptocoque | <ul style="list-style-type: none"> 2 ou 3 applications par jour. La durée du traitement n'excédera pas 8 jours en raison du risque de sélection de germes résistants. | <ul style="list-style-type: none"> - Possibilité d'eczéma allergique de contact. Les lésions d'eczéma peuvent disséminer à distance des zones traitées. - Risque de photosensibilisation. | <ul style="list-style-type: none"> - En raison du risque de photosensibilisation, éviter l'exposition aux rayonnements UV solaires ou artificiels. - Risque de sélection de germes résistants en cas de traitement prolongé. - Cette forme pommade n'est pas adaptée au traitement des lésions suintantes, macérées, des plis ni des ulcères de jambe. - Ce médicament contient de la lanoline (graisse de laine) et peut provoquer des réactions cutanées locales. |

Tableau 44 : Fiche posologique des antibiotiques chez le nouveau-né

| Antibiotique | Dose | Intervalle d'administration | |
|-----------------|---|-----------------------------|---------------|
| | | APN ≤ 7 jours | APN > 7 jours |
| Ampicilline | 50 mg/kg/dose en IV (Méningite : 100 mg/kg/dose) | 12h | 8h |
| Amoxicilline | 50mg /kg/dose en IV (Méningite : 100 mg/kg/dose) | 12h | 8h |
| Pénicilline G | 50 000 UI/kg/dose en IV (Méningite : 100 000 UI/kg/dose) | 12h | 8h |
| Flucloxacilline | 25 à 50 mg/kg/dose en IV (Méningite, abcès cérébrale ou ostéomyélite : 100 mg/kg/dose) | 12h | 8h |
| Céfotaxime | 50 mg/kg/dose en IV (Méningite : 100 mg/kg/dose) | 12h | 8h |
| Ceftriaxone | 50 mg/kg/dose en IV (Méningite : 50 à 100 mg/kg/dose) | 24h | 24h |
| Ceftazidime | 25 mg/kg/dose en IV (Méningite : 50 mg/kg/dose) | 12h | 8h |
| Méropénème | 20 mg/kg/dose en IV (Méningite, infection grave ou à P. aeruginosa: 40 mg/kg/dose) | 12h | 8h |
| Imipénème | 20 mg/kg/dose en IV | 12h | 8h |
| Tobramycine | 2 mg/kg/dose en IV | 12h | 8h |
| Ciprofloxacine | 10 mg/kg/dose en IV (P. aeruginosa : 20 mg/kg/dose) | 12h | 12h |
| Colistine | 25 000 à 50 000 UI/kg/dose en IV | 8h | 8h |
| Azithromycine | 10mg/kg/dose per os | 24h | 24h |
| Josamycine | 25mg/kg/dose per os | 12h | 12h |
| Erythromycine | 12,5 mg /kg/dose per os | 6h | 6h |

APN : Age post-natal. **IV** : Intraveineux.

NB: - Si la voie IV est inaccessible, l'ampicilline, l'amoxicilline, la pénicilline G, la flucloxacilline, le céfotaxime, la ceftriaxone et la ceftazidime, peuvent être administrés par voie IM à court terme jusqu'à ce que l'accès IV soit établi.

- Les tableaux détaillés des antibiotiques contiennent les modalités d'administration.
- Pour la gentamycine, l'amikacine, et la vancomycine les intervalles d'administration dépendent de l'âge post-conceptionnel (voir tableaux détaillés).

CONCLUSION

- La période néonatale est l'une des périodes les plus critiques de la vie, en rapport avec la fragilité du nouveau-né et l'immaturation du fonctionnement de nombreux organes. Ainsi, les infections bactériennes néonatales nécessitent une prise en charge rapide et efficace.
- L'utilisation massive et parfois mal contrôlée des antibiotiques exacerbe le phénomène de résistance aux antibiotiques. Ce problème constitue actuellement une menace internationale pour la santé publique.
- La prescription des antibiotiques chez le nouveau-né doit être basée sur les dernières recommandations, les conférences de consensus et les avis des sociétés savantes pour assurer une prescription adéquate.
- Les recommandations peuvent varier d'un groupe d'experts à l'autre.
- la connaissance de l'épidémiologie bactérienne locale est importante et peut guider l'antibiothérapie.
- Les modifications physiologiques associées à la croissance et la maturation de l'organisme expliquent les importantes différences des propriétés pharmacologiques entre le nouveau-né et l'enfant plus âgé ou l'adulte.

