

Année: 2022

Thèse N°: 17

EtudE prospEctivE dEs bactEriEs
incriminees dans l'infection nosocomiale
au service de reanimation neonatale
a l'hopital d'enfant de rabat

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Monsieur Hamza RAHMOUNI

Né le 03 Mars 1995 à Fès

Pharmacien Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Infection nosocomiale; Germe multi-résistant; Carbapénèmase; BLSE

Membres du Jury :

Monsieur Naoufel MADANI

Professeur de Réanimation Médicale

Madame Amina BARKAT

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Houssain TLIGUI

Professeur de Parasitologie

Madame Aicha CHAIBI

Professeur de Pharmacie Clinique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmadjid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la EMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de EMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHUS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

**Enseignant militaire*

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQLI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
[Khalifa](#)
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-[Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh](#)

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Avachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

**Enseignant militaire*

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhousain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *

Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp. des Spécialités**
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSAGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed *
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OKABLI Mohamed *
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Ali Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM * Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir* Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

**2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

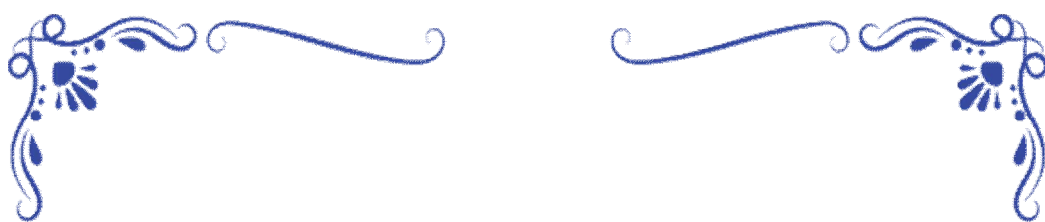
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR***

**Enseignant militaire*



Remerciements



A notre maître et président de thèse

Professeur MADANI Naoufel

Professeur de réanimation médicale

*Il est un honneur pour moi, Monsieur, d'avoir accepté
de présider les membres de jury de ce travail.*

*Veillez agréer, professeur, l'expression
de ma considération la plus distinguée.*

A notre maître et Directeur de thèse

Professeur BARKAT Amina

Professeur de pédiatrie

*Nous tenons à vous remercier vivement, Madame,
d'avoir accepté d'encadrer ce travail.*

*Votre suivi de près, vos conseils pertinents et votre disponibilité
ont été prépondérants pour le bon accomplissement de ce travail.*

*Veillez, cher Maître, accepter l'expression de notre profonde
gratitude pour l'aide que vous nous avez généreusement accordé.*

A notre maître et juge de thèse

Professeur CHAIBI Aicha

Professeur de pharmacie clinique

Nous vous remercions, Madame, pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de faire partie des membres de jury.

Votre compétence professionnelle en matière d'enseignement vous vaut le respect de tous.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre sincère reconnaissance.

***A notre maître et juge de thèse
Professeur ZOUHDI Mimoun
Professeur de microbiologie***

*Nous sommes sensibles à l'intérêt que vous avez accordé
à ce travail en acceptant de le juger.*

*Veillez accepter, professeur, l'expression
de nos sincères remerciements.*

***A notre maître et juge de thèse
Professeur TLIGUI Houssain
Professeur de parasitologie***

*C'est pour nous un immense privilège de vous avoir parmi
les juges de ce travail.*

*Qu'il nous soit permis, cher Maître, de vous exprimer
notre profond respect et nos sincères remerciements.*



Dédicaces

***A ALLAH, le tout puissant,
seigneur de l'univers***

*C'est grâce à votre puissance que j'ai pu écrire aujourd'hui ces mots,
vous m'avez guidé non seulement pour la réalisation de ce travail,
mais aussi dans toutes les étapes de ma vie. Louanges et
remerciements pour votre miséricorde et bénédictions.*

Je vous dois ce que je suis devenu.

A mon cher père RAHMOUNI Abderrahmane

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour
et ma gratitude envers toi, tu es une source inépuisable de soutien,
d'encouragement et d'affection. Certes tu ne pourras
pas assister à ma soutenance tant attendue,
mais tu es toujours dans mes pensées et tes prières
m'accompagnent sans cesse mon HERO.*

On attend ton retour avec impatience.

*Qu'Allah te guérisse le plutôt possible,
et te procure une longue vie.*

Je t'aime.

A ma chère mère Hammouchi Mouna

*Ma reine, ma source inépuisable de tendresse, merci infiniment
chère maman de m'avoir donné la vie et m'avoir fourni le soutien
affectif et moral depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte.*

*Tu es le porte-bonheur de ma vie, peu importe mon âge,
j'aurai toujours besoin de ta tendresse comme un enfant.*

*Ce modeste travail est le fruit de tes sacrifices et tes efforts
incomptables, toi et mon père.*

Qu'Allah te procure santé et longue vie.

Je t'aime.

A mes chères sœurs et mes chers frères :

***Hakima, Najat, Hanane, Ahlame, Rafika, Nasreddine,
Ghizlane, Mohsine, Rania, Sara et Hind***

*En souvenir des agréables moments que nous avons vécus
ensemble ainsi que l'entre-aide qui a fait preuve de notre solide
fraternité, je voudrais vous exprimer ma grande
affection et mon souhait
que votre vie soit pleine de succès et bonheur.*

***A tous les membres chers de la famille RAHMOUNI
et la famille HAMMOUCHI***

*Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien
que vous m'avez accordé. Ma réussite est la vôtre*

A mes amis :

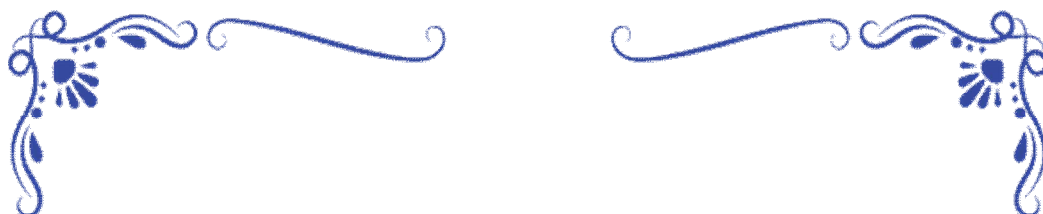
*Monir, Mohammed, Yassine, Amine, Ibrahime, EL Hacen,
Ayoub, et Mehdi.*

*Je tiens à vous remercier et à vous exprimer mes sentiments d'amour
fraternel que je vous porte, vous êtes une deuxième famille pour moi.*

J'espère que ce lien amical dure pour toujours.

Et aussi à ma chère Fatema-Azzahra

***A toutes les personnes qui ont participé, de près ou de loin, à ma
formation durant le cursus universitaire.***



Liste des abréviations



ABRÉVIATIONS

AAC	: Aminoside N-acétyltransférase.
AG	: Age gestationnel.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
ANT	: Aminoside N-nucléotidyltransférase.
APH	: Aminoside O-phosphotransférase.
BGN	: Bacille à Gram négatif.
BGP	: Bactérie à Gram positif.
BLSE	: Bêtalactamase à spectre élargie.
BMR	: Bactérie multi-résistante.
C1G	: Céphalosporine de 1 ^{ère} génération.
C2G	: Céphalosporine de 2 ^{ème} génération.
C3G	: Céphalosporine de 3 ^{ème} génération.
C4G	: Céphalosporine de 4 ^{ème} génération.
CDC	: Centers for Disease Control.
CGP	: Cocci à gram négatif.
CMI	: Concentration minimale inhibitrice.
CRP	: Protéine C-réactive.
CVC	: cathéters veineux centraux.
DDT	: Nouveau-nés en dépassement de terme.
DIS	: densité d'incidence spécifique.
EARSS	: Système européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens.
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines.
ECUN	: L'entérocolite ulcère-nécrosante.
EDTA	: acide éthylène diamine tétra-acétique
ERG	: entérocoque résistant aux glycopeptides.
ERV	: Entérocoque résistant à la vancomycine.
GISA	: glycopeptide intermédiaire S. aureus
HER	: Hôpital d'enfants Rabat.

IGA	: immunoglobulines A.
IGG	: immunoglobulines G.
IMF	: Infection materno-fœtale.
IN	: Infection nosocomiale.
ISO	: Infection des sites opératoires.
KT	: cathéter.
KTVO	: Cathéter veineux ombilical.
LCR	: Liquide céphalorachidien.
LPS	: Lipopolysaccharide.
Methi-R	: Méricilline résistante.
Methi-S	: Méricilline sensible.
NK	: natural killers
PAVM	: Pneumonie associée à la ventilation mécanique.
PL	: Ponction lombaire.
PLP	: Protéine de liaison aux pénicillines.
Post-op	: post-opératoire.
PTZ	: Piperacilline-tazobactam (PTZ).
SA	: Semaine d'aménorrhée.
SARM	: Staphylocoque aureus résistant à la méricilline.
SCN	: Staphylocoque a coagulase négative.
SNC	: système nerveux central.
TIAC	: Toxi-infection alimentaire collective.
TLR	: Récepteur Toll-Like



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les six pionniers de l'hygiène	8
Figure 2: Mécanismes de colonisation des CVC	15
Figure 3: Aspect microscopique des staphylocoques	20
Figure 4: Test coagulase	21
Figure 5: Test catalase	21
Figure 6: kit de Test rapide agglutination latex : Groupage A,B,C,D,F et G (Lancefield)	27
Figure 7: Les caractères biochimiques de différenciation entre les BGN	33
Figure 8: Mécanismes de résistance acquise chez les BGN	37
Figure 9: Aspect en bouchant de champagne caractéristique de la synergie en présence d'une BLSE(41)	40
Figure 10: Sites d'inactivation enzymatique des aminosides	44
Figure 11: Phénotypes de <i>P. aeruginosa</i> avec par différents mécanismes	51
Figure 12: Structure de base des bêtalactamines	57
Figure 13: Structure de la paroi bactérienne	57
Figure 14: Structure chimique de la colistine et de la polymyxine B	63
Figure 15: Mécanisme d'action des quinolones	66
Figure 16: Structure chimique de la vancomycine et la teicoplanine	71
Figure 17: Les Sources endogènes de micro-organismes responsables de la PVAM	81
Figure 18: Les Sources exogènes de micro-organismes responsables de la PVAM	82
Figure 19: Les principaux facteurs impliqués dans la pathogenèse des ECUN	84
Figure 20: Schéma général de l'étude	93
Figure 21 : Répartition des patients selon le sexe	94
Figure 22: Répartition des patients selon l'âge d'admission	95
Figure 23: Répartition des patients selon le diagnostic d'admission	96
Figure 24: Répartition des patients avec infection nosocomiale en fonction du terme de la grossesse :	97
Figure 25: Répartition des patients selon leur origine	98

Figure 26: Répartition des patients selon leur poids de naissance	99
Figure 27: Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.....	100
Figure 28: La répartition des prélèvements bactériologiques réalisés entre positive et négative.....	101
Figure 29: Les types des différents prélèvements bactériologiques négatifs.....	102
Figure 30: Les types des différents prélèvements bactériologiques positifs.	103
Figure 31: répartition des cultures selon nombre de germes isolés.....	104
Figure 32: nombre des germes isolés selon les différentes familles.	105
Figure 33: Répartition des bactéries isolées par espèces.	107
Figure 34: Profil de résistance de <i>staphylococcus spp</i> aux antibiotiques testés	108
Figure 35: profil de résistance d'enterococcus spp aux antibiotiques testés	109
Figure 36: profil de résistance des entérobactéries aux antibiotiques testés	110
Figure 37: phénotype de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines	111
Figure 38: Répartition des différents prélèvements positifs à <i>acinetobacter baumannii</i>	112

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : taux d'infection nosocomiale en fonction de la localisation pour 100 admissions.....	10
Tableau 2: répartition du taux d'infections nosocomiales en fonction de l'âge gestationnel et du poids de naissance.	12
Tableau 3: Comparaison du délai moyen d'apparition de l'infection nosocomiale dans les pays maghrébines	13
Tableau 4: résistance naturelle des staphylocoques.....	22
Tableau 5: Phénotypes de résistance aux aminosides chez les staphylocoques avec leurs conséquences sur la synergie avec les inhibiteurs de synthèse de paroi.	24
Tableau 6: Caractères d'identification des principales espèces d'entérocoques.....	27
Tableau 7: Résistance naturelle des entérocoques.....	28
Tableau 8: Les caractères d'identification biochimiques des entérobactéries les plus fréquemment rencontrés dans les infections humaines	34
Tableau 9: Résistance naturelle des entérobactéries.....	35
Tableau 10: La sensibilité naturelle des entérobactéries aux bêtalactamines selon le phénotype et l'expression génétique des bêtalactamines.....	36
Tableau 11: Profil de résistance des souches productrices de pénicillinase acquise	38
Tableau 12: Profil de résistance des souches productrices de Pénicillinase résistante aux inhibiteurs.	39
Tableau 13: Profil de résistance des souches BLSE.....	41
Tableau 14: Profil de résistance des souches productrices de céphalosporinase de haut niveau.....	42
Tableau 15: Principaux caractères d'identification des bacilles à Gram négatif non fermentaires.....	47
Tableau 16: Résistance naturelle des non fermentaires aux antibiotiques	49
Tableau 17: Différents phénotypes de résistance de P. aeruginosa vis-à-vis des bêtalactamines.....	52

Tableau 18: Différents phénotypes de résistance d'Acinetobacter baumannii vis-à-vis des bêtalactamines.....	53
Tableau 19: Résistance acquise aux autres antibiotiques.....	53
Tableau 20: Indication et recommandation posologique de l'amoxicilline	58
Tableau 21: Indications et recommandations posologiques des céphalosporines et carbapénèmes	60
Tableau 22: Indication et recommandation posologique de la colistine	64
Tableau 23: Indication et recommandation posologique de la ciprofloxacine.....	67
Tableau 24: indication et recommandation posologique de la gentamycine et amikacine	69
Tableau 25: indication et recommandation posologique des glycopeptides.	73
Tableau 26: Indications et recommandations posologiques du linézolide:.....	75
Tableau 26: Répartition des pourcentages des infections sur CCV en fonction du poids.....	78
Tableau 27: Critères de définition d'une pneumonie.....	79
Tableau 29: Les agents pathogènes associés à l'entérococolite nécrosante chez les nouveau-nés	85
Tableau 29: Diffusion des antibiotiques dans le LCR.....	86
Tableau 31: Phénotype de résistance des Entérobactéries aux bêta-lactamines.....	111
Tableau 32: répartition des prélèvements bactériologiques sur matériel en faveur d'acinetobacter baumannii.....	113
Tableau 33: Répartition des bactéries multi résistantes	114
Tableau 34: répartition du sexe des nouveau-nés infectés selon la littérature.....	116
Tableau 35: Comparaison des motifs d'hospitalisation des nouveau-nés infectés selon la littérature.....	118
Tableau 36: Comparaison de la durée moyenne de séjour des nouveau-nés infectés selon la littérature.....	120
Tableau 37: les pourcentages des familles identifiées selon la littérature.....	121
Tableau 38: Les espèces identifiées par nombre selon la littérature.....	123
Tableau 39: Le taux des bactéries multi-résistantes dans les infections nosocomiales néonatales selon la littérature :.....	127



Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LES INFECTIONS NOSOCOMIALES EN NÉONATOLOGIE	4
I. GENERALITE SUR L'INFECTION NOSOCOMIALE :	5
II. HISTORIQUE DE L'INFECTION NOSOCOMIALE.....	6
III. LA PARTICULARITE DU NOUVEAU-NE VIS-A-VIS DES INFECTIONS NOSOCOMIALES :.....	9
IV. LES FACTEURS FAVORISANTS L'INFECTION NOSOCOMIALE :.....	11
A. Facteur de risque lié à l'âge gestationnel et au poids :	11
B. Facteur de risque lié à la durée d'hospitalisation :	13
C. Facteurs de risque lié à l'utilisation des dispositifs invasifs :	14
1. Cathéter central :	14
2. Les autres prothèses :	15
V. PRINCIPALES MESURES DE PREVENTION DES IN EN NEONATOLOGIE :	16
CHAPITRE 2 : LES PRINCIPALES BACTÉRIES IMPLIQUÉES DANS LES IN EN NÉONATOLOGIE :	18
I. LES COCCI GRAM POSITIF :	19
A. Les Staphylocoques :	19
1. Définition et taxonomie :	19
2. Classification :	20
3. Sensibilité aux antibiotiques et différents phénotypes de résistances acquises	22
a. Sensibilités naturelles aux antibiotiques :	22
b. Différents phénotypes de résistances acquises :	22
b.1 Résistance aux bêtalactamines :	23
b.2 Résistance aux aminosides :	23
b.3 Résistance aux glycopeptides :	24
4. Incrimination dans les infections nosocomiales :	25
B. Les Entérocoques :	26
1. Définition et taxonomie :	26
2. Classification :	26
3. Sensibilité aux antibiotiques et différents phénotypes de résistances acquises :	28

a.	Sensibilités naturelles aux antibiotiques :	28
b.	Différents phénotypes de résistances acquises :	28
b.1	Résistance vis-à-vis des bêtalactamines :	28
b.2	Résistance vis-à-vis des aminosides :	29
b.3	Résistance vis-à-vis des glycopeptides :	30
4.	Incrimination dans les infections nosocomiales :	31
II.	LES BACILLES A GRAM NEGATIF :	32
A.	Les Entérobactéries :	32
1.	Définition et taxonomie :	32
2.	Classification :	33
3.	Sensibilité aux antibiotiques et différents phénotypes de résistances acquises	35
a.	Sensibilités naturelles aux antibiotiques :	35
b.	Différents phénotypes de résistances acquises :	36
b.1	Résistance vis-à-vis des bêtalactamines :	36
b.2	Résistance vis-à-vis des aminosides :	44
b.3	Résistance vis-à-vis des autres antibiotiques :	45
4.	Incrimination dans les infections nosocomiales :	45
B.	Les autres bacilles à gram négatif aérobies non exigeants :	46
1.	Définition et taxonomie	46
a.	Pseudomonas :	46
b.	Acinetobacter :	47
2.	Classification :	47
3.	Sensibilité aux antibiotiques et différents phénotypes de résistance acquise	48
a.	Sensibilités naturelles aux antibiotiques :	48
a.1	Pseudomonas aeruginosa :	48
a.2	Acinetobacter baumannii :	48
b.	Différents phénotypes de résistances acquises :	49
b.1	La résistance aux bêtalactamines :	49
b.2	La résistance vis-à-vis des autres antibiotiques :	53
4.	Incrimination dans les infections nosocomiales :	54

CHAPITRE 3 : LES DIFFÉRENTS ANTIBIOTIQUES UTILISÉS DANS LES INFECTIONS NOSOCOMIALES EN NÉONATOLOGIE :	55
I. LES ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LES BGN MULTI-RESISTANTS :	56
A. Bêtalactamines :	56
1.Mécanisme d'action :	57
2.Indications et posologies des molécules les plus utilisées en néonatalogie :	58
a.Pénicillines :	58
b.Céphalosporines et carbapénèmes :	59
B.Polymyxines :	62
a.Mécanisme d'action	63
b.Indications et posologies des molécules les plus utilisées en néonatalogie :	64
C.Les quinolones :	65
a.Mécanisme d'action :	65
b.Indications et posologies des molécules les plus utilisées en néonatalogie :	66
D.Les aminosides :	67
a.Mécanisme d'action :	68
b.Indications et posologies des molécules les plus utilisées en néonatalogie :	68
II.LES ANTI COCCI GRAM POSITIF MAJEURS :	71
A. Glycopeptides	71
1.Mécanisme d'action :	71
2.Indications et posologies des molécules les plus utilisées en néonatalogie :	72
B.Oxazolidinone	74
1.Mécanisme d'action :	74
2.Indications et posologies des molécules les plus utilisées en néonatalogie :	75
CHAPITRE 4 : LES PRINCIPALES INFECTIONS NOSOCOMIALES EN NÉONATOLOGIE	76
I. LES SEPTICEMIES :	77
II.LES INFECTIONS PULMONAIRES	79
III.LES ENTEROCOLITES ULCERO-NECROSANTES (81,82):	83
IV.LES MENINGITES BACTERIENNES :	86

MATÉRIELS ET MÉTHODES	88
I. MATÉRIELS ET PATIENTS :	89
A.Lieu d'étude :	89
B.Population cible :	89
II.MÉTHODES :	90
A. Type d'étude :	90
B.Période d'étude :	90
C.Recueil des données :	90
D.Les paramètres étudiés :	90
E.Critères d'inclusion :	90
F.Critères d'exclusion :	90
G.Statistiques :	91
H.Ethique :	91
RÉSULTATS	92
I. PROFIL DE L'ETUDE :	93
II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	94
A. Répartition des patients selon le sexe :	94
B.Répartition des patients selon l'âge d'admission :	95
C.Répartition des patients en fonction du diagnostic d'admission :	96
D.Répartition des patients en fonction du terme de la grossesse :	97
E.Répartition des patients en fonction de leur origine :	98
F.Répartition des patients en fonction du poids de naissance :	99
G.Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation :	100
III.DONNEES BACTERIOLOGIQUES :	101
A. Répartition des prélèvements bactériologiques réalisés :	101
B.Répartition des prélèvements bactériologiques négatifs réalisés :	102
C.Répartition des prélèvements bactériologiques positifs réalisés :	103
D.Culture bactérienne :	104
E.Profil bactériologique :	105
1. Répartition des germes par famille :	105
2. Répartition des germes par espèces :	106

F.Résistance bactérienne aux antibiotiques	108
1. Staphylocoques :	108
2. Entérocoques :	109
3. Entérobactéries :	110
4. BGN non fermentant :	112
5. Autres types de bactéries :	113
G.Bactéries multi résistantes (BMR)	113
DISCUSSIONS	115
I. DISCUSSION :	116
A.Données épidémiologiques :	116
1.Analyse selon le sexe :	116
2.Selon le diagnostic de l'admission :	117
3.Selon le terme de la grossesse et le poids de naissance :	118
4.Selon la durée d'hospitalisation :	119
B.Profil bactériologique :	121
1.Répartition des germes par famille :	121
2.Répartition des germes par espèces :	122
C.Profil de résistance aux antibiotiques	124
1.Staphylococcus :	124
2.Enterococcus :	125
3.Entérobactéries :	125
4.BGN non fermentant :	126
D.Bactéries multi-résistantes :	127
E.Limite de l'étude	127
CONCLUSION	129
ANNEXES	132
RÉSUMÉS	135
RÉFÉRENCES	139



L'infection nosocomiale constitue un véritable problème de santé publique partout dans le monde. Elle permet d'augmenter le taux de mortalité dans les établissements de santé et provoque un surcoût financier par l'allongement de la durée du séjour et des traitements antibiotiques(1).