RESUME

RESUME

Les infections bactériennes demeurent une cause majeure de décès à la période néonatale en raison de leur fréquence élevée et de la fragilité et l'immaturation du terrain. Les médecins sont donc confrontés au problème de la mise en route urgente d'une antibiothérapie. Cependant l'utilisation inappropriée des antibiotiques conduit à l'émergence de résistance bactérienne à ces molécules.

L'objectif de notre travail est de permettre aux médecins et aux étudiants en médecine de mieux connaître la population néonatale et les principes de l'antibiothérapie et de mettre un guide pratique et des protocoles simples d'antibiothérapie en néonatalogie à leur disposition, en se basant sur des recherches bibliographiques et des recommandations récentes des sociétés savantes et en collaboration avec le service de néonatalogie et réanimation néonatale du CHU Hassan II- Fès, pour une prise en charge rapide et adéquate.

La prise en charge des infections néonatales passe d'abord par une bonne démarche diagnostique, qui permettra au médecin de prendre les décisions adaptées à chaque cas. On a présenté les démarches diagnostiques pour chaque type d'infection afin de guider la prise en charge thérapeutique et on a formulé les traitements antibiotiques sous forme de tableaux pour élaborer un guide pratique et maniable.

ABSTRACT

Bacterial infections remain a major cause of death in the neonatal period due to their high frequency and fragility and immaturity of the newborn. Doctors are therefore faced with the problem of urgent initiation of antibiotic therapy. However, the inappropriate use of antibiotics leads to the emergence of bacterial resistance to these molecules.

The objective of our work is to give doctors and medical students the opportunity to better understand the neonatal population and the principles of antibiotic therapy and to provide them with a practical guide and simple antibiotic therapy protocols in neonatology, based on bibliographical research and recent recommendations from learned societies and in collaboration with the Department of Neonatology and Neonatal Intensive Care, University Hospital Hassan II-Fès, for quick and adequate care.

The management of neonatal infections begins with a good diagnostic procedure, which will allow the doctor to make the right decisions for each case. We presented the diagnostic procedures for each type of infection to guide the therapeutic management and formulated antibiotic treatments in tabular form to develop a practical and manageable guide.

ملخص

تعتبر الالتهابات البكتيرية من اهم الأسباب المؤدية إلى الوفاة عند المواليد الجدد، و يرجع ذلك إلى ارتفاع نسبة الإصابة بهاته الالتهابات و عدم نضج وظائف جسم المولود. هذا يدفع الاطباء الى استعمال المضادات الحيوية، غير أن الاستعمال غير المناسب لها يولد مقاومة بكتيرية تجاه هاته الأدوية.

الهدف من عملنا هو تمكين الأطباء و طلبة الطب من معرفة أفضل لخصائص حديثي الولادة و الإطلاع على أسس المضادات الحيوية و تزويدهم بدليل عملي و بروتوكولات بسيطة بناءً على أبحاث و توصيات حديثة بتعاون مع قسم العناية المركزة لحديثي الولادة بمستشفى الحسن الثاني بفاس لضمان علاج عاجل و فعال.

يبدأ علاج التهابات المواليد الجدد بوضع تشخيص دقيق حتى يتمكن الطبيب المعالج من اخذ القرار المناسب لكل حالة، لهذا لقد قمنا بتقديم الإجراءات التشخيصية بالإضافة إلى تقديم العلاجات على شكل جداول لإعداد دليل عملي.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Tucker J, McGuire W.** Epidemiology of preterm birth. *Bmj*, 2004. 329(7467): 675–8.
- [2] **Engle WA.** A recommendation for the definition of "late preterm" (near term) and the birth weight–gestational age classification system. *Semin Perinatol*, 2006. 30(1): 2–7.
- [3] **Battaglia FC, Lubchenco LO.** A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*, 1967. 71(2): 159–63.
- [4] **Benjamin DK, Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA. et al.** Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*, 2006. 117(1): 84–92.4.
- [5] **Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES. et al.** Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr*, 2010. 157(5): 733–9 e1.
- [6] **Kearns GL, Robinson PK, Wilson JT. et al.** Cisapride disposition in neonates and infants: in vivo reflection of cytochrome P450 3A4 ontogeny. *Clin Pharmacol Ther*, 2003b. 74(4): 312–25.
- [7] **Ginsberg G, Hattis D, Miller R, Sonawane B.** Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics*, 2004. 113(4 Suppl): 973–83.
- [8] **C. Huon, G. Moriette, G. Pons,** Les médicaments en réanimation néonatale, Comptes rendus de la 10ème Journée de Pharmacologie Clinique Pédiatrique, Paris, novembre 1999, p : 109–139.
- [9] **Laugier J, Rozé JC.** Soins aux nouveaux-nés: avant pendant et après la naissance, 2002, p : 595–600.