Les unités de soins intensifs et de réanimations sont considérées comme un réservoir important de bactéries multirésistantes et un lieu où la survenue des infections associées aux soins reste fréquente. Ce risque est lié directement à la réalisation des soins est favorisé par la mise en place des procédures invasifs.

L'incidence de ces infections nosocomiales augmente de manière significative dans presque tous les pays du monde, en particulier dans les pays en voie de développement. Il s'agit de l'événement indésirable le plus fréquent dans les services de réanimations, qui touche chaque année 7 % des patients hospitalisés (tous âges confondus) (2).

Le risque pour les nouveau-nés de contracter une infection nosocomiale a toujours existé et ce risque augmente de manière proportionnelle avec l'évolution des soins. Ces derniers sont certes plus efficaces, mais ils sont souvent plus invasifs, car ils peuvent s'accompagner d'une contamination par des micro-organismes d'origine exogène ou endogène.

L'infection nosocomiale reste particulièrement grave en néonatalogie vu d'une part de la fragilité du terrain qui se caractérise par une immunité immature et aux réserves assez faibles, et d'autre part de la présence de facteurs de risques qui peuvent favoriser l'infection nosocomiale notamment le faible poids de naissance, la prématurité et le recours aux procédures invasifs (3).

La prise en charge des nouveau-nés hospitalisés en unité de soins intensifs néonataux et en réanimation s'est améliorée au cours des trois dernières décennies grâce aux progrès thérapeutiques (surfactant, nutrition parentérale, ventilation...) permettant une augmentation de la survie des nouveau-nés gravement malades.

Cependant, ces améliorations peuvent être associées à des complications, en particulier les IN, qui constituent un problème majeur en raison de la morbidité, du coût, et de la mortalité qu'elles entraînent(4).

Au Maroc, les données publiées sur les bactéries les plus incriminées dans les infections nosocomiales en néonatalogie sont rares, de ce fait nous avons effectué cette étude et nous nous sommes assignés les objectifs suivants :

Objectif général :

- Déterminer l'écologie bactérienne au sein du service par l'identification des différents germes rencontrés dans les infections nosocomiales.

Objectifs spécifiques :

- Savoir la répartition des germes avec les pourcentages entre BGN (Acinetobacter, entérobactéries,) et CGP (Staphylocoques, entérocoques,).
- Savoir le phénotype de résistance des différents germes isolés.
- Orientation de l'antibiothérapie probabiliste selon les résultats trouvés, pour lutter contre l'antibiorésistance par une utilisation rationnelle des antibiotiques.



Chapitre 1 :
Généralités sur les infections
nosocomiales en néonatalogie

I. GENERALITE SUR L'INFECTION NOSOCOMIALE :

A. Définition de l'infection nosocomiale :

Le terme « nosocomial » est originaire du grec avec *nosos* pour maladie et *komein* pour soigner, qui constitue le mot *nosokomia*, rattachant tout simplement l'infection nosocomiale à l'acte de soins.

Selon l'Organisation mondiale de la santé, l'infection nosocomiale ou infection associée aux soins peut être définie comme suit « *infection acquise à l'hôpital par un patient admis pour une raison autre que cette infection. Infection survenant chez un patient à l'hôpital ou dans un autre établissement de santé et chez qui cette infection n'était ni présente ni en incubation au moment de l'admission. Cette définition inclut les infections contractées à l'hôpital mais qui se déclarent après la sortie, et également les infections professionnelles parmi le personnel de l'établissement* ». (5)

Un délai de 48h est généralement nécessaire entre l'acte de soin et le début de l'infection pour adopter le caractère acquis de l'infection nosocomiale. Néanmoins, pour les infections des sites opératoires (ISO), ce délai peut être prolongé vers les 30 jours après l'intervention, et même vers un an lors de la mise en place d'un implant ou matériel prothétique.(6)

II. HISTORIQUE DE L'INFECTION NOSOCOMIALE(7,8) :

La naissance de l'infection nosocomiale a été parallèlement associée au développement des établissements de soins, dont le 1^{er} conçu été par les grecs au Vème siècle. Ces établissements étaient caractérisés par des conditions hygiéniques fondées sur des concepts religieux de pureté et avec une grande promiscuité, ce qui favorise la probabilité que les patients attrapent des infections nosocomiales.

Les premières formes d'hygiène hospitalière n'ont été mises en évidence qu'au XVIIIème siècle par le médecin militaire hygiéniste anglais, SIR JOHN PRINGLE, qui a signalé le danger de la surpopulation et de la mauvaise aération sur les infections acquises à l'hôpital, et qui a introduit de grandes réformes sanitaires dans les hôpitaux militaires.

En France au XIXème siècle, l'hygiène était poursuivie par une ventilation constante de l'air, tandis qu'en Tunisie à la même époque, l'hygiène était réalisée par la propreté corporelle et vestimentaire.

Le rôle des mains dans la transmission des infections notamment nosocomiales a été bien établi par Alexander GORDON en 1795, par suggestion que la fièvre puerpérale se transmet par contact d'une accouchée à l'autre, par l'intermédiaire des soignants.

En 1843, OLIVER WENDELL HOLMES avait le même avis que Alexander GORDON sur la contagiosité de la fièvre puerpérale transmise d'une femme à l'autre par le médecin ou l'infirmière.

Les 1^{eres} mesures prophylactiques pour lutter contre les infections au sein des établissements de soins, avant d'introduire la notion « d'infection nosocomiale » ont été mises en évidence par IGNAZ SEMMELWEISS, suite à l'utilisation d'une solution chlorée pour le lavage des mains de ceux qui exercent le toucher, pour combattre la transmission de la fièvre puerpérale chez les accouchées, supposant que

la fièvre puerpérale est le résultat d'une infection par des matières en décomposition, dont les mains des élèves seraient le véhicule. En 7 mois, la mortalité au sein de son établissement a été chuté de 11,4 % à 2,7 %.

À la seconde moitié du XIX^{ème} siècle, les connaissances sur l'hygiène ont vu une accélération avec les progrès de l'épidémiologie et la naissance de la bactériologie avec Louis Pasteur et Robert Koch qui ont inauguré l'ère de la microbiologie moderne.

Pasteur a étudié l'altération de la bière et aperçut que la fermentation et la putréfaction étaient dues à des êtres vivants : Action des micro-organismes, en contact avec la matière organique.

Ce qui a conduit Joseph Lister en 1865 à découvrir l'antisepsie en réduisant beaucoup les nombres de décès suite aux infections, qui peuvent être contractées en salles d'opération. Le phénol était alors utilisé pour traiter les instruments, les blessures ainsi que les blouses ; ce qui a abouti à la réduction du taux de la mortalité opératoire.

Ces découvertes ont permis de mettre en place des mesures de prévention appropriées représentées par : l'antisepsie, la désinfection et la stérilisation ; ayant comme but d'empêcher la pénétration des microbes dans l'organisme en s'appuyant sur un ensemble de procédures et de soins médicaux.

Ensuite la découverte des antibiotiques a contribué à éliminer les grandes endémies infectieuses qui sévissaient dans les pays industrialisés depuis des siècles.

Cependant, la confiance aux antibiotiques a été brisée durant les années 50 par l'apparition d'une véritable pandémie d'infections staphylococciques, essentiellement hospitalières et résistantes à la pénicilline. Ce qui a remis en place l'intérêt non seulement de l'antisepsie et des anti-infectieux, mais également de l'hygiène hospitalière avec toute ses composantes.

C'est ainsi que l'épidémiologie hospitalière regagna tout son intérêt après une longue période dominée par les progrès de l'antisepsie et des anti-infectieux.

Tous ces progrès réalisés durant ces siècles ont permis de bien comprendre la relation étroite entre l'infection nosocomiale et l'hygiène.



Figure 1: Les six pionniers de l'hygiène.(7)

III. LA PARTICULARITE DU NOUVEAU-NE VIS-A-VIS DES INFECTIONS NOSOCOMIALES :

Une infection nosocomiale du nouveau-né est définie comme tant une infection acquise après plus de 48 heures d'hospitalisation, et qui n'a pas été transmise à la naissance de la mère vers le fœtus (ce qu'on appelle l'infection materno-fœtale IMF).

Même si la définition de l'infection nosocomiale est simple, son application reste parfois difficile, vu que l'IMF se déclare dans les trois ou quatre premiers jours de la vie, donc il est difficile de faire la part entre les deux pour un nouveau-né hospitalisé dès la naissance.(9,10)

Le nouveau-né reste un terrain particulier vis-à-vis de l'infection nosocomiale, vu qu'il est sujet d'un déficit physiologique de l'immunité innée et de l'immunité adaptative, qui peut le rendre vulnérable aux agents responsables de l'IN.

Les déficits de l'immunité innée touchent les fonctions phagocytaires, les réponses cytokiniques, le système du complément et l'activité des lymphocytes Natural killers (NK).

Les déficits de l'immunité adaptative touchent les réponses des anticorps chez le nouveau-né, qui sont partiellement renforcées par des anticorps maternels (IGG) transmis par voie placentaire à partir de la 32^{ème} semaine de gestation, et leur effet est renforcé par le lait maternel riche en IGA (d'où l'intérêt de l'apport du lait maternel même pour les nouveau-nés hospitalisés).(11)

En comparant 2 études réalisées au Canada et en Espagne, elles montrent que la fréquence des IN en fonction de la localisation et l'âge varie d'un pays à l'autre, avec une prédominance du taux de l'infection chez l'enfant le plus jeune dans les différentes localisations.(10) (Tableau 1)

Tableau 1 : Taux d'infection nosocomiale en fonction de la localisation pour 100 admissions(10)

	Canada (2)		Espagne (25)	
	≤ 23 mois	≥ 5 ans	≤ 1 an	5-9 ans
Bactériémie	1,8	0,40	4,07	0,55
Infection digestive	4,5	0,52	1,34	0,45*
Infection urinaire	0,56	0,10	2,04	0,41
Infection cutanée	0,47	0,20	0,76	0,55
Plaie opératoire	0,81	0,69	0,52	0,55
Méningite	0,24	0,13	-	-
Infection respiratoire	1,69	0,25	1,15	0,68

IV. LES FACTEURS FAVORISANTS L'INFECTION NOSOCOMIALE :

A. Facteur de risque lié à l'âge gestationnel et au poids :

Les IN sont plus fréquentes en néonatalogie, par rapport aux autres tranches d'âge, en particulier chez les prématurés dont l'âge gestationnel est inférieurs à 37 SA, qui cumulent plusieurs facteurs de risque :

- Immaturité des défenses du système immunologique ;
- Absence de transmission des anticorps maternels (IgG transplacentaire) chez le grand prématuré (inférieure à 32^{ème} semaine d'âge gestationnel) ;
- Organisme initialement axénique, subit en quelques jours une contamination massive à partir de l'environnement et du personnel ;
- Recours aux gestes invasifs tels que la ventilation artificielle et les cathéters veineux centraux (CVC), avec une durée prolongée d'exposition(6,12).

Le risque d'IN chez le nouveau-né est multiplié par 4,5 si l'âge gestationnel est inférieur à 30 SA, et par 5 pour ceux dont le poids est inférieur à 1000g.

Cependant, le risque lié à l'utilisation de procédures invasives pour les nouveau-nés de moins de 1500 g est maximal, avec une densité d'incidence spécifique (DIS) des infections dues à un cathéter de 3,2 à 12,8/1000 jours de cathéter alors que pour les pneumopathies le DIS est de 3,5 à 27,3/1000 jours de ventilation (12).

Tableau 2: Répartition du taux d'infections nosocomiales en fonction de l'âge gestationnel et du poids de naissance(13).

		Taux d'incidence (%)	Densité d'incidence (/1000 jours)
Age gestationnel	≤ 28 SA	85,2	117,5
	29 à 32 SA	57,4	52,1
	33 à 36 SA	34,1	49,9
	> 36 SA	51,1	72,8
Poids			88,3
	≤ 1000 g	92,6	59
	1001 à 1500 g	56,5	50,2
	1501 à 2500 g	33,7	

SA : Semaines d'aménorrhée

Dans une étude réalisée dans une unité de soins intensifs néonataux brésilienne, ils ont examiné la distribution des IN par poids de naissance, l'âge gestationnel et la durée du séjour. Les taux les plus élevés ont été observés chez les nouveau-nés pesant moins de 1500g à la naissance (92,6%) et avec un âge gestationnel inférieur à 32 semaines (85,2%), ce qui correspond à ceux nécessitant un séjour plus long(13).

B. Facteur de risque lié à la durée d'hospitalisation :

La durée de séjour à l'hôpital est considérée comme un facteur de risque non négligeable, car 75% des infections nosocomiales se déclarent après le 6ème jour d'hospitalisation(14).

Le délai d'apparition de l'IN en fonction de la durée d'hospitalisation est variable en fonction des différentes conditions propres à chaque service, mais les valeurs de ce délai se rapprochent entre elles dans différentes études réalisées dans plusieurs pays. En comparant trois études qui ont été effectuées dans trois pays maghrébins : Maroc, Tunisie et Algérie (Tableau 3), le délai moyen d'apparition d'IN été de 7,5 jours d'hospitalisation.(15–17).

Tableau 3: comparaison du délai moyen d'apparition de l'infection nosocomiale dans les pays maghrébines(15–17).

Pays	Délai moyen d'apparition d'IN
	<i>Jours d'hospitalisation</i>
Algérie	7,2 ± 2,6 jours
Maroc	9 ± 1,23 jours
Tunisie	6,3 jours

C. Facteurs de risque lié à l'utilisation des dispositifs invasifs :

1. Cathéter central :

Le nouveau-né hospitalisé se retrouve parfois avec un état clinique fragile, dû le plus souvent à de lourdes pathologies qui peuvent expliquer le recours à des procédures invasives. Cependant l'utilisation d'un CVC ou d'un cathéter veineux ombilical (KTVO) est très fréquente.

La présence d'un CVC est associée à un risque 3.8 fois plus élevé que celui du cathéter veineux ombilical.

Le risque est multiplié par 2.5 si la durée du cathétérisme central est supérieure à 15 jours.

Pour les cathéters périphériques, le risque d'IN est multiplié par 4,5 si la mise en place est supérieure à 48 heures, et surtout si la perfusion est posée en céphalique.(12)

Les IN bactériennes dont le point de départ est un CVC sont la conséquence d'une colonisation de la prothèse par un germe qui peut avoir plusieurs origines (Figure 2) :

- Une contamination à partir de la flore cutanée du nouveau-né au niveau du site d'insertion.
- Une contamination lors de la pose ou de l'entretien du cathéter par le personnel (mains).
- A partir d'un liquide de perfusion contaminé (la moins fréquente).(6)

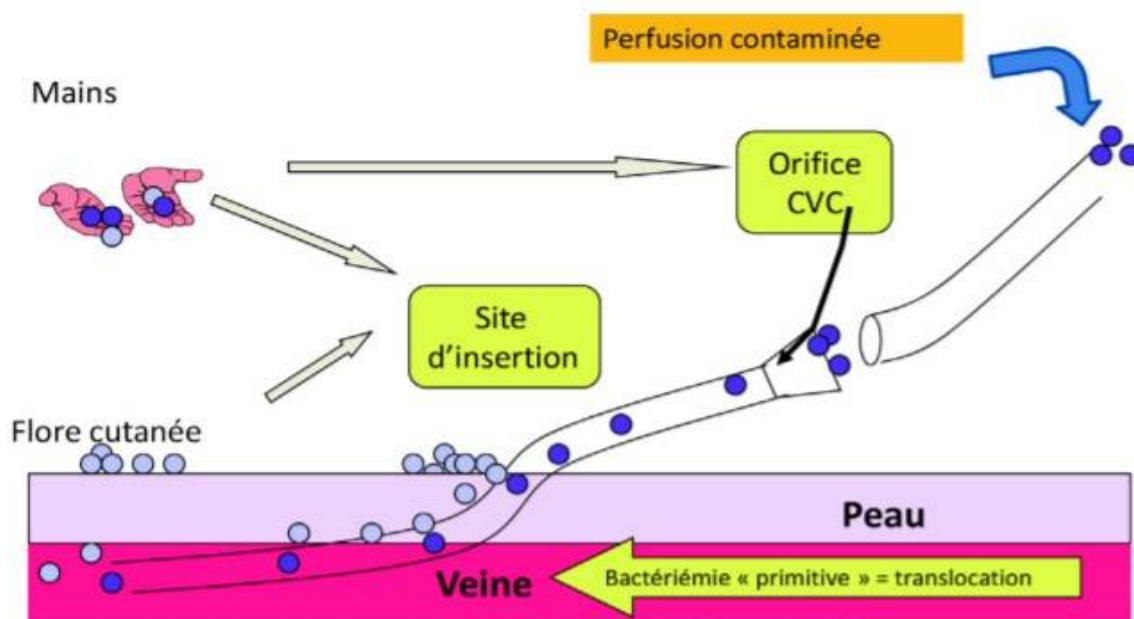


Figure 2: Mécanismes de colonisation des CVC.(6)

2. Les autres prothèses :

La ventilation artificielle invasive sur sonde est responsable de pneumonie associée à la ventilation mécanique (PAVM) qui est définie par une infection nosocomiale qui survient après 48h de ventilation mécanique. Leur densité d'incidence est de 6,5 pour 1000 jours de ventilation pour les nouveau-nés avant 28 SA et de 4 pour 1000 jours pour ceux au-delà de 28SA (18).

Alors que le risque de développer une IN est multiplié par 3,8 pour la ventilation non invasive en pression positive (nasale ou au masque) (19).

Les sondes vésicales sont aussi responsables d'un risque d'infection urinaire par voie rétrograde.

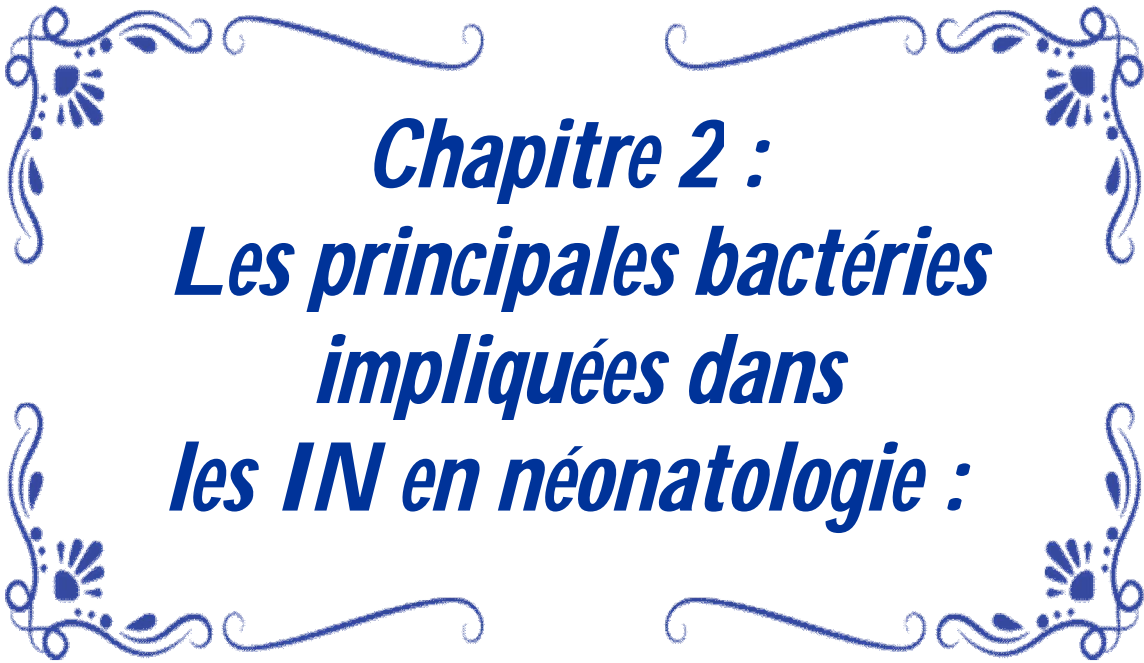
V. PRINCIPALES MESURES DE PREVENTION DES IN EN NEONATOLOGIE :

La cause principale de l'infection nosocomiale est liée à la défaillance de l'hygiène, de ce fait les différentes mesures de prévention visent à réduire ce risque au maximum pour lutter contre la transmission de microorganismes pathogènes.

Les différentes mesures de prévention des IN en néonatalogie reposent sur(6) :

- Une surveillance de façon continue du taux d'infection, de l'écologie bactérienne locale ainsi que l'identification des épidémies pour mettre en place un système d'éducation et d'amélioration de soins.
- Un respect minutieux des précautions standards par le personnel soignant (hygiène des mains+++, règles d'asepsie).
- Une mise en place des protocoles respectés et audités à propos de la fabrication, la conservation et l'administration des solutés de l'alimentation parentérale et aussi pour l'utilisation des prothèses vasculaires (pose, utilisation, durée de maintien).
- Utilisation d'une salle blanche, avec un flux laminaire dans les services pour la préparation des perfusions et des solutés de nutrition parentérale pour réduire le risque infectieux.
- Mise en place de protocoles d'isolement pour chaque nouveau-né colonisé par un germe multi-résistant aux antibiotiques.
- Usage raisonné des antibiotiques de façon à diminuer la pression de sélection antibiotique (réévaluation rapide et désescalade thérapeutique de l'antibiothérapie initiale selon les prélèvements bactériologiques, posologie et durée adéquate...).