- [10] **Pong A, Bradley JS.** Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am*, 1999. 13(3): 711–33, viii.
- [11] **Wilson CB.** Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. *J Pediatr*, 1986. 108(1): 1–12.
- [12] **Ohman L, Tullus K, Katouli M, Burman LG., Stendahl O.** Correlation between susceptibility of infants to infections and interaction with neutrophils of *Escherichia coli* strains causing neonatal and infantile septicemia. *J Infect Dis*, 1995. 171(1): 128–33.
- [13] **Marodi L.** Neonatal innate immunity to infectious agents. *Infect Immun*, 2006. 74(4): 1999– 2006.
- [14] **Levy O.** Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol*, 2007. 7(5): 379–90.
- [15] **Stoll BJ, Hansen NI, Adams–Chapman I, Fanaroff AA *et al.*** Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low–birthweight infants with neonatal infection. *Jama*, 2004. 292(19): 2357–65.
- [16] **Edmond K, Zaidi A.** New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. *PLoS Med*, 2010. 7(3): e1000213.
- [17] **Eddershaw P, Beresford A, Bayliss M.** 2000. ADME/PK as part of a rational approach to drug discovery. *Drug Discov Today* 5:409–414.
- [18] **Toutain PL, del Castillo J, Bousquet–Mélou A.** 2002. The pharmacokinetic–pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Res Vet Sci* 73:105–114.
- [19] **Dagan R, Klugman K, Craig W, Baquero F.** 2001. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother* 47:129.

- [20] **Craig W.** 1998. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* **26**:1–12.
- [21] **Labaune J, Wepierre J.** 1984. Pharmacocinétique: principes fondamentaux. Masson.
- [22] **Roberts M, Magnusson B, Burczynski F, Weiss M.** 2002. Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Pharmacokinet* **41**:751.
- [23] **Toutain PL., Bousquet-Melou A.** 2004. Volumes of distribution. *J Vet Pharmacol Ther* **27**:441–453.
- [24] **Garfarro R, Lavrut T.** 2005. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. *Réanimation (Paris. 2001)* **14**:264–275.
- [25] **Forrest A, Nix D, Ballow C, Goss T, Birmingham M, Schentag J.** 1993. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* **37**:1073–1081.
- [26] **Leroux S, Zhao W, V. Biran V, Jacqz-Aigrain E.** Posologie des antibiotiques chez le nouveau-né: variations des pratiques et comment y remédier? *Archives de Pédiatrie*, vol. 23, n° 9, p. 966-973, sept. 2016.
- [27] **Courvalin P.** AntibioGramme, 2006.
- [28] **Guillemot D.** Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine, 2006, AFSSA.
- [29] **Chopra I, O'Neill AJ, Miller K.** 2003. The role of mutators in the emergence of antibiotic-resistant bacteria. *Drug Resist Updates* **6**:137–145.
- [30] **Davies J,** 1997. Origins, acquisition and dissemination of antibiotic resistance determinants **207**:15–27.

- [31] **Rowe–Magnus DA, Guerout AM, Ploncard P, Dychinco B, Davies J, and Mazel D.** 2001. The evolutionary history of chromosomal super–integrons provides an ancestry for multiresistant integrons. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**:652–7.
- [32] **Rowe–Magnus DA, Mazel D.** 2001. Integrons: natural tools for bacterial genome evolution. *Curr Opin Microbiol* **4**:565–9.
- [33] **Licht TR, Christensen BB, Krogfelt KA, and Molin S.** 1999. Plasmid transfer in the animal intestine and other dynamic bacterial populations: the role of community structure and environment. *Microbiol* **145 (Pt 9)**:2615–22.
- [34] **Soussy C, Cavallo J, Chardon H, Chidiac C, Choutet P, Courvalin P, Dabernat H, Drugeon H, Dubreuil L, Goldstein F.** 2007. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2007, Ed. Janvier 2007. Société Française de Microbiologie, Paris, France.
- [35] SOMIPEV. Guide d'antibiothérapie pédiatrique, 2017, SOMIPEV, GPIIP.
- [36] **Aujard Y.** Neonatal infections—a special case *Res Clin Forums* 1999; 719: 67–77.
- [37] **Tessin I, Trollfors B, Thinger K.** Incidence and etiology of neonatal septicemia and sepsis in Western Sweden 1975– 1986. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1023–1030.
- [38] **Stoll BJ, Gordon T, Korones SB *et al.*** Early–onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 72–80.
- [39] **Toll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Eherkranz *et al.*** Changes in pathogens causing early–sepsis in very low birth– weight infants. *N Eng J Med* 2002; 340: 240–247.
- [40] **Wilkinson AR.** Antibiotic use in the neonatal period. *Arch Dis Child* 1987; 62: 204–207.

- [41] **Mehta G, Kumari S.** Multi-resistant *Staphylococcus haemolyticus* in a neonatal unit in New Delhi. *Ann Trop Paediatr* 1997; 17(1): 15–20.
- [42] **Mc Cracken Jr GH, Ginsberg C, Chrane DF, Thomas ML, Horton LJ.** Clinical pharmacology of penicillin in newborn infants. *J Pediatr* 1973; 82(4): 692–698.
- [43] **Toltzis P, Blumer JL.** Antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critical care setting. *Ped Clin North Am* 42 1995; (3): 687–702.
- [44] **Fanos V, Verlato G, Dai Moro A, Chiaffoni GP, Padovani EM.** *Staphylococcus epidermidis* isolation and antibiotic resistance in a neonatal intensive care unit. *J Chemother* 1995; 7(1): 26–29.
- [45] **Klein JF, Shahrivar F.** Use of percutaneous silastic central venous catheters in neonates and the management of infectious complications.
- [46] **Del Rio M, Mc Cracken GH, Nelson GH et al.** Pharmacokinetics and cerebrospinal fluid bactericidal activity of ceftriaxone in the treatment of patients with bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 621–627.
- [47] **Begue P, Safran C, Quinion F et al.** Comparative pharmacokinetics of four new cephalosporins: moxalactam, cefotaxime, cefoperazone and ceftazidime in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7 (1 Suppl): 105–108.
- [48] **Dajani AS.** Cefotaxime—safety, spectrum and future prospects. *Res Clin Forums* 1997; 19 (7): 57–64.
- [49] **Fanos V, Dall'Agnola A.** Antibiotics in neonatal Infections: a review. *Drugs* 1999; 58(3): 405–427.
- [50] **Isaacs D, Moxon R.** Handbook of neonatal infections. 3rd edition Edinburgh, W.B. Saunders Elsevier. 2003
- [51] **Sykes RB, Bonner BP, Swabb EA.** Modern betalactam antibiotics. *Pharmacol Ther* 1985; 29: 321–352.

- [52] **de Hoog M, Mouton JW, van der Anker JN.** New dosing strategies for antibacterial agents in the neonate. *Sernin Fetal Neonatal Med* 2005; 10(6):185–194.
- [53] **Gundes S, Arisoy AE, Kolaly F *et al.*** An outbreak of SHV-5 producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit; meropenem failed to avoid fecal colonization. *New Microbiol* 2005; 28 (3): 231–236.
- [54] **Aujard Y.** Gentamicin in pediatrics [in French]. *Ann Pediatr* 1987; 34(9): 677–685.
- [55] **Bingen E, Lambert-Zekowsky N, Aujard Y.** Determination of aminoglycosides in the newborn infant. Significance and methods [in French]. *Pediatric* 1986; 41 (2): 135–145.
- [56] **Fanos V, Cataldi L.** Antibacterial-induced nephrotoxicity in the newborn. *Drug Safety* 1999; (20): 245–267.
- [57] **Murphy JE.** Prediction of gentamicin peak and trough concentrations from six extended interval dosing protocols for neonates. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62: 823–827.
- [58] **Rosenblatt JE, Edson RS.** Metronidazole. *Mayo Clin Proc* 1987; 58 (3):154–157.
- [59] **Upadhyaya P, Bhatnagar V, Basu N.** Pharmacokinetics of intravenous metronidazole in neonate. *J Pediatr Surg* 1988; 23 (3): 263–265.
- [60] **Martell M, de Ben S, Weinberger M.** Growth and development in preterm infants receiving fluoroquinolones. *J Perinat Med* 1996; 24 (3): 287–91.
- [61] **Neu HC.** Why carbapenems? *Curr Opin Infect Dis* 1994; 7 (1 Suppl.): 3S 10S.
- [62] **Gruber WC, Rench MA, Garcia Prats JA, Edwards MS, Baker CJ.** Single dose pharmacokinetics of imipenem–cilastatin in neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27 (4): 511–514.