- Une prudence particulière avec des mesures d'hygiène stricte vis-à-vis des nouveau-nés qui cumulent plusieurs facteurs de risques (les prématurés, les nouveau-nés à faibles poids de naissance).
- Une hygiène des mains par utilisation d'une solution hydroalcoolique, avant et après chaque contact avec un nouveau-né, avec le port d'une surblouse spécifique pour chaque nouveau-né.
- Une large utilisation du lait maternel.
- Un nombre de personnel soignant et une charge de travail adéquats, permettent de réduire également le risque infectieux(20)



Chapitre 2 :
Les principales bactéries
impliquées dans
les IN en néonatalogie :

Les principales bactéries responsables d'IN ont quatre caractéristiques :

- Elles sont toutes transmises par contact manuel.
- Grâce à leur capacité d'adhésion, elles peuvent coloniser les écosystèmes cutanéomuqueux et surtout digestifs.
- Elles survivent et se multiplient dans l'environnement sans perdre leur pouvoir pathogène.
- Elles sont virulentes avec un pouvoir pathogène accru surtout si l'inoculum est élevé.

Dans notre cas, on va s'intéresser aux bactéries (Cocci et bacille) les plus retrouvées en pathologies humaines, impliquées dans les IN en néonatalogie.

I. LES COCCI GRAM POSITIF :

Chez l'être humain les Cocci à Gram positif sont considérés comme des bactéries appartenant à la flore commensale de la peau et des muqueuses. De ce fait, ils sont fréquemment isolés dans les prélèvements bactériologiques, ce qui pourrait rendre difficile de faire la part, entre une situation pathogène et une contamination par une bactérie commensale de l'échantillon lorsqu'une culture est positive.

A. Les Staphylocoques :

1. Définition et taxonomie :

Les staphylocoques sont des bactéries pathogènes qui peuvent infecter les animaux et les humains, et sont responsables de nombreuses infections nosocomiales et communautaires chaque année.

Les bactéries du genre *Staphylococcus* sont définies comme appartenant à la famille des *Micrococcaceae* ; ce sont des Cocci à Gram positif, regroupées en amas ayant la forme de grappes de raisin, non sporulées, immobiles, catalase positive et oxydase négative.

Parmi les 35 espèces du genre actuellement classifiées, les principales espèces retrouvées en pratique médicale courante (infection ou colonisation) sont *S. aureus*, *S. epidermitis*, *S. haemolyticus*, *S. capitis*, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. saprophyticus*. (21)

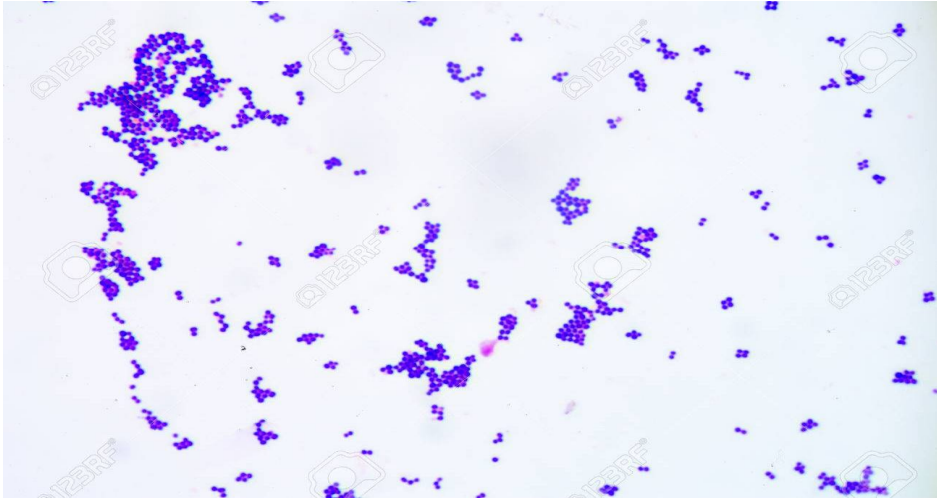


Figure 3: Aspect microscopique des staphylocoques(22)

2. Classification :

Pour différencier entre un streptocoque et un staphylocoque, on étudie l'activité de la catalase. L'introduction de colonies dans une goutte du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 à 3 %, permet la formation de bulles d'oxygène, témoin d'un test catalase positif caractéristique des staphylocoques (Figure 4).

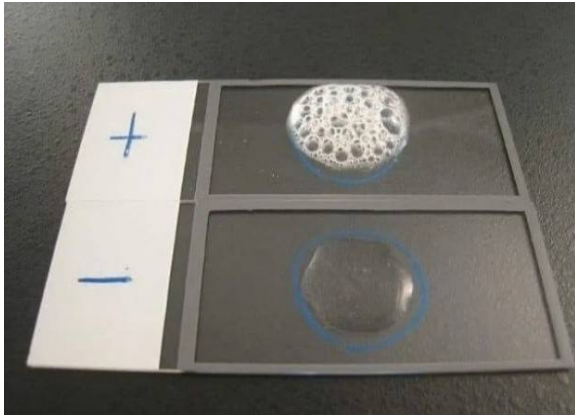


Figure 5: Test catalase(23)

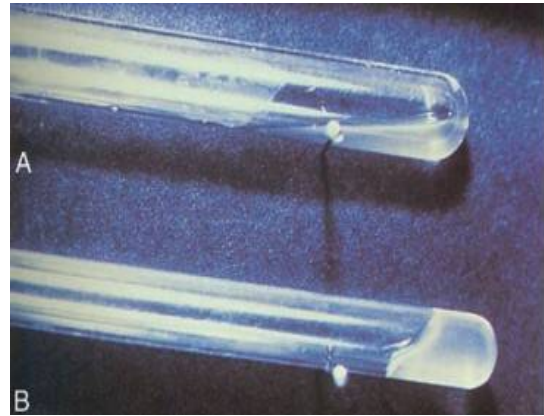


Figure 4: Test coagulase(24) .

A : Négatif B : Positif.

La différenciation des espèces de staphylocoque entre eux se fait par recherche de la coagulase libre qui consiste à mettre en évidence le pouvoir des bactéries à coaguler le plasma ; Cela se fait par mélange d'une colonie avec le plasma de lapin dans un tube à hémolyse, après une incubation à 37°C, les souches de *S. aureus* entraînent la coagulation du plasma, généralement lors des trois premières heures (Figure 5).

Autres espèces de staphylocoques (*S. hyicus*, *S. intermedius*, *S. schleiferi* subsp. *coagulans* et *S. pseudointermedius*) sont également coagulase-positifs, mais elles sont rarement isolées dans les infections humaines.

Les SCN peuvent être différenciés entre eux selon qu'ils résistent ou pas à la novobiocine. *S. epidermidis* est sensible alors que *S. saprophyticus* est résistant à la novobiocine(25).

3. Sensibilité aux antibiotiques et différents phénotypes de résistances acquises

a. Sensibilités naturelles aux antibiotiques :

Les staphylocoques se caractérisent par une résistance naturelle remarquable à plusieurs antibiotiques (Tableau 4) notamment pour ceftazidime, mécillinam et l'aztreonam(26).

Tableau 4: résistance naturelle des staphylocoques(26).

Espèces	MEC AZT CAZ	NAL	PEF	FUS	OXA	C1- 4G	ERT	LINC	STR	VAN	TEC	FOS	NOV	SUF	PMB
Cocci Gram positif	R	R													R
<i>S. saprophyticus</i>	R	R		R								R	R		R
<i>S. cohnii</i>	R	R						R					R		R
<i>S. xylosus</i>	R	R						R					R		R
<i>S. capitis</i>	R	R										R			R

R, résistant ; MEC, Mécilinam ; CAZ, ceftazidime ; AZT, aztréonam ; PEF, péfloxacine ; NAL, acide nalidixique ; FUS, acide fusidique ; C1-4G, céphalosporines de 1^{ère} à 4^{ème} génération ; OXA, oxacilline ; ERT, ertapénème ; STR, streptogramines ; LINC, lincosamides ; VAN, vancomycine ; FOS, fosfomycine ; TEC, Téricoplanine ; NOV, novobiocine ; PMB, polymyxine.

Les souches communautaires sont en général sensibles à la méticilline (Methi-S), y compris l'oxacilline (Pénicilline M) qui reste l'antibiotique de choix. Elles sont le plus souvent sensibles aux macrolides, fluoroquinolones, aminoglycosides et synergistines(24).

b. Différents phénotypes de résistances acquises :

Les mécanismes et les gènes de résistance des *S. aureus* et les *SCN* sont les mêmes, mais c'est la fréquence des résistances qui diffère : Elles sont plus élevées pour les *SCN*, surtout pour ceux isolés dans les infections humaines (*Staphylococcus haemolyticus* et *Staphylococcus epidermidis*).

b.1 Résistance aux bêtalactamines :

i. Résistance à la pénicilline G :

Actuellement, environ 95% des souches de *S. aureus* sont résistantes (Acquise) à la pénicilline G, aux carboxy-pénicillines, aux aminopénicillines et aux uréidopénicillines. Cependant l'activité est restaurée par l'association avec les inhibiteurs de pénicillinase (acide clavulanique, sulbactam ou tazobactam) ou par les céphalosporines et les carbapénèmes qui sont insensibles aux pénicillinases.

ii. Résistance à l'oxacilline :

La résistance à l'oxacilline (ou résistance à la méticilline) se caractérise par la présence d'une cible des bêtalactamines nouvelle qui rend ces souches insensibles à ces antibiotiques, ça touche la protéine de liaison aux pénicillines PLP2a, codée par le gène *mecA*.

De ce fait 2 types de phénotypes de résistance qui peuvent être déduits : Les souches Méthi-s qui conservent leur sensibilité à la méticilline, et les souches Méthi-R qui sont résistantes à la méticilline, les céphalosporines et les carbapénèmes.

b.2 Résistance aux aminosides

L'utilisation de l'aminoside a pour but l'obtention d'une synergie bactéricide avec un inhibiteur de synthèse de paroi bactérienne (glycopeptide ou bêtalactamine).

Trois types d'enzymes sont impliqués dans la résistance acquise, chacun d'entre eux confère un phénotype de résistance spécifique aux aminosides.

La production d'une aminoglycoside phosphotransférase fait perdre la synergie avec la kanamicine et l'amikacine, l'aminoglycoside nucléotidyltransférase fait perdre la synergie avec la tobramycine, kanamycine et l'amikacine, alors que l'enzyme bifonctionnelle, aminoglycoside acétyltransférase-phosphotransférase fait perdre la synergie de la gentamycine et tous les autres aminosides (sauf la streptomycine) avec les inhibiteurs de synthèse de paroi bactérienne (Tableau 5).

Tableau 5: Phénotypes de résistance aux aminosides chez les staphylocoques avec leurs conséquences sur la synergie avec les inhibiteurs de synthèse de paroi(27).

<i>Résistance</i>	<i>Conséquence pour la synergie avec les inhibiteurs de paroi</i>
Kanamycine	Pas de synergie avec amikacine
Kanamycine-tobramycine	Pas de synergie avec amikacine-tobramycine
Kanamycine-tobramycine-gentamicine	Pas de synergie avec gentamicine, tobramycine, amikacine, nétilmicine

L'amikacine est l'aminoside le plus touché chez les SARM puisque plus de 90 % d'entre eux ont une résistance à la kanamycine et à la tobramycine. De ce fait cet antibiotique doit être a priori évité dans les infections à staphylocoques.

Cependant, la gentamicine et la nétilmicine sont les moins touchées (chez environ 5-30 % des SARM), et donc ont les qualifie comme aminosides de choix en association(27,28).

b.3 Résistance aux glycopeptides : b.3

Les glycopeptides ne sont pas considérés comme des bons antibiotiques malgré leur activité sur les souches multirésistantes, leurs défauts sont liés aux CMI qui sont élevées (1 à 2 mg/L), leur diffusion intracellulaire et tissulaire faible et leur vitesse de bactéricidie lente (48 heures).

Depuis 1997, des souches avec une sensibilité diminuée aux glycopeptides ont été décrites, connues sous l'abréviation GISA (Glycopeptide Intermédiaire *S. aureus*). Leur mécanisme est en cours d'élucidation, le mécanisme mis en jeu semble être lié à l'hyperproduction de la cible, qui est un précurseur de la paroi.

Toute résistance à la vancomycine s'accompagne d'une résistance à la teicoplanine. Un niveau intermédiaire de résistance à la vancomycine est souvent associé à un échec thérapeutique de cet antibiotique.

Les linézolidés restent, en général, actifs sur les GISA(24,27).

4. Incrimination dans les infections nosocomiales :

Même Si *S. AUREUS* est le staphylocoque le plus impliqué dans les pathologies les plus graves qu'on retrouve chez l'Homme, d'autres staphylocoques à coagulase-négative peuvent également provoquer des infections. Ce sont des agents pathogènes qui sont caractérisés par leur pouvoir opportuniste : Lorsqu'ils se retrouvent devant un point d'entrée dans l'organisme et une diminution des défenses immunitaires, peuvent engendrer une infection.

Leur pouvoir pathogène par rapport aux *S. Aureus* est en général considéré comme moins dangereux. C'est le cas notamment de *Staphylococcus Epidermidis*, bactérie commensale de l'Homme qui appartient à la flore cutanéomuqueuse de la quasi-totalité de la population.

Néanmoins, ce staphylocoque peut devenir pathogène dans certaines circonstances, notamment en cas d'immunodépression (sida, radiothérapie, chimiothérapie, chez le nouveau-né) ou en cas d'utilisation des dispositifs invasifs (prothèses osseuses ou cardiaques, sondes, cathéters, etc.).

C'est le cas des infections nosocomiales que l'on retrouve lors de la contamination du matériel implanté par des souches provenant de la flore cutanéomuqueuse du patient ou du personnel soignant.

Le *Staphylococcus saprophyticus* est la seconde bactérie responsable des infections urinaires après *Escherichia Coli* chez les jeunes femmes(29).

B. Les Entérocoques :

1. Définition et taxonomie :

Les entérocoques sont des cocci à Gram positif disposés en diplocoques anaérobies aérotolestants dépourvus d'oxydase et de catalase.

Ils sont responsables d'infections urinaires, endocardites et d'autres infections, soit à partir d'une porte d'entrée digestive ou sur KT pour les patients hospitalisés.

Pendant longtemps, les entérocoques ont été classés comme étant des bactéries qui appartiennent au genre *Streptococcus*, jusqu'en 1984, suite à une analyse génomique qui a montré qu'il était plus approprié de créer le genre *Enterococcus*.

Parmi plus de 54 espèces, les principales espèces retrouvées en pratique médicale courante sont *Enterococcus faecalis* et à un moindre degré *Enterococcus faecium*.

Ils appartiennent au groupe D de la classification de Lancefield, dans lequel on retrouve les streptocoques du groupe D, sauf *Streptococcus Bovis*(30,31).

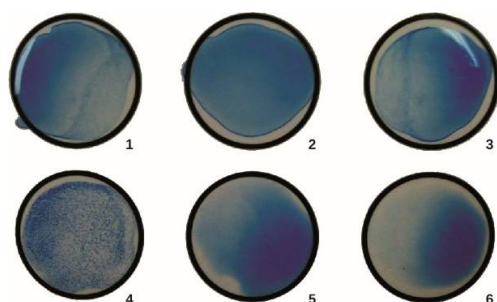
2. Classification :

La différenciation entre les staphylocoques et les entérocoques se fait par l'étude de l'activité de la catalase, les entérocoques sont des bactéries catalase négative.

Cependant, la différenciation entre les streptocoques et les entérocoques se fait selon des critères structuraux, biochimiques, culturels et aussi par étude des résistances naturelles.

- Du point de vue structural, les entérocoques sont caractérisés par la présence d'acide téichoïque dans la paroi bactérienne porteur de l'antigène D, ce qui permet de les classer en groupe D de la classification de Lancefield (Figure 6).

- Leur croissance en milieux de culture non enrichis par les facteurs de croissance, et même en milieux hostiles (NaCl 6,5 %, bile) explique leur persistance dans l'environnement.
- Les entérocoques sont moins sensibles aux antibiotiques que les streptocoques : Ils ont une résistance naturelle aux céphalosporines et à plusieurs autres familles d'antibiotiques(31,32).



1,2,3,5,6 :test négatif. 4 : Test positif avec présence d'agglutination.

Figure 6: kit de Test rapide agglutination latex : Groupage A,B,C,D,F et G (Lancefield)(33).

La différenciation des espèces d'entérocoques entre elles se fait par l'étude des caractères cultureux, antigéniques et biochimiques (Tableau 6).

E. faecalis se caractérise par la résistance au tellurite de potassium(34).

Tableau 6: Caractères d'identification des principales espèces d'entérocoques(34).

	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i>	<i>E. casseliflavus</i>	<i>E. mundtii</i>	<i>E. durans</i>	<i>E. hirae</i>	<i>E. avium</i>	<i>E. raffinosus</i>
Mobilité	-	-	+	+	-	-	-	-	-
Pigmentation jaune	-	-	-	+	+	-	-	-	-
Résistance au tellurite de potassium	+	-	-	-	V	-	-	-	-
Production d'acétoïne	+	+	V	V	+	+	+	V	V
Hydrolyse de l'arginine	+	+	+	V	+	+	+	-	-
Fermentation du									
- Mannitol	+	+	+	+	+	-	-	+	+
- Sorbitol	+	-	-	V	V	-	-	+	+
- Arabinose	-	+	+	+	+	-	-	+	+
- Raffinose	-	-	+	V	V	-	V	-	+
- Saccharose	+	+	+	+	+	-	+	V	+
- Lactose	+	+	+	+	+	+	+	+	+
- Méthyl- α -D-glucopyranoside	-	-	+	+	-	-	-	+	+
- Sorbose	-	-	-	-	-	-	-	+	+

+ : > 85 % de souches positives; - : < 15 % de souches positives; V : caractère variable selon les souches.

3. Sensibilité aux antibiotiques et différents phénotypes de résistances acquises :

a. Sensibilités naturelles aux antibiotiques :

Les entérocoques se caractérisent par une résistance naturelle à plusieurs antibiotiques (Tableau 7), dont les céphalosporines, le mécilinam, l'aztreonam, l'ertapénème et les sulfamides.

Tableau 7: Résistance naturelle des entérocoques(26).

Espèces	MEC AZT CAZ	NAL	PEF	FUS	OXA	C1-4G	ERT	LINC	STR	VAN	TEC	FOS	NOV	SUF	PMB
Cocci Gram positif	R	R													R
<i>Enterococcus</i> spp.	R	R	R	R	R	R	R							R	R
<i>E. faecalis</i> , <i>E. avium</i>	R	R	R	R	R	R*	R	R	R					R	R
<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R				R	R

R, résistant ; MEC, Mécilinam ; CAZ, ceftazidime ; AZT, aztréonam ; PEF, péfloxacine ; NAL, acide nalidixique ; FUS, acide fusidique ; C1-4G, céphalosporines de 1^{ère} à 4^{ème} génération ; OXA, oxacilline ; ERT, ertapénème ; STR, streptogramines ; LINC, lincosamides ; VAN, vancomycine ; FOS, fosfomycine ; TEC, Téricoplanine ; NOV, novobiocine ; PMB, polymyxine.

Toutes les souches du groupe *E. gallinarum* et *E. casseliflavus* possèdent les gènes vanC conférant une faible résistance naturelle aux antibiotiques glycopeptides tels que la vancomycine(26).

b. Différents phénotypes de résistances acquises :

b.1 Résistance vis-à-vis des bêtalactamines :

Les entérocoques ont la particularité de produire une PLP (PLP5) de faible affinité pour les bêtalactamines, qui est à l'origine d'une résistance naturelle aux céphalosporines avec une augmentation des valeurs de la CMI vis-à-vis des pénicillines, de dix à 100 fois supérieures à celles retrouvées chez les streptocoques.

La résistance acquise peut se manifester par trois mécanismes :

- **Production de bêtalactamines :** De nos jours, ce mécanisme reste presque exclusivement à l'*E. faecalis*, il conduit à la production de pénicillinase responsable d'une augmentation de la CMI jusqu'à 8 µg/ml. Cependant l'activité de l'antibiotique peut être restaurée par un inhibiteur de pénicillinase.
- **Hyperproduction de la PLP5 :** Ce mécanisme de résistance est responsable d'une augmentation de la CMI jusqu'à 32 µg/ml.
- **Mutation de la PLP5 :** Ce mécanisme est observé chez *E. faecium* par des mutations survenant près du site actif de la PLP5, il conduit à des CMI de la pénicilline supérieure à 32 µg/ml.

En pratique, l'ampicilline ou l'amoxicilline sont des molécules de choix dans le traitement des infections à *E. faecalis*.

Cependant, les souches d'*E. faecium* sont le plus souvent résistantes à l'amoxicilline par modification de la PLP5.

b.2 Résistance vis-à-vis des aminosides

Les entérocoques possèdent naturellement une résistance de bas niveau aux aminosides, suite à une anomalie de transport membranaire de ces antibiotiques. En absence d'une résistance à haut niveau par mécanisme acquis, l'association avec les antibiotiques actifs sur la synthèse de la paroi bactérienne (β-lactamines et glycopeptides) est synergique et augmente l'effet bactéricide.