- [63] **Begue P, Baron S, Challier P.** Pharmacokinetics and clinical evaluation of imipenem/cilastatin in children and neonates. *Scand J Infect Dis* 1987; (52 Suppl.): 40–45.
- [64] **Eng RH, Munsif AN, Yangco BG, Smith SM, Chmel H.** Seizure propensity with imipenem. *Arch Intern Med* 1989; 149 (8): 1881–1883.
- [65] **Arrietta A.** Use of meropenem in treatment of serious infections in children: review of current literature. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 2): 207S–212S.
- [66] **Bradley JS.** Meropenem: a new extremely broad spectrum beta-lactam antibiotic for serious infections in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 263–268.
- [67] **Morales R.** Ertapenem: una nueva clase de carbapenem. *Riv Chil Infecciol* 2003; 20(4): 270–276.
- [68] **F. Gold, Y. Aujard, M. Dehan *et al.*** Soins intensifs et réanimation du nouveau-né, Elsevier Masson, 2004.
- [69] **Chemsî M, Benomar S.** Infections bactériennes néonatales précoces. Profil bactériologique et sensibilité antibiotique, *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 2014
- [70] **K. M. Puopolo, W. E. Benitz, T. E. Zaoutis.** Management of Neonates Born at $\leq 34\frac{6}{7}$ Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis, vol. 142, n° 6, p. 12, 2018.
- [71] **Société Française de Pédiatrie (SFP).** Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (≥ 34 SA), *Perfectionnement en Pédiatrie*, vol. 1, n° 1, p. 10-18, mars 2018.
- [72] **Nizet V, Klein JO.** Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. Philadelphia: WB: Saunders; 2011, p. 222–75.

- [73] **Gaschignard J, Levy C, Romain O, *et al.*** Neonatal bacterial meningitis: 444 cases in 7 years. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:212-7.
- [74] **Y. Aujard.** Méningites bactériennes du nouveau-né, *Bases Scientifiques en néonatalogie*, 2017, p. 621-632.
- [75] **Y. Aujard, E. Bingen.** Méningites bactériennes néonatales, *Réanimation et soins intensifs en néonatalogie*, 2016, Elsevier Masson, p. 576-579.
- [76] **Le Huidoux P, Bingen E, Bedu A, Aujard Y.** Méningites néonatales : place des fluoroquinolones. *Journées parisiennes de pédiatrie*. Paris: Flammarion; 1999, p. 15-26.
- [77] **Barnett ED, Klein JO.** Bacterial infections of the respiratory tract. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious diseases of the fetus, and newborn infant*. 7th ed. Elsevier Saunders Ed; 2011. p. 276-96.
- [78] **Y. Aujard, S. Alain, V. Biran, et S. Bonacorsi.** *Infections néonatales: bactériennes, mycosiques, parasitaires et virales*, Elsevier Masson, 2015.
- [79] **Mathur NB, Garg K, Kumar S.** Respiratory distress in neonates with special reference to pneumonia. *Indian Pediatr* 2002;39: 529-37.
- [80] **G. Buonocore.** Neonatal Bacterial and Fungal Infections, *Neonatology: a practical approach to neonatal diseases*, 2018, p. 1728-177.
- [81] **Joseoh B. cantey.** *Neonatal infections: pathophysiology, diagnosis, an management*, 1st edition, 2018
- [82] **Sean B. Ainsworth.** *Neonatal Formulary: Drug Use in Pregnancy and the First Year of Life*, 7th edition, 2014.
- [83] **Milas V, Puseljic S, Stimac M, *et al.*** Urinary tract infection (UTI) in newborns: risk factors, identification and prevention of consequences. *Coll Antropol* 2013;37:871-6.