La résistance acquise de haut niveau aux aminosides :

- **Par mécanisme enzymatique :** Chez *E. Faecium* : se fait par des enzymes plasmidiques qui sont retrouvés chez les staphylocoques et conduisant aux mêmes phénotypes de résistance.
- **Mutations chromosomiques :** Chez *E. faecalis* : le haut niveau de résistance résulte de mutations ribosomales.

Dans les deux cas, la résistance de haut niveau aux aminosides provoque une abolition de la synergie avec les antibiotiques actifs sur la synthèse de la paroi bactérienne

b.3 Résistance vis-à-vis des glycopeptides :

Les souches d'entérocoques résistantes aux glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) ont été isolées pour la première fois en 1986, soit 30 ans après l'introduction de la vancomycine.

Mécanisme de résistance des ERG :

Le gène impliqué dans la résistance appartient à la série « van » (opérons) qui entraîne une modification de la cible avec :

- Une synthèse de précurseurs de faible affinité (DAla-DSerPP ou DAla-DLacPP).
- Une élimination des précurseurs de haute affinité.

La résistance naturelle à la vancomycine est observée chez trois espèces des entérocoques *gallinarum*, *E. casseliflavus*, et *E. flavescens* avec des CMI entre 2 et 32 µg/ml. Le support de cette résistance est le gène vanC (chromosomique et non transférable).

La résistance acquise concerne essentiellement *E. faecium* et *E. faecalis*, avec 6 types de phénotypes : Van A, B, D, G, E, C.

Le phénotype Van D est décrit uniquement chez les souches d'*E. faecium*, alors que le phénotype Van E implique seulement les souches d'*E. faecalis*.

L'incidence en France des entérocoques résistants à la vancomycine reste faible (< 2 %), alors qu'aux États-Unis est de 28 %, ces microorganismes sont souvent multi-résistants et responsable d'épidémies(28,34).

Au Maroc, plusieurs études ont été menées dans ce sens, notamment à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, qui ont trouvé une prévalence de 4% des entérocoques résistants aux glycopeptides. Alors qu'au CHU Mohammed VI d'Oujda

les entérocoques résistants à la vancomycine ont représenté un pourcentage de 8,6% des bactéries multirésistantes isolées à partir des prélèvements d'origine abdominale(35).

4. Incrimination dans les infections nosocomiales :

Les entérocoques sont considérés parmi les bactéries les plus incriminées dans les infections nosocomiales, du fait de leur présence constante dans le tube digestif des patients.

Ces dernières années, plusieurs épidémies hospitalières à entérocoques multirésistants aux antibiotiques ont été décrites.

Bien que les entérocoques aient un pouvoir pathogène faible, l'émergence récente de cas groupés de souches d'entérocoques résistants à la vancomycine rend la situation préoccupante puisque les alternatives thérapeutiques sont limitées(36,37).

II. LES BACILLES A GRAM NEGATIF :

Les bacilles à Gram négatif (BGN) sont retrouvés très fréquemment en pathologie humaine, ils peuvent être responsables de diverses pathologies, si certaines d'entre eux ont une spécificité syndromique méningée (*Escherichia coli* K1, etc.), génitale (*Gardnerella*), entérique (*Escherichia coli*, *Salmonella*, etc.), endocardique, septicémique, etc., d'autres ont un spectre pathogène très large.

Certains d'entre eux font partie de la flore normale de l'Homme (c'est le cas des entérobactéries), d'où la nécessité d'un dialogue clinico-biologique permanent pour incriminer les germes ou pas(34).

Dans notre cas, on va s'intéresser aux BGN les plus retrouvés dans les infections nosocomiales en néonatalogie (Entérobactéries, *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*).

A. Les Entérobactéries :

1. Définition et taxonomie :

Les entérobactéries composent une famille très hétérogène, réparties entre ceux qui sont commensales (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella sp*), pathogènes (*Shigella*, *Yersinia pestis*) ou encore saprophytes (*Serratia sp*, *Enterobacter sp*). Elles se définissent par 7 caractères communs propres à cette famille :

- Bacilles à Gram négatif (0,6 microns de large, 2 à 4 microns de long sur 0,4 à).
- Poussant sur milieux de culture ordinaires.
- Mobiles avec ciliature péritriche ou immobiles.
- Aérobie - anaérobie facultatif.
- Réduisant les nitrates en nitrites.
- Fermentant le glucose avec ou sans production de gaz.
- Oxydase négative.

2. Classification :

Les entérobactéries sont différenciées des autres BGN par l'étude du pouvoir fermentaire ainsi que de l'activité de l'oxydase (Figure 7).

L'oxydase permet de les différencier de la famille des *Pseudomonas*, alors que la fermentation du glucose permet de les distinguer de l'*Acinetobacter baumannii*.

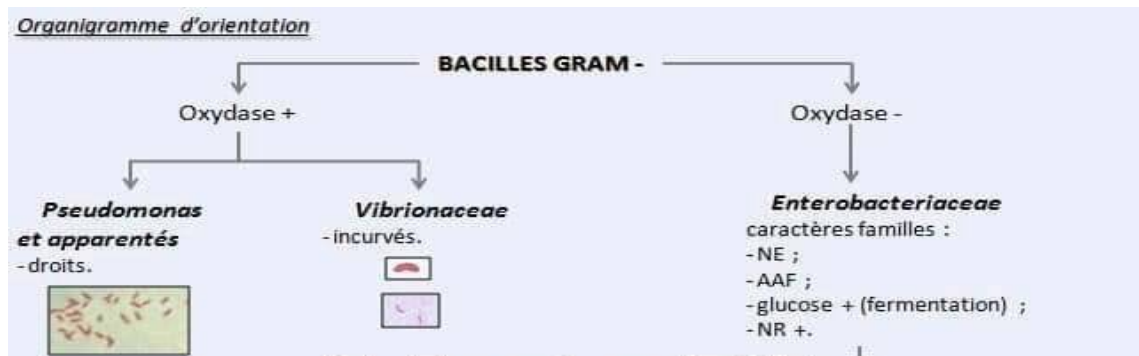


Figure 7: Les caractères biochimiques de différenciation entre les BGN(38).

La différenciation des espèces des entérobactéries entre elles est fondée sur des caractères biochimiques, parmi les plus utilisés en pratique quotidienne on trouve : La recherche de l'uréase et de l'indole, ainsi que la fermentation du lactose et du citrate (Tableau 8). Ces tests permettent d'offrir au bactériologiste un moyen pratique d'orientation dans l'identification d'une entérobactérie.

Tableau 8: Les caractères d'identification biochimiques des entérobactéries les plus fréquemment rencontrés dans les infections humaines(34).

	<i>Escherichia</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Serratia</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Shigella</i>	<i>Proteus</i>	<i>Providencia</i>	<i>Yersinia</i>
Lactose	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
ONPG	+	+	+	+	+	-	+/-	-	-	+
Indole	+	-	-	+/-	-	-	+/-	+/-	+	+/-
VP (Acétoïne)	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
Citrate	-	+	+	+	+	+/-	-	+/-	+	-
Mobilité	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-
Urée	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+
PDA	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
H2S	-	+/-	-	-	-	+	-	+/-	-	-

A noter qu'au sein de chaque genre, on peut individualiser des espèces par l'étude des caractères antigéniques du fait que toutes les entérobactéries possèdent des antigènes de paroi appelés somatiques ou antigènes O.

Les entérobactéries mobiles possèdent en plus des antigènes flagellaires (relatif à la présence de flagelles) ou antigènes H.

Enfin, certaines possèdent un antigène d'enveloppe ou antigène K (c'est le cas d'E. coli K1 responsable des infections materno-fœtales chez le nouveau-né)(34,38,39).

3. Sensibilité aux antibiotiques et différents phénotypes de résistances acquises (34,40–42).

a. Sensibilités naturelles aux antibiotiques :

Les entérobactéries se caractérisent par un profil de résistance naturelle remarquable à plusieurs antibiotiques (Tableau 9), le Tribu Proteeae (compris *Proteus*, *Morganella* et *Providencia*) présente une résistance naturelle à la colistine, nitrofurantoïne, tétracycline et la tigécycline, avec une sensibilité intermédiaire envers l'imipénème (faible affinité aux PLP2).

Tableau 9: Résistance naturelle des entérobactéries(26).

Espèces	AM	AMIB	TIC/ PIP	C1G	FOX	CXM	GEN	TOB	TET	TIG	COL	NIT
<i>C. freundii</i> , <i>C. braakii</i> , <i>C. murliniae</i> , <i>C. werkmanii</i> , <i>C. youngae</i>	R	R		R	R							
<i>C. amalonaticus</i> , <i>C. sedlakii</i> , <i>C. farmeri</i> , <i>C. rodentium</i> , <i>C. koseri</i>	R		R	R		R						
<i>K. aerogenes</i>	R	R		R	R							
<i>E. cloacae</i> complex	R	R		R	R						R*	
<i>E. hermannii</i>	R		R									
<i>H. alvei</i> , <i>H. paraalvei</i>	R	R		R							R	
<i>Klebsiella</i> spp., <i>Raoultella</i> spp.,	R		R									
<i>M. morganii</i>	R	R		R					R	R	R	R
<i>P. mirabilis</i>									R	R	R	R
<i>P. vulgaris</i> , <i>P. penneri</i>	R			R		R			R	R	R	R
<i>P. rettgeri</i>	R	R		R		R			R	R	R	R
<i>P. stuartii</i>	R	R		R		R	R	R	R	R	R	R
<i>S. marcescens</i>	R	R		R	R	R		R	R ¹		R	R
<i>Y. enterocolitica</i>	R	R	R	R	R							

R, résistant ; R*, résistance hétérogène chez plusieurs sous-groupe phylogénétiques ; AMIB, aminopenicillines-inhibiteur de betalactamase ; AM, aminopénicillines ; PIP, piperacilline ; TIC, ticarcilline ; C1G, cephalosporine de 1^{ère} génération ; FOX, cefoxétine ; CXM : céfuroxime ; TOB, tobramycine, GEN, gentamycine ; TET, tétracycline.

R tétra et doxycycline mais pas mino et tigécycline.

La résistance intrinsèque (naturelle) des entérobactéries aux bêtalactamines est variable selon le type d'espèce, de ce fait 7 grands phénotypes de résistance intrinsèque ont été identifiés, selon la prédisposition génétique de gènes de β -lactamases.

Tableau 10: La sensibilité naturelle des entérobactéries aux bêtalactamines selon le phénotype et l'expression génétique des bêtalactamines(26).

	Phénotype du Groupe						
	0	1	2	3	4	5	6
	<i>Salmonella spp.</i> <i>P. mirabilis</i>	<i>E. coli</i> <i>Shigella spp.</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. koseri</i>	<i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei</i> ...	<i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Serratia fonticola</i>	<i>P. vulgaris</i> <i>P. penneri</i>	<i>Kluyvera</i> <i>Rahnella</i> <i>Citrobacter sedlakii</i>
Antibiotique	Absence de gènes de β -lactamase	Céphalosporinase chromosomique non inductible	Pénicillinase de bas niveau constitutive	Céphalosporinase de bas niveau, chromosomique et inductible par les β -lactamines	Pénicillinase de bas niveau + Céphalosporinase de bas niveau	Céphalosporinase inductible (Céfuroximase)	BLSE chromosomique de bas niveau
Amox	S	S/I	R	R	R	R	I/R
Amox + Ac Clav	S	S/I	S	R	R	S	S/I
Ticarilline	S	S	R	S	R	S	I/R
Ticar + Ac Clav	S	S	S	S	S	S	S
Pipéracilline	S	S	I	S	I	S	I
Pip + Tazo	S	S	S	S	S	S	S
C1G	S	S/I	S	R	R	R	I/R
C2G	S	S	S	S/I/R	S/I	R	I/R
Céfoxitine (céphamycine)	S	S	S	S/I/R	S	S	S
C3G	S	S	S	S	S	S	S/I
C4G	S	S	S	S	S	S	S/I
Carbapénèmes	S	S	S	S	S	S	S
Remarque	Proteus, Morganella, Providencia : imipénème S/I (faible affinité PLP2)						

b. Différents phénotypes de résistances acquises :

b.1 Résistance vis-à-vis des bêtalactamines :

Les phénotypes de résistance acquise chez les BGN aux antibiotiques sont dus à 5 mécanismes (modification de la cible, diminution de la perméabilité, surexpression d'efflux, inactivation enzymatique et échange plasmidique des gènes de résistance) qui sont illustrés dans la figure ci-dessous :

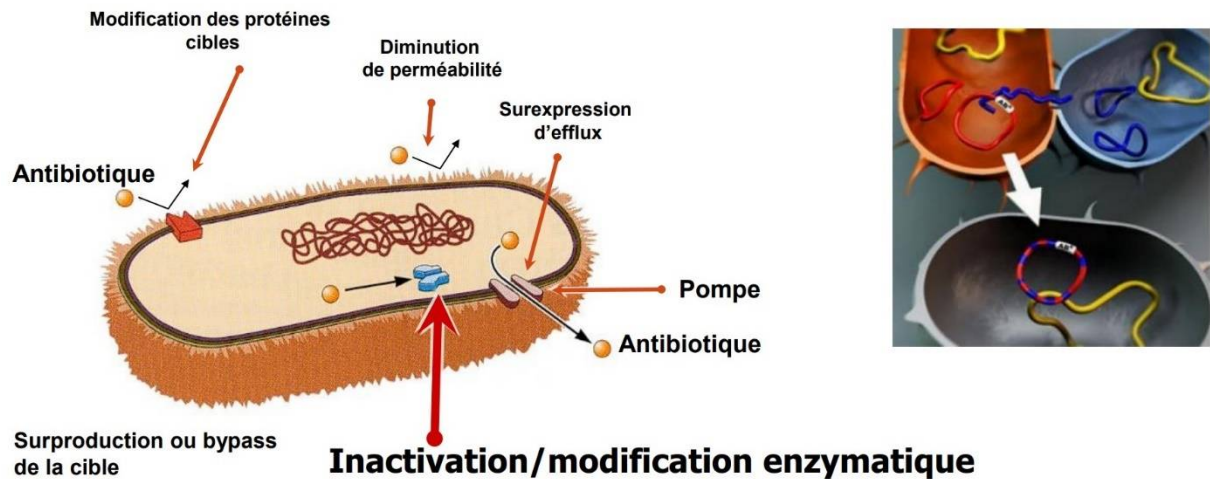


Figure 8: Mécanismes de résistance acquise chez les BGN(43).

i. Production de bêtalactamases :

Pénicillinase acquise : Ce sont des pénicillinases plus ou moins inhibées par les inhibiteurs de bêtalactamases (acide clavulanique, tazobactam, etc.) selon le niveau d'expression (Tableau 11) :

- **Pénicillinase Bas niveau :** La résistance touche l'amoxicilline, ticarcilline, piperacilline, et les céphalosporines de 1^{er} generation, mais sensible lors de l'association avec les inhibiteurs de bêtalactamase.
- **Pénicillinase Haut niveau :** Surexpression de pénicillinase rendant la sensibilité non restaurée par les inhibiteurs de bêtalactamase.

Tableau 11: Profil de résistance des souches productrices de pénicillinase acquise (26,34):

Pénicillinase résistante aux inhibiteurs (Phénotype TRI, OXA) :

Antibiotique	Pénicillinase acquise : Phénotype du Groupe			
	0 et 1	2	3	5
	<i>Salmonella spp.</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>Shigella spp.</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. koseri</i>	<i>Enterobacter, Citrobacter,</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei...</i>	<i>P. vulgaris</i> <i>P. penneri</i>
	Absence de gènes de β-lactamase	Pénicillinase de bas niveau constitutive	Céphalosporinase de bas niveau, chromosomique et inducible par les β-lactamines	Céphalosporinas inducible (Céfuroximase)
Amox	R	R	R	R
Amox + Ac Clav	S/I/R	S/I/R	R	S/I/R
Ticarcilline	R	R	R	R
Ticar + Ac Clav	S/I/R	S/I/R	S/I/R	S/I/R
Pipéracilline	I/R	I/R	I/R	I/R
Pip + Tazo	S/I	S/I	S/I	S/I
C1G	S/I/R	S/I/R	R	R
C2G	S	S/I	S/I/R	R
Céfoxitine (céphamycine)	S	S	S/I/R	S
C3G	S	S	S	S
C4G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S

Elles confèrent généralement une résistance aux carboxy et aminopénicillines, seules ou associées avec les inhibiteurs

La résistance aux uréidopénicillines reste faible voire absente avec l'association pipéracilline-tazobactam, La correction des résultats sensibles des uréidopénicillines en intermédiaires est souhaitable (Tableau 12).

Les céphalosporines de 1^{ère} génération restent sensibles pour les groupes de 0 à 1.

Le phénotype OXA (β-lactamases de classe D) est responsable d'un plus haut niveau de résistance y compris pour l'association pipéracilline-tazobactam, avec souvent une sensibilité intermédiaire aux céphalosporines de 1^{er} génération voire même parfois une résistance intermédiaire aux céphalosporines de 4^{ème} génération.

Tableau 12: Profil de résistance des souches productrices de Pénicillinase résistante aux inhibiteurs(26,34).

Antibiotique	Pénicillinase résistante aux inhibiteurs			
	0 et 1	2	3	5
	<i>Salmonella spp.</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>Shigella spp.</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. koseri</i>	<i>Enterobacter, Citrobacter,</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei ...</i>	<i>P. vulgaris</i> <i>P. penneri</i>
	Absence de gènes de β-lactamase	Pénicillinase de bas niveau constitutive	Céphalosporinase de bas niveau, chromosomique et inducible par les β-lactamines	Céphalosporinase inducible (Céfuroximase)
Amox	R	R	R	R
Amox + Ac Clav	R	R	R	R
Ticarcilline	R	R	R	R
Ticar + Ac Clav	R	R	R	R
Pipéracilline	I/R	I/R	I/R	I/R
Pip + Tazo	I/R	I/R	I/R	I/R
C1G	S	S	R	R
C2G	S	S	S/I/R	R
Céfoxitine (céphamycine)	S	S	S/I/R	S
C3G	S	S	S	S
C4G	S/I	S/I	S/I	S/I
Carbapénèmes	S	S	S	S

Bêtalactamase à spectre étendu (BLSE) :

Elles sont responsables d'une résistance à toutes les pénicillines, aux C1G et C2G et au moins une céphalosporine de 3/4e génération ou à l'aztréonam (Tableau 13).

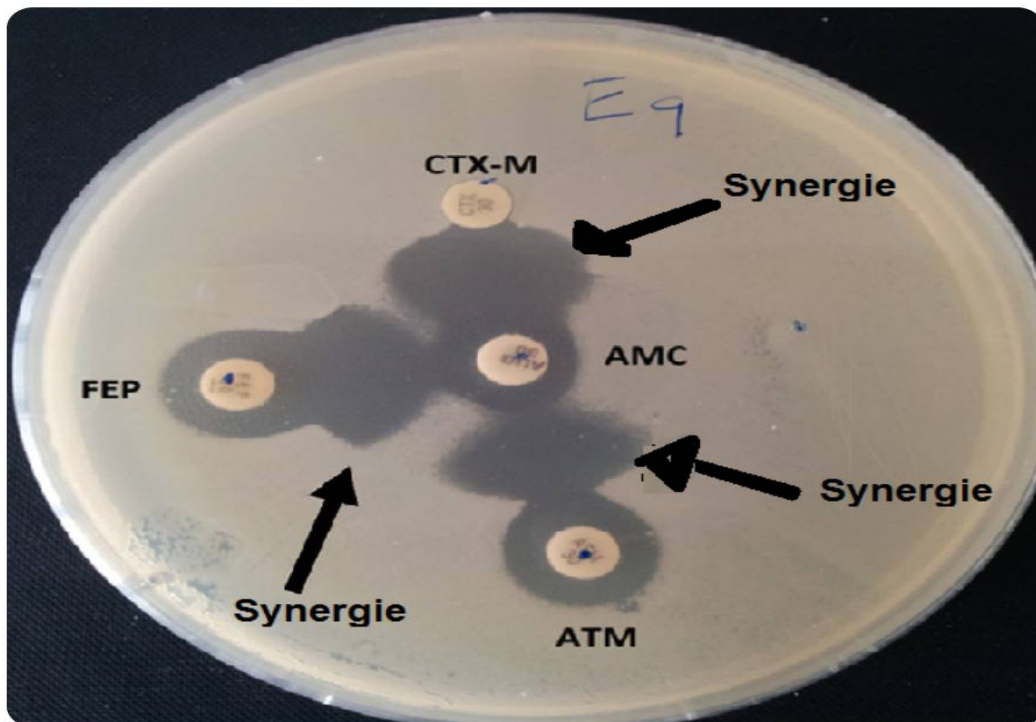


Figure 9: Aspect en bouchant de champagne caractéristique de la synergie en présence d'une BLSE(41).

L'association pipéracilline-tazobactam représente l'association pénicilline-inhibiteur la plus souvent active.

L'identification des souches BLSE repose sur la mise en évidence d'une synergie entre au moins une C3/4G ou l'aztréonam avec l'acide clavulanique (Figure 9).

La céfoxitine est non hydrolysée par les BLSE, les céphalosporines de 4^{-ème} génération sont souvent résistants ou avec une sensibilité intermédiaire.

C'est une résistance plasmidique, donc transférable entre les bactéries.

Tableau 13: Profil de résistance des souches BLSE (26,34):

Antibiotique	BLSE			
	0 et 1	2	3	5
	<i>Salmonella spp.</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>Shigella spp.</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. koseri</i>	<i>Enterobacter, Citrobacter,</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei ...</i>	<i>P. vulgaris</i> <i>P. penneri</i>
	Absence de gènes de β-lactamase	Pénicillinase de bas niveau constitutive	Céphalosporinase (AmpC) de bas niveau, chromosomique et inducible par les β-lactamines	Céphalosporinase inducible (Céfuroximase)
Amox	R	R	R	R
Amox + Ac Clav	S/I/R	S/I/R	R	S/I/R
Ticarilline	R	R	R	R
Ticar + Ac Clav	S/I/R	S/I/R	S/I/R	S/I/R
Pipéracilline	R	R	R	R
Pip + Tazo	S/I/R	S/I/R	S/I/R	S/I/R
C1G	R	R	R	R
C2G	R	R	R	R
Céfoxitine (céphamycine)	S	S	S/I/R	S
C3G	S/I/R	S/I/R	S/I/R	S/I/R
C4G	S/I/R	S/I/R	S/I/R	S/I/R
Carbapénèmes	S	S	S	S

Les céphalosporinases haut niveau :

L'hyperproduction d'une céphalosporinase confère une résistance à toutes les pénicillines, seules ou en association avec des inhibiteurs ainsi qu'à toutes les C2G, y compris la céphamycine et aussi aux C3G.

Les C4G ne sont généralement pas touchées (Tableau14).

Ce type de bêtalactamase est plasmidique ou chromosomique selon le groupe d'entérobactéries mis en jeu.

Tableau 14: Profil de résistance des souches productrices de céphalosporinase de haut niveau(26,34) :

	0 et 1	2	3	5
	<i>Salmonella spp.</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>Shigella spp.</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. koseri</i>	<i>Enterobacter, Citrobacter,</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei...</i>	<i>P. vulgaris</i> <i>P. penneri</i>
Antibiotique		Pénicillinase de bas niveau constitutive	Céphalosporinase (AmpC) de bas niveau, chromosomique et inducible par les β-lactamines	Céphalosporinase inducible (Céfuroximase)
Amox	R	R	R	R
Amox + Ac Clav	R	R	R	R
Ticarilline	I/R	I/R	I/R	I/R
Ticar + Ac Clav	I/R	I/R	I/R	I/R
Pipéracilline	I/R	I/R	I/R	I/R
Pip + Tazo	I/R	I/R	I/R	I/R
C1G	R	R	R	R
C2G	I/R	I/R	I/R	I/R
Céfoxitine (céphamycine)	I/R	I/R	I/R	I/R
C3G	S/I/R	S/I/R	S/I/R	S/I/R
C4G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S
Type de β-lactamase	<i>ampC</i> chromosomique ou plasmidique	<i>ampC</i> plasmidique	<i>ampC</i> chromosomique	

Carbapénèmase :

Trois principales familles de Carbapénèmase peuvent être rencontrées chez les entérobactéries :

- **Classe A « sérine protéases »** : Retrouvées chez les entérobactéries principalement chez *Klebsiella pneumoniae*.

Activité +/- inhibée par les Inhibiteurs de bêtalactamase, hydrolyse toutes les β-lactamines (sauf céfoxitine +/- ceftazidime : mauvais substrats).

- **Classe B « métallo-β-lactamases, Zn²⁺ »** : Retrouvées chez les entérobactéries et *P. aeruginosa*.

Hydrolysent toutes les β-lactamines y compris les carbapénèmes, sauf l'aztréonam.

Mises en évidence par le biais d'une synergie entre un ion métallique comme l'EDTA et les carbapénèmes ou la ceftazidime.

- **Classe D « oxacillinases, sérine protéases »** : Retrouvées chez les entérobactéries.

Ce sont les Carbapénémases les plus fréquentes, observées chez *K. pneumoniae*, *E. coli* et *Enterobacter* spp.

Hydrolysent les carbapénèmes mais pas les C3G / C4G.

iii. Résistances non enzymatiques :

Modification de la cible :

Ce type de résistance aux bêtalactamines se manifeste par une modification des PLP suite à une mutation, c'est l'exemple de diminution de la production de la PLP1A qui s'associe à une résistance au mécillinaam et l'imipenème chez *P. mirabilis*.

Chez les entérobactéries ces mutations restent rares.

Diminution de la perméabilité :

Elle se manifeste par une modification ou perte de porines

Ce type de résistance est assez fréquent chez les entérobactéries.

Trois phénotypes de résistance sont associés à ces modifications :

- Une résistance de bas niveau aux *CEPHAMYCINE* (céfoxitine), associée ou non à une résistance de bas niveau aux C1G et C2G.
- Une résistance isolée aux C4G chez des souches hyperproductrices de céphalosporinases.
- Une résistance aux carbapénèmes chez des souches productrices de céphalosporinase de haut niveau ou de BLSE.

Hyperproduction du système d'efflux :

La résistance aux β -lactamines par hyperproduction du système d'efflux a été clairement identifiée dans plusieurs études notamment chez *K. pneumoniae*.

Cependant, ce type de mécanisme touche préférentiellement la céfoxitine et les C2G, ce qui rend difficile de les distinguer des résistances par modification des porines (de point de vue phénotypique).

b.2 Résistance vis-à-vis des aminosides :

La résistance aux aminosides par les entérobactéries est essentiellement enzymatique, avec 3 classes d'enzymes selon la réaction qu'ils catalysent (Figure 10) :

- Aminoside N-acétyltransférase (AAC) \rightarrow acétylation d'un groupement NH_2 ;
- Aminoside O-phosphotransférase (APH) \rightarrow phosphorylation d'un groupement OH ;
- Aminoside O-nucléotidyltransférase (ANT) \rightarrow nucléotidylation d'un groupement.

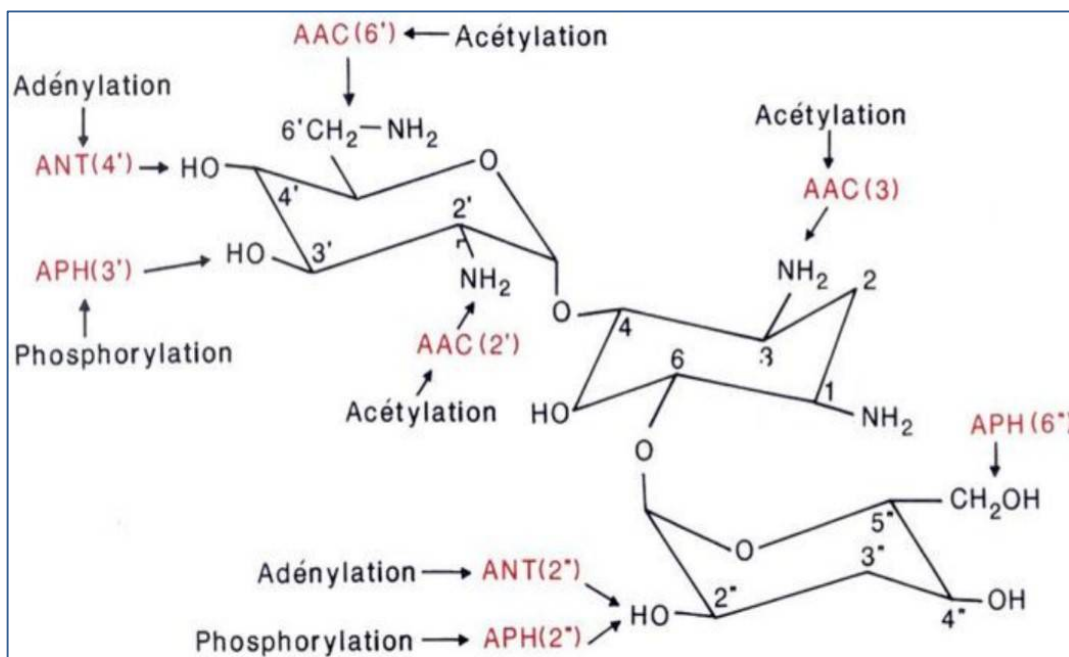


Figure 10: Sites d'inactivation enzymatique des aminosides(44).

b.3 Résistance vis-à-vis des autres antibiotiques :

- **Les fluoroquinolones :** Par modification de la cible (les topoisomérases).
 - Une résistance à l'acide nalidixique indique une diminution de la sensibilité aux fluoroquinolones (résistance de bas niveau).
- **La colistine :** Par modification des LPS : Mutations, insertions, délétions.
 - Implication de la MCR : Gène de résistance à la colistine(34,40–42).

4. Incrimination dans les infections nosocomiales :

Il faut distinguer entre deux types d'entérobactéries retrouvées en pathologies humaines :

- **Les entérobactéries pathogènes spécifiques** qui n'appartiennent pas à la flore commensale (en dehors des porteurs sains), elles engendrent des maladies qui sont principalement dues à un défaut d'hygiène, avec soit une contamination directe ou indirecte par l'intermédiaire d'un vecteur notamment les aliments. Elles sont le plus souvent responsables de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) : *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*.
- **Les entérobactéries pathogènes opportunistes** qui appartiennent à la flore digestive commensale (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, etc.), elles peuvent engendrer plusieurs types d'infections dont le point de départ est endogène :
 - Les infections urinaires.
 - Les surinfections respiratoires.
 - Les infections intra-abdominales.
 - Les septicémies à point de départ intra-abdominal ou digestif.

En milieu hospitalier, ces bactéries sont les plus incriminées dans les infections nosocomiales du fait qu'elles sont manuportées, et donc capables de surinfecter n'importe quelle lésion préexistante.

La multiplication des gestes médico-chirurgicaux (Cathéter, sonde, endoscopie, etc.), ainsi que l'utilisation des antibiotiques et des antiseptiques majorent leur rôle pathogène de même que leur résistance aux antibiotiques.

C'est le cas des entérobactéries BLSE qui sont responsables d'épidémies hospitalières difficiles à gérer(45).

B. Les autres bacilles à gram négatif aérobies non exigeants :

Les BGN non exigeants sont représentés principalement par les genres *Pseudomonas* et *Acinetobacter*, ces espèces jouent un rôle important dans les infections nosocomiales et possèdent une multirésistance aux antibiotiques (résistance naturelle et acquise), ce qui rend difficile le choix de l'antibiothérapie en cas d'infection.

1. Définition et taxonomie(34,46,47)

a. Pseudomonas :

Les Pseudomonas sont des aérobies stricts, mobiles, oxydase positive, produisant souvent des pigments : Pyocyanine (caractéristique de *P. AERUGINOSA*) et pyoverdine.

Elles sont des bactéries naturellement résistantes à plusieurs antibiotiques.

L'espèce la plus retrouvée en pathologie humaine est le PSEUDOMONAS AERUGINOSA (ou bacille pyocyanique).

Ce sont des Saprophytes, qu'on peut trouver essentiellement dans l'eau, ils peuvent contaminer les solutions antiseptiques, les solutés pour perfusion et les préparations médicamenteuses liquides.

b. Acinetobacter :

Le genre *Acinetobacter* appartient à la famille des Moraxellaceae, dont l'espèce la plus isolée dans les infections humaines est l'*Acinetobacter baumannii*. Les *Acinetobacter* sont des diplococcobacilles immobiles, aérobies stricts, oxydase négative, habituellement saprophytes, bactéries nosocomiales par excellence témoins d'un défaut d'hygiène notamment des mains.

2. Classification :

La différenciation des BGN non fermentaires entre elles se fait selon des critères cultureux (utilisation de saccharose comme source de carbone, synthèse de pigments), biochimiques (oxydase+++) et selon la résistance ou non à la colistine (Tableau 15).

Tableau 15: Principaux caractères d'identification des bacilles à Gram négatif non fermentaires(34) :

Espèces	Genre	Morphologie ^a	Croissance sur gélose T5	Mobilité	Oxydase*	Pigmentation	Colistine ^b	Indole	Saccharose	H ₂ S (TSI)	Remarques
<i>Pseudomonas</i>		b	+	+	+	V	S	-	V		* Sauf <i>P. luteola</i> et <i>P. oryzaibitans</i>
<i>Burkholderia</i>		b	+	+	+	-	R		V		* Sauf <i>B. mallei</i>
<i>Pandoraea</i>		b	+	+	V	-					
<i>Ralstonia</i>		b	+	+	+	-			-		
<i>Brevindimonas</i>		b	+	+	+	+		-	-		
<i>Comamonas</i>		b	+	+	+	V		-	-		
<i>Stenophomonas maltophilia</i>		b	+	+	-	+	V	-	V		
<i>Acinetobacter</i>		c/cb	+	-	-	-		-			

3. Sensibilité aux antibiotiques et différents phénotypes de résistance acquise

a. Sensibilités naturelles aux antibiotiques :

a.1 *Pseudomonas aeruginosa* :

La résistance intrinsèque (naturelle) aux bêtalactamines chez *P. aeruginosa* fait intervenir 3 mécanismes :

- ✓ Une Céphalosporinase de bas niveau impliquant le gène ampC
- ✓ Systèmes d'efflux (ex : MexAB-OprM)
- ✓ Imperméabilité à certaines β -lactamines hydrophobes :
 - Oxacilline.
 - Aminopénicillines.
 - C1G, C2G.
 - Céfotaxime.
 - Ertapénème.

a.2 *Acinetobacter baumannii* :

La résistance intrinsèque aux bêtalactamines chez *Acinetobacter baumannii* fait intervenir une imperméabilité naturelle associée à une pompe à efflux ainsi qu'au gène AmpC (céphalosporinase), naturellement exprimée de bas niveau :

- Pénicillines G, M, A.
- Aminopénicilline + clavulanate
- C1G, C2G.
- Céfotaxime.
- Ertapénème.
- Aztréonam (I/R)

La résistance naturelle de *Pseudomonas Aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii* comporte plusieurs autres antibiotiques notamment triméthoprimé et chloramphénicol (Tableau 16)(26,48,49).

Tableau 16: Résistance naturelle des non fermentaires aux antibiotiques(26):

Espèces*	AM AMIB	TIC	TCC	PIP	PIT	C1- C2 CTA, CTR	CAZ	CEP	AZT	ERT	IMP	MER	AMI	FQ	CHL	TMP	TRS	FOS	PMB
<i>A. baumannii</i>	R					R			R	R					R	R		R	
<i>A. xylooxidans</i>	R					R		R	R	R						R			
<i>B. cepacia complex</i>	R	R				R			R	R			R	R	R	R		R	R
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	R	R	R			R	R	R	R	R	R	R							R
<i>O. anthropi</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R					R	R		R	
<i>P. aeruginosa</i>	R					R				R					R	R	R		
<i>S. maltophilia</i>	R	R		R	R	R			R	R	R	R	R**			R		R	R

R, résistant ; AMIB, aminopenicillines-inhibiteur de betalactamase ; AM, aminopénicillines ; PIP, piperacilline ; TIC, ticarcilline ; PIT, piperacilline-tazobactam ; TICC, ticarcilline-acide clavulanique ; C1G, cephalosporine de 1^{ère} génération ; FOX, cefoxétine ; CTA : céfotaxime ; CAZ, ceftazidime ; CTR, ceftriaxone ; CEP, céfépime ; AZT, aztréonam ; AMI, aminoside ; FQ, fluoroquinolone ; CHL, chloramphénicol ; ERT, ertapénème ; MER, meropénème ; IMP, imipénème ; PMB, polymyxine b ; FOS, fosfomycine ; TRS, triméthoprimé sulfaméthoxazole ; TMP, triméthoprimé.

b. Différents phénotypes de résistances acquises :

b.1 La résistance aux bêtalactamines :

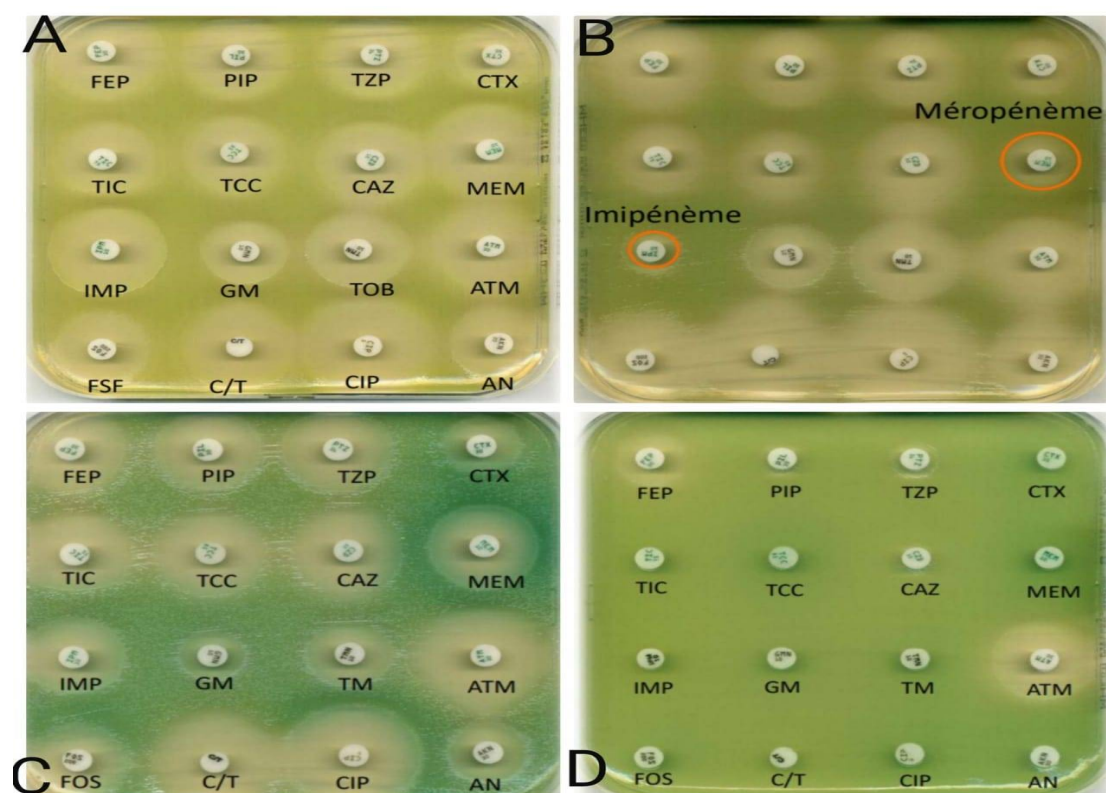
***Pseudomonas aeruginosa* :**

La résistance de *P. aeruginosa* aux bêtalactamines fait intervenir plusieurs mécanismes (Tableau 17) :

Production de bêtalactamases : De la même manière que celle des entérobactéries, elle concerne des souches hyperproductrices de céphalosporinase chromosomique (céfépime souvent I/R) ou productrice de pénicillinase, bêtalactamase à spectre élargie ou carbapénèmase. (Figure 11)

Résistances non enzymatiques (Figure 11) :

- *Diminution de la perméabilité par perte de porine « OprD2 » : C'est un phénotype qui aboutit à une résistance aux carbapénèmes qui doit être évoqué devant toute souche sensible à la pipéracilline, la ticarcilline, et à la ceftazidime mais intermédiaire voire résistante à l'imipénème.*
- **Surexpression de pompes d'efflux** : Provoque une diminution de sensibilité à plusieurs classes d'antibiotiques avec 2 phénotypes qui sont observés :
 - **Phénotype de « Surexpression du système MexAB-OprM »** : S'associe à une diminution de sensibilité à la ticarcilline, ticarcilline-acide clavulanique, aztreonam, meropenem+++, fluoroquinolone, triméthoprime, érythromycine et tétracycline.
 - **Phénotype de « Surexpression du système MexXY-OprM »** : S'associe à une diminution de la sensibilité envers les céphalosporines zwitterioniques : céfépime, cefpirome.
- **Modification de la cible PLP « site de fixation des bêtalactamines aux niveaux de la paroi bactérienne »** : Inactivation par altération de la paroi, la résistance se fait par une diminution de l'affinité ou par augmentation de leur production.



A : Phénotype sauvage, B : Alteration de porines, C : Hyperproduction de système d'efflux, D : Carbapénémase.

Figure 11: Phénotypes de *P. aeruginosa* avec par différents mécanismes(48).

La figure ci-dessus montre que :

- **A** : est relatif à un phénotype sauvage qui est caractérisé par une résistance naturelle à l'acide nalidixique et la ceftriaxone.
- **B** : représente une résistance par altération de porine qui touche les carbapénèmes, alors que la ticarcilline et la piperacilline restent sensibles.
- **C** : montre une résistance acquise par hyperproduction de système d'efflux qui touche la céfépime et les aminosides.
- **D** : montre une résistance par production de carbapénémase qui inactive les bêtalactamines y compris les carbapénèmes.

Tableau 17: Différents phénotypes de résistance de *P. aeruginosa* vis-à-vis des bêtalactamines(26,48).

	CDER	Pénicillinase	Oxacillinase	BLSE	Carbapénémase	Perte porine OprD2	Pompe d'efflux
Ticarcilline	R	R	R	R	R	S	S/I/R
Ticar/clav	R	S/I	I/R	S/I/R	R	S	S/I/R
Pipéracilline	I/R	I/R	I/R	I/R	I	S	S
Pip/Tazo	I/R	S/I	I/R	S/I/R	I	S	S
Ceftazidime	I/R	S	S	I/R	R	S	S
Céfpime	I/R	S	I/R	I/R	R	S	S
Céfépime	I/R	S	I/R	I/R	I/R	S	S
Aztréonam	I/R	S	S	S/I/R	S	S	S/I/R
Imipénème	S	S	S	S	R	R	S
Méropénème	S	S	S	S	R	I/R	S/I

CDER : Céphalosporinase déréprimée ou hyperproduite.

Acinetobacter baumannii :

La résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux bêtalactamines se fait principalement par un mécanisme enzymatique suite à la production de bêtalactamase.

Il existe peu de travaux qui décrivent une résistance acquise par changement de cible ou par imperméabilité membranaire.

Le mécanisme de résistance aux antibiotiques par l'intermédiaire de pompes à efflux n'est pas aussi important que dans la résistance comme chez *P. aeruginosa*.

La résistance par production de bêtalactamase fait intervenir comme chez les entérobactéries et *P. aeruginosa* des pénicillinases, des céphalosporinases de haut niveau, des bêtalactamases à spectre élargie et des carbapénèmases types A, B et D (Tableau 18)(49).