- [84] **Vachharajani A, Vricella GJ, Najaf T, Coplen DE.** Prevalence of upper urinary tract anomalies in hospitalized premature infants with urinary tract infection. *J Perinatol* 2015;35:362-6.
- [85] **Gerard M, Diakite B, Bedu A.** L'infection urinaire du nouveau-né. *Arch Pediatr* 1998;5(suppl3):254-9.
- [86] **Long SS, Klein JO.** Bacterial infections of the urinary tract. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious diseases of the fetus, and newborn infant*. 7th ed. Elsevier Saunders Ed; 2011, p. 310-21.
- [87] **Bachur R, Caputo GL.** Bacteremia and meningitis among infants with urinary tract infections. *Pediatr Emerg Care* 1995;11:280-4.
- [88] **Y. Aujard.** Infections néonatales bactériennes, mycosiques et parasitaires, EMC, Elsevier Masson, 2014, 4-002-R-90.
- [89] **Cleary TG, Guerrant RL, Pickering LR.** Microorganisms responsible of neonatal diarrhea. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 1249-326.
- [90] **Wong M, Isaacs D, Howman-Giles R.** Clinical and diagnostic features of osteomyelitis occurring in the first three months of life. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14: 1047-53.
- [91] **Dessi A, Grisafulli M, Accossu S.** Osteoarticular infections in newborns: diagnosis and treatment. *J Chemother* 2008;20:542-50
- [92] **Joffre O, François M, Narcy P, Aujard Y.** L'otite aiguë du nouveau-né. In: *Journées Parisiennes Pédiatrie*. Paris: Flammarion; 1995. p. 17-22.
- [93] **Turner D, Leibovitz E, Aran A, et al.** Acute otitis media in infants younger than two months of age: microbiology, clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:669-74.

- [94] **W. Sakran *et al.*** Acute otitis media in infants less than three months of age: Clinical presentation, etiology and concomitant diseases , International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, vol. 70, n° 4, p. 613-617, avr. 2006.
- [95] **MacDonald N, Mallman T, Desai S.** Gonococcal infections in newborns and adolescents. Adv Exp Med Biol 2008;609:108–30.
- [96] **Médecins Sans Frontières.** Conjonctivite du nouveau-né, Guide clinique et thérapeutique, 2019, p : 132–133
- [97] **M. Chemsî *et al.*** Incidence des infections bactériennes nosocomiales. Hôpital d'enfants Abderrahim Harouchi, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc », Journal de Pédiatrie et de Puériculture, vol. 26, n° 1, p. 11-18, févr. 2013.
- [98] Service de réanimation néonatale du CHU Hassan II de Fès. Profil bactériologique des infections liées aux soins, étude prospective réalisée du mois de février au mois de juillet 2018. (non publiée)
- [99] **J. Tricoire.** Infections nosocomiales, Réanimation et soins intensifs en néonatalogie, Elsevier Masson, 2016, p.666 –667.
- [100] **Ponnusamy V, Venkatesh V, Clarke P.** Skin antisepsis in the neonate: what should we use? Curr Opin Infect Dis 2014;27:244–50.
- [101] **Chapman AK, Aucott SW, Gilmore MM, *et al.*** Absorption and tolerability of aqueous chlorhexidine gluconate used for skin antisepsis prior to catheter insertion in preterm neonates. J Perinatol 2013; 33: 768–71.
- [102] **Melville JM, Moss TJ.** The immune consequences of preterm birth. Front Neurosci 2013;79:1–9.
- [103] **Sherman MP.** New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention. Clin Perinatol 2010;37:565–79.
- [104] **L.Merzougui *et al.*** Facteurs de risque de l'infection nosocomiale Bactérienne au niveau d'un centre de néonatalogie du centre Tunisien Etude cas-témoin :

à propos de 184 cas, journal de pédiatrie et de Purériculture, vol 31, no 1, p. 18–26, mars 2018.

- [105] **Abuekteish F, Daoud AS, Mesmar M, Obeidat A.** Nosocomial neonatal septic arthritis. *Eur J Pediatr* 1996;155:102–5.
- [106] **C. Caspe.** Infections néonatales à germes atypiques, Réanimation et soins intensifs en néonatalogie, Elsevier Masson, 2016, p. 676.
- [107] **Biran V, Dumitrescu AM, Doit C, et al.** Ureaplasma parvum meningitis in a full-term newborn. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:1154.
- [108] **Starke JR, Smith MH.** Tuberculosis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 1179–98.
- [109] **Fauville–Dufaux M, Woelbrook A, De Mol P.** Contribution of the polymerase chain reaction to the diagnosis of tuberculosis in children. *Eur J Pediatr* 1996;155:106–11.
- [110] **Sanchez PJ, Wendel GD.** Syphilis in pregnancy. *Clin Perinatol* 1997; 24:71–90.
- [111] **Ingall D, Sanchez DJ, Musher D.** Syphilis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 643–82
- [112] **Peeling R, Ye H.** Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bull WHO* 2004;82: 439–46.
- [113] **G. Rocha, P. Soares, H. Soares, S. Pissarra, et H. Guimarães.** Pertussis in the Newborn: certainties and uncertainties in 2014, *Paediatric Respiratory Reviews*, vol. 16, n° 2, p. 112-118, mars 2015.