Tableau 18: Différents phénotypes de résistance d'*Acinetobacter baumannii* vis-à-vis des bêta-lactamines (49):

Phénotype	sauvage	Pase	Case HN	BLSE	Carbapénémase D	Carbapénémase A/B
Ticarcilline	S	R	V	R	R	R
Ticar-clav	S	I/R	V	I/R	R	R
Pipéracilline	S	I/R	R	R	R	R
Piper-Tazob	S	I/R	R	I/R	R	R
Ceftazidime	S	S	R	R	S	R
Céfépime	S	S	R	R	S	R
Imipénème	S	S	S	S	I/R	R

b.2 La résistance vis-à-vis des autres antibiotiques :

La résistance aux autres antibiotiques chez *P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* se fait de la même manière que celle décrite chez les entérobactéries (Tableau 19) :

Tableau 19: Résistance acquise aux autres antibiotiques(48,49) :

Antibiotique	Phénotype de résistance
Amikacine, Tobramycine	Enzymes (AAC, ANT, APH)
Ciprofloxacine, Levofloxacine	Topoisomérases et efflux.
Fosfomycine	Mutant du système de transport.
Colistine	Modifications de LPS (Mutations, insertions, délétions, gène MCR5).

4. Incrimination dans les infections nosocomiales :

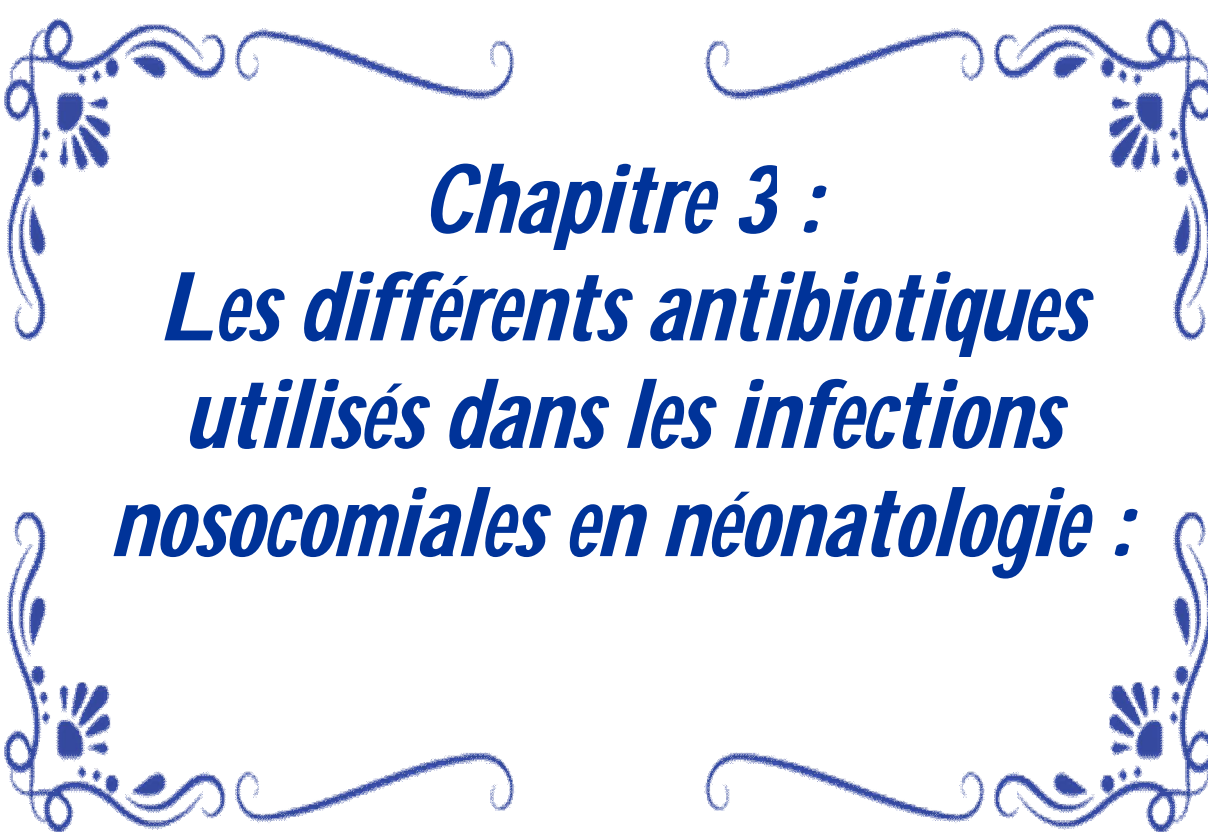
P. aeruginosa est responsable de plusieurs types d'infection notamment celles retrouvées en communautaire (infections oculaires ++, ORL, cutanés, endocardite, ostéoarthrite, etc.)

Les infections nosocomiales sont représentées par des pneumopathies, infections urinaires, méningées, cutanées (sur escarres et brûlures), etc.

Acinetobacter baumannii est une bactérie opportuniste nosocomiale par excellence qui est témoin d'un défaut d'hygiène, en particulier des mains.

Les épidémies causées par *Acinetobacter baumannii* sont très difficiles à gérer.

Les pneumopathies sous ventilation mécanique, les bactériémies et les infections urinaires sont les infections urinaires les plus rencontrées(45).



Chapitre 3 :
Les différents antibiotiques
utilisés dans les infections
nosocomiales en néonatalogie :

En pédiatrie et en particulier en néonatalogie, l'arsenal thérapeutique reste étroit. Une grande partie de médicaments (vers 80% selon les études) sont prescrits en dehors du cadre de l'AMM, c'est-à-dire dans une posologie, une indication, une forme galénique ou voire même un âge différent de ceux précisés dans l'AMM, et donc l'utilisation se base sur une extrapolation des données disponibles chez l'adulte, et sans être basée sur des essais cliniques spécifiques chez l'enfant, ce qui lui rend ce dernier sujet au risque d'événements indésirables en raison de l'immaturation organique et métabolique(50).

De ce fait beaucoup de médicaments sont utilisés selon les études et les recommandations d'experts en tenant compte de la balance bénéfice / risque.

I. LES ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR LES BGN MULTI-RESISTANTS :

A. Bêtalactamines :

Les bêtalactamines représentent une vaste famille d'antibiotiques qui sont caractérisés par un pouvoir bactéricide temps-dépendant, avec un spectre antibactérien plus ou moins large en fonction de la molécule considérée.

Les antibiotiques qui dérivent de cette famille sont les pénicillines avec les inhibiteurs de la β -lactamase, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes, ayant comme point commun la présence d'un noyau β -lactames(51) (figure 12).

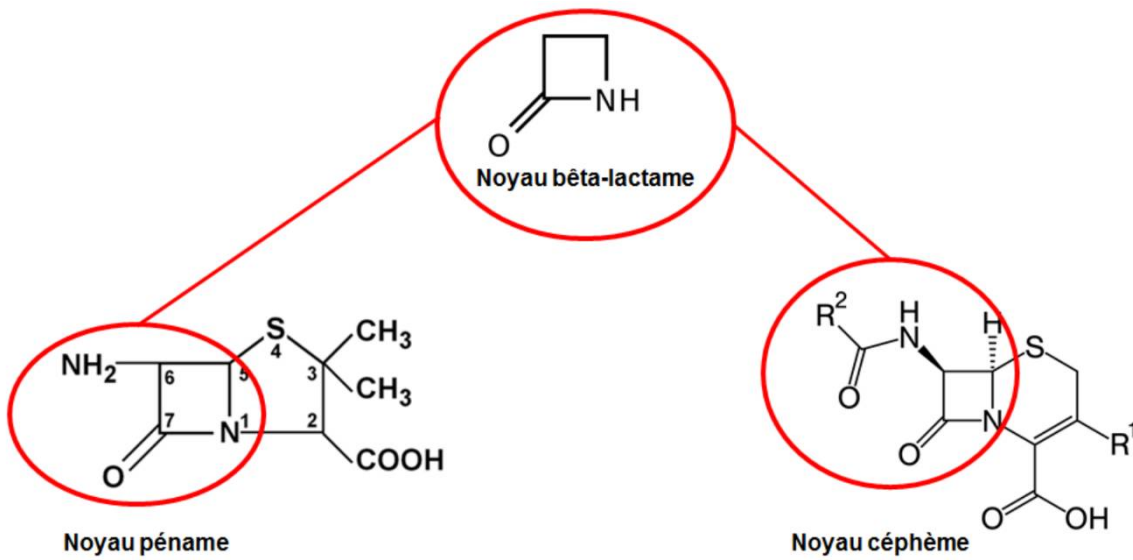


Figure 12: Structure de base des bêtalactamines(51).

1. Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action des bêtalactamines est basé sur une inhibition de synthèse du peptidoglycane, en se fixant aux PLP. Ce qui induit une inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, composante essentielle à la survie des bactéries. (Figure 13)

C'est un mécanisme commun à toutes les bêta-lactamines(51).

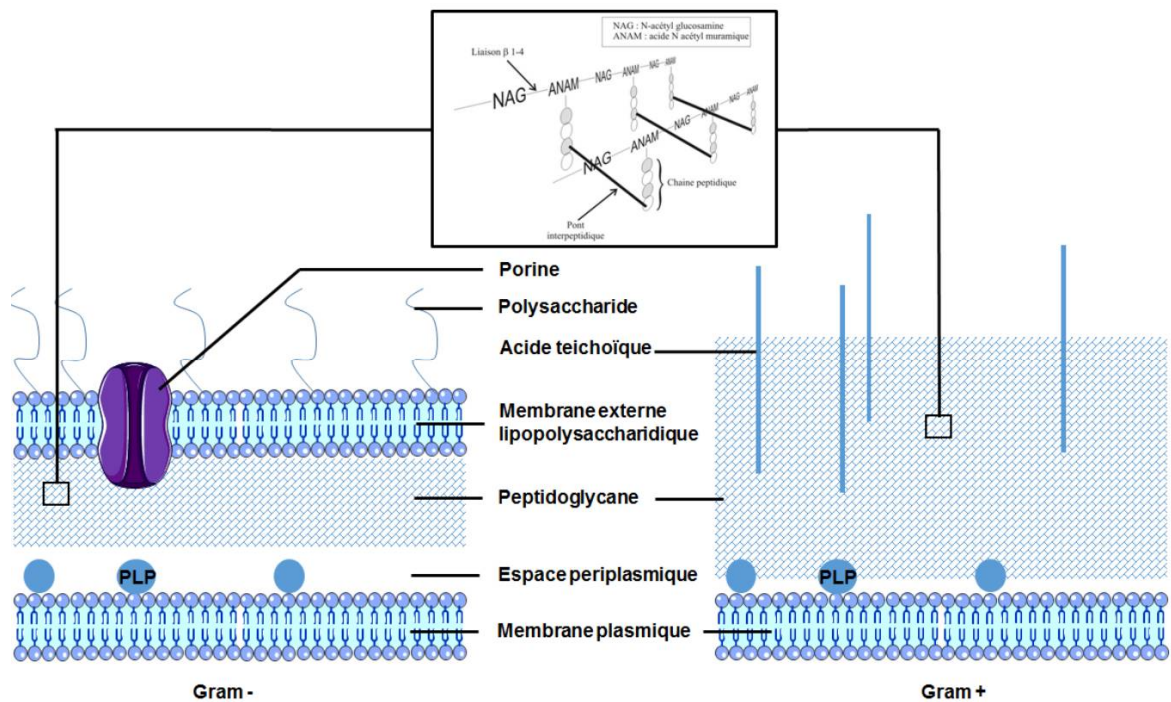


Figure 13: Structure de la paroi bactérienne(51).

2. Indications et posologies des molécules les plus utilisées en néonatalogie :

a. Pénicillines :

L'amoxicilline est la pénicilline la plus utilisée en néonatalogie pour le traitement des infections.

Tableau 20: Indication et recommandation posologique de l'amoxicilline (52).

Nom du médicament	Indication	Posologie
Amoxicilline	<ul style="list-style-type: none">✓ Infection néonatale bactérienne précoce.✓ Infection post-natale à germe sensible.	<ul style="list-style-type: none">✓ Dose recommandée :<ul style="list-style-type: none">✓ 100mg/kg IV ou IM si méningite.✓ 50mg/kg est suffisante dans toutes les autres situations.✓ L'otite moyenne ne nécessite que 25mg/kg.✓ Intervalle selon âge :<ul style="list-style-type: none">✓ Une dose toutes les 12 heures pendant la première semaine de vie.✓ Toutes les 8 heures chez les bébés âgés de 1 à 3 semaines.✓ Toutes les 6 heures chez les bébés âgés de 4 semaines ou plus(52).

L'amoxicilline possède une activité bactéricide contre plusieurs bactéries notamment *Haemophilus*, *Listeria*, les entérocoques, les streptocoques y compris les pneumocoques.

Elle est également active contre certaines entérobactéries comme les Shigelles, salmonelles et les souches de *Proteus* ne formant pas de pénicillinase.

Cependant, du fait de la pénétration méningée qui reste avec une efficacité incertaine, l'association pénicilline avec inhibiteur de bêtalactamase n'est pas utilisé pour le traitement des infections avec atteinte méningée(52).

b. Céphalosporines et carbapénèmes :

Parmi les différentes céphalosporines, la céfotaxime est la plus recommandée en néonatalogie, en raison du profil de tolérance le plus favorable par rapport aux autres, ainsi du fait qu'elles présentent une liaison aux protéines plasmatiques faible (20% à 40%).

La ceftriaxone est moins utilisée parce qu'elle est contre-indiquée aux patients recevant du calcium par IV (risque de précipitation avec déposition au niveau vasculaire), et parce qu'elle entre en compétition avec la bilirubine sur les sites de liaison à l'albumine, et donc peut engendrer un risque d'ictère nucléaire.

Le principal avantage que présente la ceftriaxone par rapport à la céfotaxime est son profil pharmacocinétique, qui permet une administration unique quotidienne vu qu'elle a une élimination prolongée(53,54).

Les carbapénèmes sont considérés comme les antibiotiques les plus puissants de la famille des bêtalactamines, elles possèdent un spectre extrêmement large, en particulier vis-à-vis des bacilles à gram négatif (BGN) sécrétant de bêtalactamases, y compris les BLSE.

Leur utilisation devient fréquente avec l'émergence au niveau hospitalier de souches de bactéries résistantes aux antibiotiques, notamment en néonatalogie.

Le plus ancien carbapénème est l'imipénème associée à la cilastatine (inhibiteur de la déhydropeptidase), la deuxième est le méropénème qui peut être utilisé seul, et le troisième est l'ertapénème qui possède une demi-vie plus longue permettant une seule administration quotidienne. Mais avec une activité plus réduite, inactive sur les infections à BGN non fermentaire (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*, etc.)(55).

Les posologies et les indications des céphalosporines et des carbapénèmes les plus utilisées en néonatalogie sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 21: Indications et recommandations posologiques des céphalosporines et carbapénèmes(52–54,56–59) :

DCI	Indication	Posologie
Céfotaxime	✓ Traitement des infections y compris les septicémies, méningites, et infection gonococcique néonatale, causées par des bactéries Gram négatif sensibles, à l'exception de <i>Pseudomonas</i> sp(60,61).	<p>Dose recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 50mg/kg/dose est suffisante dans toutes situations y compris les méningites. ✓ 100mg/kg en dose unique peut être utilisée pour traiter une infection oculaire gonococcique néonatale. <p>Intervalle selon âge postnatal :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Âge postnatal 0 à 7 jours : ✓ Toute les 12 h. ✓ Âge postnatal 7 à 21 jours : • Toutes les 8 h. ✓ Âge postnatal > 21 jours : • Toutes les 6 h(52,61).
Ceftazidime	✓ Traitement des infections causées par des organismes sensibles dont on suspecte une résistance aux autres antimicrobiens, y compris les infections causées par <i>P. aeruginosa</i> (57).	<p>✓ Dose recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 50 mg/kg/dose de ceftriaxone. <p>Intervalle selon âge postmenstruel et l'âge postnatal :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Âge postmenstruel < 30 semaines : ✓ 0 à 28 jours : q 12 h. ✓ > 28 jours : q 8 h. ✓ Âge postmenstruel 30 à 36 semaines : ✓ 0 à 14 jours : q 12 h. ✓ > 14 jours : q 8 h. ✓ Âge postmenstruel ≥ 36 semaines : ✓ 0 à 7 jours : q 12 h. ✓ > 7 jours : q 8 h(56).
Ceftriaxone	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement des infections à germe sensible y compris les méningites bactériennes causées par <i>Listeria monocytogenes</i> et les streptocoques. • Traitement des infections gonococciques ophtalmiques ou en prophylaxie dans le cas d'un nouveau-né issu d'une mère atteinte de gonorrhée non traitée.(53,54) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dose recommandée ✓ 50mg/kg/dose une fois par jour dans toutes les situations (en dehors de méningites). ✓ Méningite : ✓ Dose de charge : 100mg/kg. ✓ Dose d'entretien : 80mg/kg/dose une fois par jour(53,54).
Imipénème	✓ Traitement d'infections à germe multi-résistant, en dehors des infections méningées (son taux dans LCR est faible) (52).	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dose recommandée : ✓ 20 mg/kg d'imipénème.

		Intervalle selon âge postnatal : ✓ 0 à 7 jours : q 12 h ✓ 7 à 21 jours : q 8 h ✓ > 28 jours : q 6 h(52).
Méropénème	✓ Traitement des infections sévères y compris les infections intra-abdominales, méningites et autres infections pour lesquelles un germe multirésistant est suspecté ou prouvé(59).	✓ Posologie et intervalle selon l'âge gestationnel, postnatal et indication : Infections en dehors de ceux causées par P. aeruginosa et en dehors de méningite : ✓ Âge gestationnel < 32 semaines : ✓ 0 à 14 jours 20/kg/dose q 12 h. ✓ 15 à 28 jrs :20 mg/kg/dose q 8h ✓ > 28 jours : 30 mg/kg/dose q 8 h ✓ Âge gestationnel ≥ 32 semaines : ✓ 0 à 14 jours 20/kg/dose q 8 h. ✓ > 14 jrs :30 mg/kg/dose q 8h Méningite ou infection à pseudomonas : ✓ Âge gestationnel < 32 semaines : ✓ 0 à 14 jours 40 mg/kg/dose q 12 h. ✓ > 14 jrs :40 mg/kg/dose q 8h. ✓ Âge gestationnel ≥ 32 semaines : ✓ 40 mg/kg/dose q 8h (AG n'influence pas la dose et l'intervalle)(58,59).

Céfotaxime est la céphalosporine de 3^{ième} génération utilisée en 1^{ère} intention dans le traitement des infections, parce qu'elle présente un profil de tolérance favorable (compatible en cas d'ictère, et en cas d'administration concomitante avec le calcium).

Ceftazidime présente l'avantage par rapport aux autres céphalosporines de 3^e génération d'être active sur les bactéries pyocyanique (*P. AERUGINOSA*), utilisée en association à un aminoside (la tobramycine ++, la plus active sur les pseudomonas)(56).

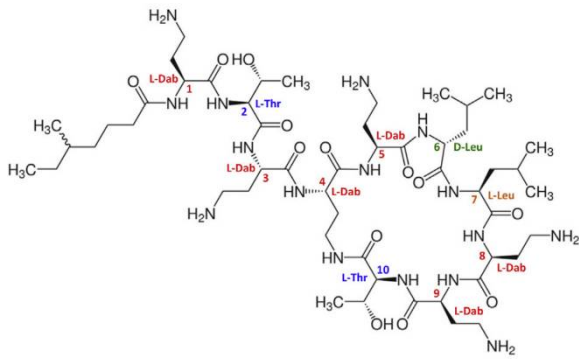
Ceftriaxone possède comme principal avantage un bon profil pharmacocinétique, permettant une administration unique quotidienne grâce à son élimination prolongée et une bonne diffusion au niveau du LCR, même lorsque les méninges ne sont pas inflammées(52).

L'imipénème peut être à l'origine de réactions neurotoxiques incluant une encéphalopathie progressive avec des convulsions, en particulier chez les patients présentant déjà une anomalie du SNC, c'est pour cette raison qu'il est préférable de l'éviter en cas de méningite.

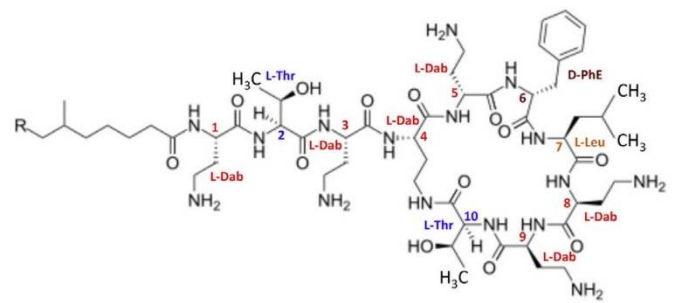
Le méropénème est plus approprié en cas de suspicion de méningite, parce qu'il n'a pas été démontré que le méropénème provoque des convulsions chez les nourrissons atteints de méningite, il constitue donc une meilleure alternative dans le cas de méningite à germe multirésistant(52,58).

B. Polymyxines :

Les Polymyxines sont des antibiotiques polypeptidiques naturellement produits par différentes espèces de *Bacillus* notamment *Bacillus polymyxa var. colistinus*, dont cinq classes chimiques qui sont décrites (A, B, C, D et E), mais seulement deux composés qui ont un intérêt médical : la polymyxine B et la polymyxine E (ou colistine)(42).



**Colistine
(=polymyxine E)**



Polymyxine B

R=H pour polymyxine B1
R=CH₃ pour polymyxine B2

Figure 14: Structure chimique de la colistine et de la polymyxine B(42).

L-Dab : acide L-2,4-diaminobutyrique ; L-Leu : L-Leucine ; D-Leu : D-Leucine ; L-Thr : L-Thréonine ; L-Phe : L-Phénylalanine.

a. Mécanisme d'action

Le lipopolysaccharide bactérien (composant essentiel de la membrane externe des BGN) représente la cible des polymyxines.

Le mécanisme d'action selon la littérature se base sur trois modes distincts et concomitants conduisant à la mort de la bactérie :

- ✓ **Lyse des membranes bactériennes** (voie principale) ;
- ✓ **Contact vésicule-vésicule** : Se fait par échange de lipides entre les deux membranes externe et interne sous l'action des polymyxines (interaction avec les phospholipides anioniques), induisant une perte de spécificité dans la composition des membranes et ainsi un déséquilibre osmotique responsable de la lyse de la bactérie ;
- ✓ **Formation de radicaux libres**(42).

b. Indications et posologies des molécules les plus utilisées en néonatalogie :

La colistine :

La colistine reste un antibiotique à usage restreint, parce qu'elle présente un dernier recours pour le traitement des infections à germes multi-résistants : entérobactéries (à l'exclusion de *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* et *Serratia* (résistance naturelle)), *Pseudomonas* et *Acinetobacter*, sécréteurs de carbapénèmases.

De ce fait l'utilisation de la colistine pour le traitement de ces infections a contribué à l'émergence rapide de la résistance dans certains pays.

Plusieurs études ont montré une augmentation de la prévalence des souches résistantes à la colistine. Parmi ces études, une a été réalisée entre 2008 et 2010 en Amérique latine, avec une prévalence de la résistance à la colistine de 0,2 % pour *E. coli* et de 3,0 % pour *K. pneumoniae*. Alors qu'une autre étude a été réalisée entre 2014 et 2015 au niveau de 183 hôpitaux à travers le monde, avec une prévalence de 0,4 % pour *E. coli* (n = 13 526) et de 4,4 % pour *K. pneumoniae* (n = 7480)(42).

Tableau 22: Indication et recommandation posologique de la colistine(62)

DCI	Indication	Posologie
Colistine	Traitement des infections à BGN multirésistants notamment dans leurs manifestations rénales, septicémiques et méningées(62).	Dose et intervalle d'administration recommandés : ✓ Chez le nourrisson, le nouveau-né et le prématuré : de 50 000 à 100 000 UI/kg/j à répartir en 2 ou 3 prises, selon la gravité de l'infection(62).

C. Les quinolones :

Les quinolones représentent une famille d'antibiotiques qui se caractérise par un effet bactéricide rapide, concentration-dépendant. Ayant un spectre antibactérien large, ce qui leur confère le pouvoir d'être utilisés dans de nombreuses indications

Ces molécules se caractérisent par une très bonne biodisponibilité par voie orale avec une distribution très large (SNC+++).

Cependant, cette famille d'antibiotiques est susceptible par ailleurs d'entraîner des effets indésirables graves (allongement de l'espace QT, tendinopathie, troubles neuropsychiques...), malgré les avantages qu'elle présente(63).

a. Mécanisme d'action :

La topoisomérase représente la cible des quinolones, le mécanisme d'action repose sur la formation d'un complexe ternaire entre l'ADN et l'ADN gyrase (topoisomérase II) impliquant les gènes **gyr A** et **gyr B** (chez les BGN) ou les topoisomérase IV impliquant les gènes **par C** et **par E** (chez les CGP). Ces enzymes sont directement impliquées dans le désenroulement et le superenroulement de l'ADN lors de la réplication pour faciliter l'action de l'ADN polymérase (Figure 15).

L'inhibition de ces enzymes confère aux quinolones une activité antibactérienne (anti-CGP et BGN)(63).

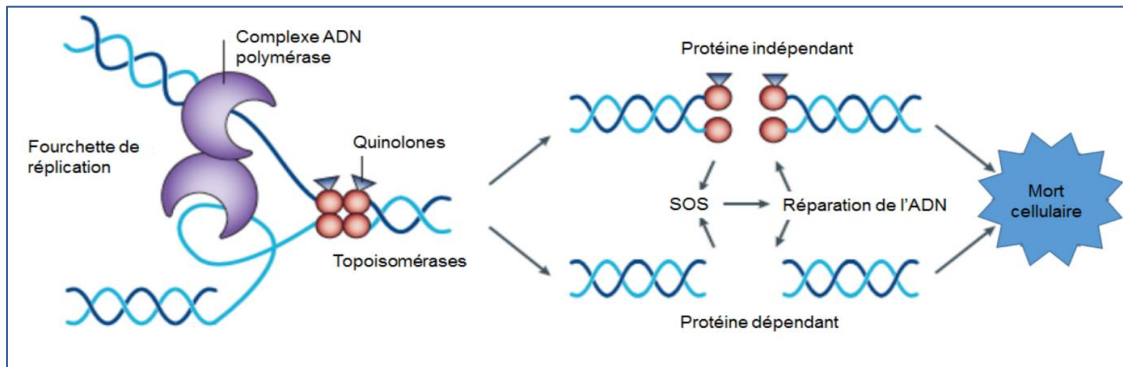


Figure 15: Mécanisme d'action des quinolones(63).

b. Indications et posologies des molécules les plus utilisées en néonatalogie :

Fluoroquinolones :

Chez l'enfant, et en particulier en néonatalogie, l'utilisation des fluoroquinolones est soumise à une restriction, parce qu'elles présentent un risque de manifestations ostéoarticulaires notamment des tendinites voire ruptures du tendon.

C'est pour cela que les fluoroquinolones sont prescrites en deuxième intention en néonatalogie après échec d'un traitement initial.

Cependant dans certaines circonstances, une utilisation en 1^{er} intention peut être envisagée lorsque le pronostic vital du patient est mis en jeu.

En effet, les fluoroquinolones combinent un bon profil pharmacocinétique par une diffusion idéale y compris dans le SNC à un bon spectre bactérien notamment les germes multirésistants responsables d'infections nosocomiales et les germes intracellulaires (*Legionella*, *Chlamydia*, mycobactéries)(64).

La fluoroquinolone utilisée en pédiatrie (hors AMM) est la ciprofloxacine, les posologies et les indications sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 23: Indication et recommandation posologique de la ciprofloxacine(52,65):

DCI	Indication	Posologie
Ciprofloxacine	Traitement des infections (méningite++) à germe sensible y compris <i>P. aeruginosa</i> (65).	<p>Dose recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 10mg/kg lors du traitement d'une infection sévère. ✓ 20mg/kg lors du traitement d'une infection à <i>P. aeruginosa</i> <p>Intervalle selon âge postnatal :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pendant le 1^{er} mois de vie : q 12 h. ✓ Au-delà d'un mois : q 8 h(52,65).

D. Les aminosides :

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides, avec un spectre antibactérien large qui touche les BGN et les BGP, seuls les anaérobies stricts qui s'échappent naturellement à leur activité.

Ce sont des antibiotiques utilisables en première intention par voie parentérale dans les infections sévères à germes Gram négatif aérobies, en association avec une bêtalactamine, un glycopeptide (vancomycine, teicoplanine) ou une fluoroquinolone.

Leur véritable intérêt clinique est limité par une toxicité rénale et cochléo-vestibulaire qui peuvent être réduites par la surveillance et la mesure des concentrations plasmatiques de l'aminoside(66).

a. Mécanisme d'action :

Les aminosides traversent la paroi bactérienne pour se fixer sur la cible principale représentée par le ribosome, et plus précisément sur la sous-unité 30S, ce qui provoque :

- Une altération de la synthèse protéique.
- Inhibition de la traduction
- Induction d'erreurs de lecture du code génétique, conduisant à la synthèse de protéines anormales, et donc la mort cellulaire(67).

b. Indications et posologies des molécules les plus utilisées en néonatalogie :

Amikacine et gentamycine :

La gentamycine et l'amikacine sont les aminosides les plus utilisés en néonatalogie. Le tableau ci-dessous représente un résumé sur les indications et les recommandations posologiques :

Tableau 24: indication et recommandation posologique de la gentamycine et amikacine(68,69):

DCI	Indication	Posologie
Gentamycine	<p>Traitement des infections causées par les BGN aérobies sensibles comme <i>E. coli</i>, <i>Pseudomonas</i>, <i>Klebsiella sp.</i>, généralement en association avec un antibiotique de la famille des bêtalactamines(68).</p>	<p>Dose et intervalle d'administration en fonction de l'âge postmenstruel et postnatal :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Âge postmenstruel < 30 semaines : ✓ 0 à 28 jours 3,8 mg/kg/dose q 36 h. ✓ > 28 jours : 3,2 mg/kg/dose q 24 h ✓ Âge postmenstruel entre 30 à 39 semaines : ✓ 0 à 28 jours 3,2 mg/kg/dose q 24 h. ✓ > 28 jrs : 3 mg/kg/dose q 18h ✓ Âge gestationnel ≥ 40 semaines : ✓ 0 à 7 jours : 3 mg/kg/dose q 18 h. ✓ 8 jours à 28 jrs : 3mg/kg/dose q 12h ✓ > 28 jrs : 2,5mg/kg/dose q 8h(68).
Amikacine	<p>Traitement des infections graves dues à des souches sensibles de :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Bacilles à Gram négatif résistant aux autres aminoglycosides. ✓ Mycobactéries sensibles à l'amikacine(69). 	<p>Dose recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 15 mg/kg/dose d'amikacine. <p>Intervalle d'administration en fonction de l'âge gestationnel et l'âge postnatal :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Âge gestationnel < 30 semaines : ✓ ≤ 14 jours : q 48 h. ✓ ≥ 15 jours q 24h ✓ Âge gestationnel 30 - 34 semaines : ✓ Tous : q 24 h. ✓ Âge gestationnel > 35 semaines : ✓ ≤ 7 jours : q 24 h ✓ ≥ 8 jours : q 24 h(69).

Le dosage incorrect selon le poids corporel, l'âge et la fonction rénale peut être responsable d'une ototoxicité et une néphrotoxicité importantes.

C'est pour cela que les ajustements posologiques doivent être effectués pour tout patient recevant un traitement pendant une durée plus de 72 heures (Les patients dont la fonction rénale est altérée, la surveillance doit être effectuée quotidiennement). L'ajustement posologique se fait en fonction du taux sérique de l'aminoside, selon la C (min) et C (max) :

- La concentration minimale **C (min)** :
 - Allonger l'intervalle posologique si **C (min)** est trop élevée.
 - Raccourcir l'intervalle posologique si la **C (min)** est trop faible.
- La concentration maximale **C (max)** :
 - Augmenter la dose (en mg/kg) si la **C (max)** est trop faible.
 - Réduire la dose (en mg/kg) si la **C (max)** est trop élevée(68,69).

II. LES ANTI COCCI GRAM POSITIF MAJEURS :

A. Glycopeptides

Les glycopeptides constituent une famille d'antibiotiques qui regroupe une centaine de molécules, dont seulement deux qui sont utilisées en médecine humaine : la **vancomycine** et la **teicoplanine** (Figure 16).

Leur pouvoir bactéricide est lent et temps-dépendant, avec un spectre d'action qui regroupe les bactéries à gram positif.

Les glycopeptides ne sont pas absorbés par voie orale, de ce fait leur utilisation est exclusivement par voie parentérale, sauf en cas de traitement des colites pseudomembraneuses causées par *Clostridium difficile*(70).

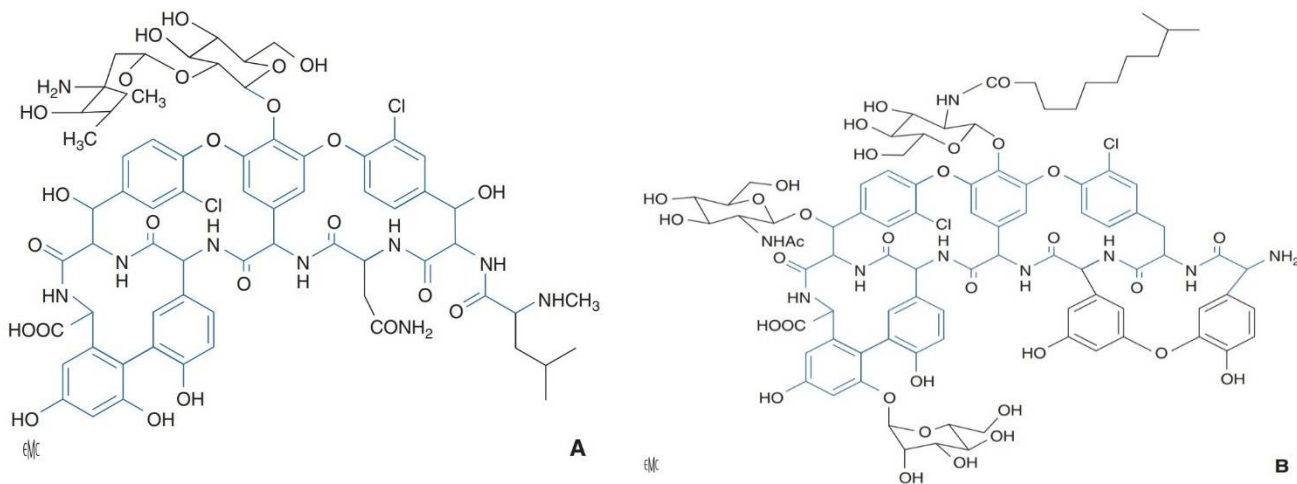


Figure 16: Structure chimique de la vancomycine et la teicoplanine(70).

1. Mécanisme d'action :

Les glycopeptides sont des inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane, un composant essentiel de la paroi bactérienne.

L'inhibition provoque un arrêt de synthèse du peptidoglycane et donc de la croissance bactérienne.

Ces antibiotiques sont lentement bactéricides, généralement l'effet bactéricide ne se manifeste qu'après 48 heures de contact avec les bactéries (rarement au bout de 24 heures) (70).

2. Indications et posologies des molécules les plus utilisées en néonatalogie :

Les glycopeptides sont réservés aux traitements des infections graves documentées ou suspectées à des bactéries à gram positif multirésistantes, avec comme avantage un spectre bactérien qui s'étend vers la plupart des CGP retrouvées en pathologie humaine, mais avec des limites de tolérance et de bactéricidie lente, sans oublier la néphrotoxicité dose dépendante et l'émergence de souches d'entérocoques et de staphylocoques à sensibilité diminuée aux glycopeptides.

La teicoplanine présente l'avantage d'être moins toxique mais plus coûteuse.

Le tableau 24 représente un résumé sur les indications et les recommandations posologiques de la teicoplanine et la vancomycine :

Tableau 25: indication et recommandation posologique des glycopeptides(52,71,72).

DCI	Indication	Posologie
Vancomycine	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement empirique des septicémies tardives. • Infections à gram positif confirmées, y compris <i>S. aureus</i> résistant à la méticilline (SARM) ou infections à staphylocoques à coagulase négative (SCN). • Prophylaxie antibiotique : Insertion d'une dérivation ventriculo-péritonéale (VP) ou d'un réservoir de LCR(71). 	<p>Dose et intervalle d'administration en fonction de l'âge gestationnel et postnatal :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Âge gestationnel < 30 SA : ✓ 0 à 7 jours 10 mg/kg/dose q 12 h. ✓ > 7 jours : 10 mg/kg/dose q 8 h. ✓ Âge gestationnel entre 30 et 37 SA : ✓ 0 à 7 jours 15 mg/kg/dose q 12 h. ✓ > 7 jrs : 3 mg/kg/dose q 8h ✓ Âge gestationnel entre 37 et 44 SA : ✓ Tous les âges: 15 mg/kg/dose q 8 h(71).
Teicoplanine	<ul style="list-style-type: none"> • Les indications sont les mêmes que la vancomycine. 	<p>Nouveau-nés et nourrissons avec un âge inférieurs à 2 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dose de charge : <p>Une dose unique de 16 mg/kg le premier jour administrée en IV.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dose d'entretien <p>Une dose unique de 8 mg/kg une fois par jour administrée en IV.</p> <p>Enfants (de 2 mois à 12 ans) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dose de charge <p>Une dose unique de 10 mg/kg/12h administrée en IV, répétée à 3 reprises.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dose d'entretien <p>Une dose unique de 6 à 10 mg/kg administrée en IV une fois par jour(52,72).</p>

La teicoplanine est un antibiotique dont le spectre d'activité antimicrobienne est similaire à celui de la vancomycine, mais elle présente certains avantages, notamment un profil pharmacocinétique meilleur, *DU* à la grande lipophilie, qui lui permet une meilleure pénétration tissulaire, ainsi qu'un relargage lent, et donc une demi-vie plus longue par rapport à la vancomycine.

Il s'agit d'une molécule à caractère acide faible, ce qui lui confère une solubilité dans l'eau et donc une bonne tolérance intraveineuse ou intramusculaire.

La teicoplanine ne nécessite généralement pas une perfusion lente pour éviter les thrombophlébites (contrairement à la vancomycine qui exige une administration en IV seule et lente)(52,70).

B. Oxazolidinone

L'émergence de bactéries à gram positif multirésistantes exige le développement de nouvelles molécules anti-infectieuses.

Le linézolide, une nouvelle oxazolidinone, actif contre ces bactéries, ayant obtenu une AMM pour le traitement des infections sévères à CGP multirésistants chez l'adulte, y compris celles qui présentent une résistance aux bêtalactamines et aux glycopeptides.

La plupart des données sur le profil pharmacocinétique, l'efficacité, ainsi que la tolérance du linézolide chez l'enfant sont extrapolées à partir des données obtenues par des études cliniques sur l'adulte(73).

1. Mécanisme d'action :

Le Linézolide se fixe au niveau de la sous-unité ribosomale 50S.

En empêchant la formation du complexe d'initiation, il inhibe la synthèse des protéines à un stade précoce, par rapport aux autres médicaments qui agissent en inhibant la synthèse protéique au stade d'élongation (chloramphénicol, aminosides, macrolides, streptogramines et tétracyclines).

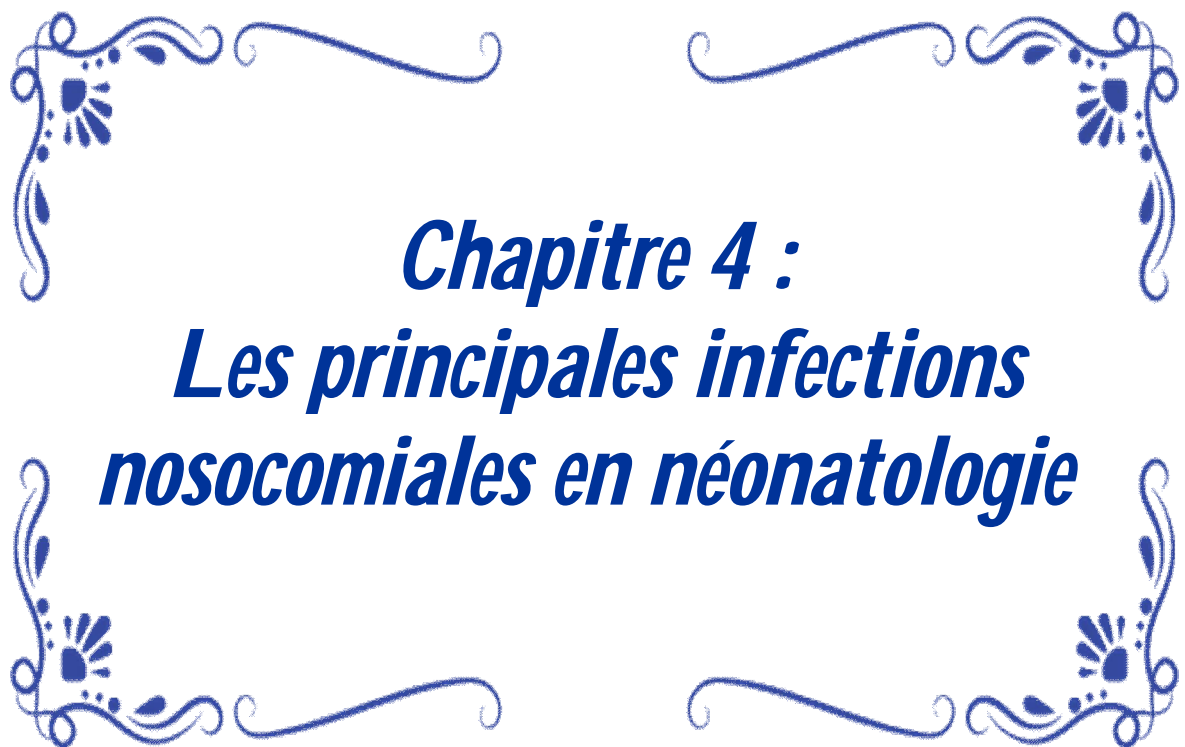
Le linézolide est donc bactériostatique par inhibition de la synthèse des protéines bactériennes(73).

2. Indications et posologies des molécules les plus utilisées en néonatalogie :

Le tableau 25 représente un résumé sur les indications et les recommandations posologiques du linézolide.

Tableau 26: Indications et recommandations posologiques du linézolide(73–75) :

DCI	Indication	Posologie
Linézolide	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement des infections dues à des bactéries à Gram positifs multirésistantes, y compris : ✓ SARM et ERV qui sont réfractaires aux antibiotiques conventionnels tels que la vancomycine. 	<p>Dose recommandée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 10 mg/kg /dose de Linézolide par voie orale ou IV. <p>Intervalle d'administration en fonction de l'âge postnatal et le terme :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Prématuré ou nouveau-né < 7 jours : q 12 h. ✓ Nouveau-né à terme ou avec âge > 7 jours : 8 h(73–75).



Chapitre 4 :
Les principales infections
nosocomiales en néonatalogie

Les infections nosocomiales comprennent plusieurs types d'infections, tels que les infections urinaires, les pneumonies associées à la ventilation mécanique, les bactériémies, les infections associées aux lignes centrales, les méningites, les infections virales, les infections de plaies chirurgicales, etc.

Dans notre cas, on va citer les infections les plus fréquentes en néonatalogie, ça concerne les septicémies, les infections pulmonaires, les méningites bactériennes et les entérocolites ulcère-nécrosantes.

I. LES SEPTICEMIES :

Le sepsis est le terme international utilisé pour caractériser une réponse inflammatoire généralisée accompagnée d'une infection grave. Le terme septicémie indique la présence de bactéries (voire de champignons ou de virus) dans le sang.

Au niveau mondial, le décès suite à un sepsis est estimé à 6 millions par an. Alors qu'au niveau des pays en voie de développement, le nombre de décès suite à une septicémie néonatale est estimé d'environ 350 000 par an(76).

La définition initiale en 2002 du sepsis été caractérisée par au moins deux des symptômes suivants : **respiration et rythme cardiaque accélérés, fièvre ou hypothermie, augmentation ou diminution du nombre de globules blancs du sang.** En 2016, la définition a été modifiée, et aujourd'hui le sepsis est défini comme un dysfonctionnement d'organes potentiellement mortel, causé par un déséquilibre de la réponse de l'hôte à l'infection(76).

Le nouveau-né, étant considéré comme un sujet fragile et vulnérable vis-à-vis des IN, avec un taux d'infection le plus élevé par rapport aux autres spécialités de pédiatrie. Les IN qu'il présente sont prédominées par les bactériémies qui sont souvent associées à la présence d'un CVC.(77)

Dans une étude réalisée au CHU d'Angers en France : Sur 108 nouveau-nés qui ont bénéficié d'un CVC, 15 septicémies ont été constatées soit une incidence de de 13,8 par 100 CVC.

Le taux le plus élevé de ces infections bactériémiques sur CVC a été observé chez les nouveau-nés ayant un poids inférieur à 1000g avec un pourcentage de 61,5 %. (Voir tableau 27).

Tableau 27: Répartition des pourcentages des infections sur CCV en fonction du poids.(77)

		Taux d'incidence
	≤ 1000 g	8/13 (61,5%)
Poids	1001–1500 g	5/61 (8,2%)
	> 1500 g	15/108 (13,8%)
Total		15/108 (13,8%)

II. LES INFECTIONS PULMONAIRES

Les pneumopathies d'origine nosocomiale sont associées habituellement à une ventilation assistée prolongée, elles sont principalement observées lors de la ventilation invasive, mais également lors de la ventilation non invasive par canule nasale ou masque (Tableau 28).(78).

Tableau 28: Critères de définition d'une pneumonie.(79)

Signes radiologiques
Deux clichés radiologiques successifs à partir desquels l'apparition d'un foyer de pneumonie est suspecté
En l'absence d'antécédents de cardiopathie ou de maladie pulmonaire sous-jacentes, un seul examen radiologique suffit
Et au moins un des signes suivants
Température corporelle > 38,3°C sans autre cause
Leucocytes < 4000 /mm ³ ou ≥ 12000 /mm ³
Et au moins deux des signes suivants
Sécrétions purulentes
Toux ou dyspnée
Désaturation ou besoin accru en oxygène ou nécessité d'assistance ventilatoire

Les critères de diagnostique selon « Centres de contrôle des maladies et de prévention » (CDC) sont applicables aussi pour le nouveau-né ventilé, qui associe une pneumopathie survenant après plus de 48 heures d'hospitalisation avec une des anomalies radiologiques et au moins trois des critères qui sont résumés dans le tableau ci-dessus.(79)

Les micro-organismes responsables de la PVAM peuvent provenir de sources endogènes ou exogènes (Figure 3 et 4)(80).

Les **sources endogènes** sont liées à :

- Une altération du système naturel de protection/ dégagement de sécrétions, entraînant une augmentation de la colonisation du nasopharynx.
- Un oropharynx colonisé avec accumulation de liquide gastrique le long du tube chez les nouveau-nés
- Des sécrétions trachéales colonisées

Mécanisme de la pneumonie :

- La contamination des poumons par des fluides colonisés provenant de l'une des sources ci-dessus peut entraîner une pneumonie.
- Une source hématogène ensemençant les poumons peut rarement causer une pneumonie.

Pathogenesis of Ventilator Associated Pneumonia

Endogenous Sources of Micro-organism

1) Impaired natural protection/clearance system allow increase colonization of nasopharynx

2) Colonized oropharynx & gastric fluid pool along tube in neonates

3) Colonized tracheal secretions

Mechanism for pneumonia

1) Aspiration of colonized fluids from any of the above sources into lungs can result in pneumonia

2) A hematogenous source seeding the lungs may rarely cause pneumonia

Blood

Pneumonia

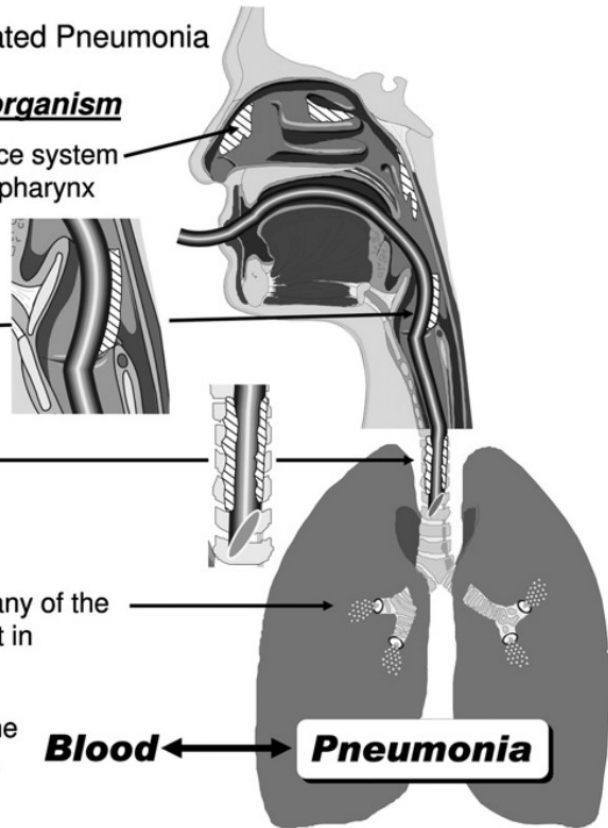


Figure 17: Les Sources endogènes de micro-organismes responsables de la PVAM(80).

Les **sources exogènes** ont comme origine :

- Les mains du personnel de santé
- Le circuit du ventilateur
- Le biofilm du tube endotrachéal

Mécanisme de la pneumonie :

- La pneumonie survient lorsque des sécrétions colonisées sont introduites dans les poumons par le tube endotrachéal.

Pathogenesis of Ventilator Associated Pneumonia

Exogenous Sources of Micro-organism

1) Hands of healthcare worker

2) Ventilator circuit

3) Biofilm of endotracheal tube

Mechanism for pneumonia

Pneumonia occurs when colonized secretions are inhaled into lungs through the endotracheal tube

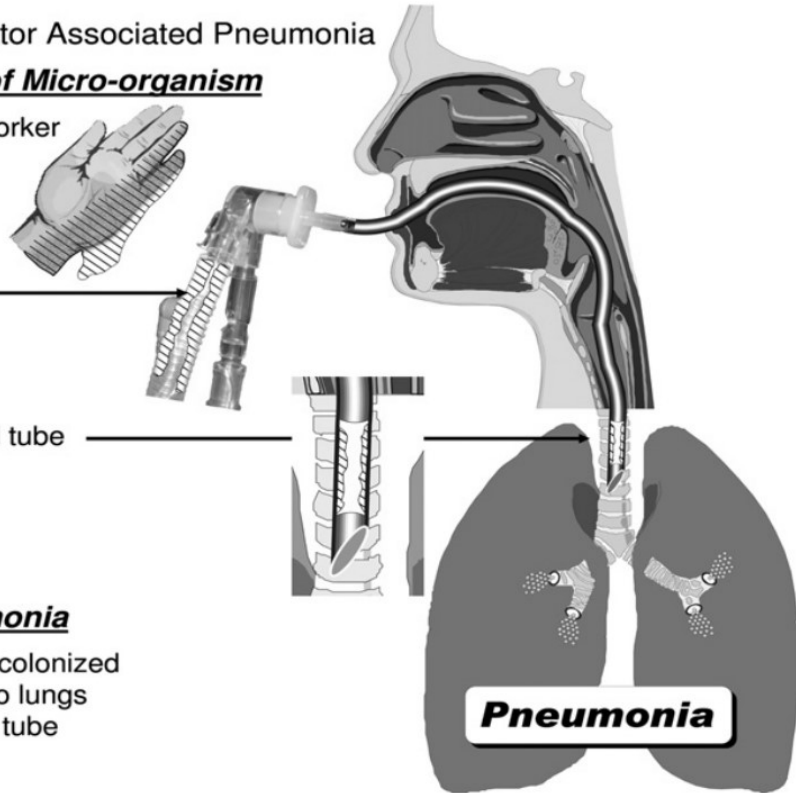


Figure 18: Les Sources exogènes de micro-organismes responsables de la PVAM(80).

Les bactéries responsables de PAVM sont les entérobactéries, *Staphylocoque aureus*, *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Dans 30 % des cas, l'infection est polymicrobienne.

Le caractère précoce est associé dans la plupart des cas au *S. aureus* Methi-S, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* (79).

III. LES ENTEROCOLITES ULCERO-NECROSANTES (81,82):

L'entérocolite ulcère-nécrosante (ECUN) est une maladie inflammatoire de l'intestin, souvent associée à une septicémie et fréquemment compliquée par une perforation, une péritonite voire même le décès

Malgré les progrès significatifs de la recherche clinique néonatale et de la science fondamentale néonatale, l'ECUN est souvent une maladie grave ;des stratégies thérapeutiques spécifiques font défaut en raison d'une étiologie inconnue.

Le taux de mortalité est élevé et le pronostic à long terme chez les survivants est très mauvais. Le processus inflammatoire, partant de la muqueuse intestinale, touche des organes éloignés, y compris le système central, avec un risque accru de retard de développement neurologique.

Bien que la pathogenèse des ECUN soit considérée comme multifactorielle, le rôle de l'épithélium est apparu récemment comme central dans le développement des ECUN. La perte de la barrière épithéliale permet la translocation des agents pathogènes de la lumière intestinale à la muqueuse (Figure 5) (l'immunité innée qui régule la barrière épithéliale est aussi impliquée dans les ECUN).

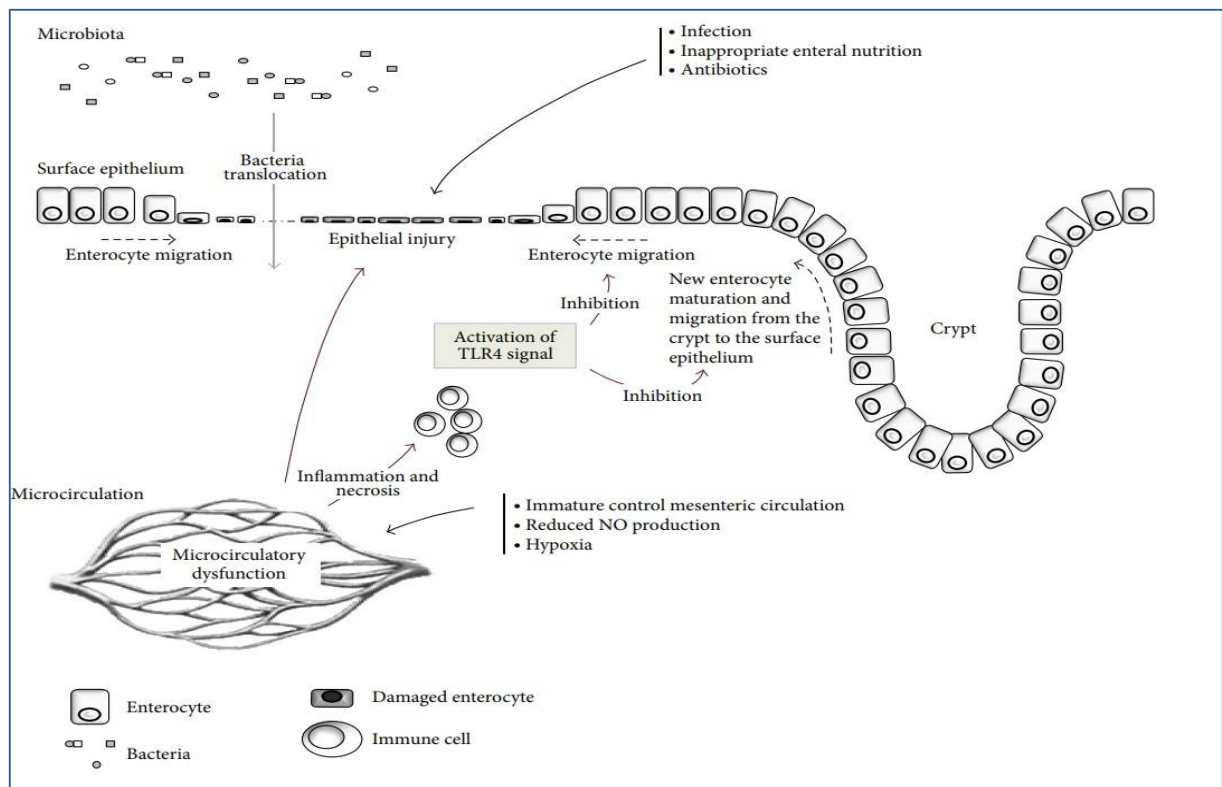


Figure 19: Les principaux facteurs impliqués dans la pathogénèse des ECUN(81).

❖ Barrière épithéliale :

Les lésions de la muqueuse intestinale peuvent dépendre d'une variété de conditions caractéristiques de la prématurité, notamment l'hypoxie, l'infection et le jeun prolongé

Le dysfonctionnement de la microcirculation contribue aux lésions épithéliales.

Dans des conditions physiologiques, la cicatrisation de l'épithélium commence immédiatement après la blessure avec la migration des entérocytes matures de la zone saine vers la zone blessée. Par la suite, la prolifération de nouveaux entérocytes dans les cryptes de Lieberkuhn complète le processus de réparation. Il a été récemment suggéré que l'ECUN est associée à une forte inhibition de la migration et de la prolifération des entérocytes, rendant l'hôte particulièrement vulnérable à d'autres lésions, et finalement à la translocation bactérienne (figure 5).

❖ Immunité innée :

Le rôle de l'immunité innée est représenté par l'hyperactivation de la signalisation des récepteurs Toll-Like (TLR) qui affecte le processus de guérison avec une défaillance de la barrière intestinale, par inhibition de la migration et de la maturation des entérocytes nouvelles vers les zones endommagées, ce qui favorise la translocation bactérienne, l'inflammation intestinale et enfin l'activation d'une réponse inflammatoire systémique.

❖ Microbiote intestinal :

Presque toutes les études sur les ECUN associent infections à la maladie, cependant, aucun microorganisme spécifique n'a été identifié comme facteur étiologique déterminant, et de manière assez surprenante, les mécanismes spécifiques par lesquels les infections contribuent à l'ENCUN restent inconnus.

De nombreux pathogènes sont incriminés dans les ECUN chez les nouveau-nés (tableau 29).

Tableau 29: Les agents pathogènes associés à l'entérocologie nécrosante chez les nouveau-nés(81)

Bacteria species	Virus	Fungi
<i>Escherichia coli</i> [25]	<i>Rotavirus</i> [26]	<i>Candida albicans</i> [27]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> [28]	Adenovirus [29]	<i>Candida glabrata</i> [27]
<i>Klebsiella</i> [30]	<i>Norovirus</i> [31]	<i>Aspergillus fumigatus</i> [32]
<i>Cronobacter sakazakii</i> [33]	Astrovirus [34]	
<i>Shigella boydii</i> [35]	Echovirus [36]	
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> [37]	<i>Cytomegalovirus</i> [7]	
<i>Clostridium</i> spp. [38]	Coxsackie virus [39]	
<i>Campylobacter</i> [40]	<i>Torovirus</i> [41]	
<i>Enterobacter cloacae</i> [42]	<i>Coronavirus</i> [43]	
<i>Salmonella</i> [44]		

Plusieurs études soutiennent l'utilisation de probiotiques pour diminuer l'incidence de l'ECUN surtout pour les prématurés, ainsi que l'utilisation du lait maternel qui aurait un effet protecteur plutôt que le lait commercialisé, lorsque cela est possible.

IV. LES MENINGITES BACTERIENNES :

Une méningite est dite nosocomiale si elle survient après plus de 48h d'hospitalisation, ou si elle fait suite à un geste qui peut être contaminant (ponction lombaire, injection péri-durale ou intervention neurochirurgicale).

La fréquence relative des méningites bactériennes aiguës d'origine iatrogéniques et traumatiques par rapport à celles d'origine communautaire ne cesse d'augmenter.

Il existe de nombreux facteurs prédisposants, qui sont différents de ceux rencontrés dans les méningites dites communautaires, ces facteurs sont principalement les fistules cérébro-méningées (traumatisme crânien ouvert), les interventions neurochirurgicales récentes, la présence d'un dispositif de drainage du LCR, et les infections à distance (qui peuvent se compliquer d'une méningite).

Chez le nouveau-né, l'ensemencement du liquide céphalorachidien est souvent hémotogène.

Ces infections sont graves avec une morbidité qui varie en fonction du terrain (Nouveau-né ++++) et du germe responsable, qui peuvent aller jusqu'à 50 % de séquelles neurologiques avec une mortalité d'environ 15 à 16 %. Les troubles de la conscience avec présence ou non de crises convulsives précoces est un élément de mauvais pronostic.

Tableau 30: Diffusion des antibiotiques dans le LCR(83).

Bonne diffusion	Diffusion intermédiaire ^a	Mauvaise diffusion ^b
Phénicolés	Pénicilline G	Aminosides
Fluoroquinolones	Aminopénicillines	Polymyxine
Fosfomycine	Uréidopénicillines	Macrolides
Sulfamides	Carboxypénicillines	Lincosamides
Cotrimoxazole	Céphalosporines 3 ^e G	Tétracyclines
Rifampicine	Carbapénèmes	Céphalosporines 1 ^{ère} et 2 ^e G
Imidazolés	Vancomycine	Pénicilline M
Isoniazide		Inhibiteurs des
Linézolide		β-lactamases
		Synergistines
		Fucidine
		Teicoplanine

a : Antibiotiques actifs à fortes posologies sur les méningites inflammatoires. **b** : Antibiotiques en principe inutilisables, sauf les aminosides par voie intrathécale.

Le traitement des infections du système nerveux central se base sur la connaissance d'une part de la diffusion de l'anti-infectieux dans le LCR, y compris le parenchyme cérébral (tableau 30), et d'autre part sur la sensibilité des germes les plus isolés dans les méningites iatrogéniques. Et ceci est dû au fait que dans l'espace sous-arachnoïdien, les défenses naturelles de l'organisme sont diminuées et s'avèrent incapables d'empêcher la prolifération des bactéries, et donc l'antibiotique de choix doit avoir des concentrations efficaces au niveau du site de l'infection(83).



Matériels et méthodes



I. MATERIELS ET PATIENTS :

A. Lieu d'étude :

Le centre national de référence en néonatalogie et nutrition de l'HER est un centre hospitalo-universitaire, appartenant au CHU Ibn Sina de Rabat. Il couvre essentiellement la région Rabat-Salé-Kénitra , mais recevant aussi des patients appartenant à d'autres villes du royaume puisqu'il constitue un centre de référence dans la prise en charge des pathologies néonatale et notamment nutritionnelles du nouveau-né.

Ce centre comporte un service de médecine et réanimation néonatales avec une capacité de 55 lits, dont 43 lits de soins intensifs et néonatalogie et 12 lits de réanimation.

B. Population cible :

L'étude à porte sur l'ensemble des nouveau-nés qui ont été hospitalisés au service de réanimation néonatale pendant une durée supérieure à 48h. A chaque fois qu'une IN était suspectée, le nouveau-né à bénéficié d'un suivi de tous les bilans bactériologiques réalisés au niveau de la réanimation afin de trouver le germe causal. Les épisodes infectieux mineurs, notamment cutanés et conjonctivaux n'ont pas été inclus dans l'étude. Seuls les nouveau-nés présentant un ou plusieurs prélèvements bactériologiques positives ont été étudiées dans ce travail afin de déterminer l'écologie bactérienne de l'IN au service.

II. METHODES :

A.Type d'étude :

Notre travail est une étude prospective et descriptive, réalisée au sein du service de réanimation néonatale du CHU Ibn Sina de Rabat.

B.Période d'étude :

L'étude s'est étalée sur une période de 4 mois et demi, allant du 13 Février 2021 au 02 Juillet 2021.

C.Recueil des données :

Par utilisation d'une fiche d'exploitation (Voir annexe 1), pour chaque patient hospitalisé au niveau de la réanimation ayant présenté un ou plusieurs prélèvements bactériologiques positifs. Le suivi bactériologique a été réalisé pour tous les patients hospitalisés y compris ceux présentant des prélèvements bactériologiques négatifs (Voir annexe 2).

D.Les paramètres étudiés :

Les paramètres étudiés étaient : la nature de prélèvement, le germe isolé, la sensibilité aux antibiotiques ainsi que le phénotype de résistance.

E.Critères d'inclusion :

Tout patient ayant séjourné en réanimation néonatale pour une durée d'au moins 48h, et qui a bénéficié d'un prélèvement bactériologique pour suspicion d'infection nosocomiale.

F.Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude tous les patients :

- Hospitalisés pour une infection néonatale bactérienne précoce (IMF), ou tardive, dont l'origine de l'infection été respectivement maternelle ou communautaire.
- Les patients hospitalisés ayant présentés une infection dite mineure (omphalite, conjonctivite).

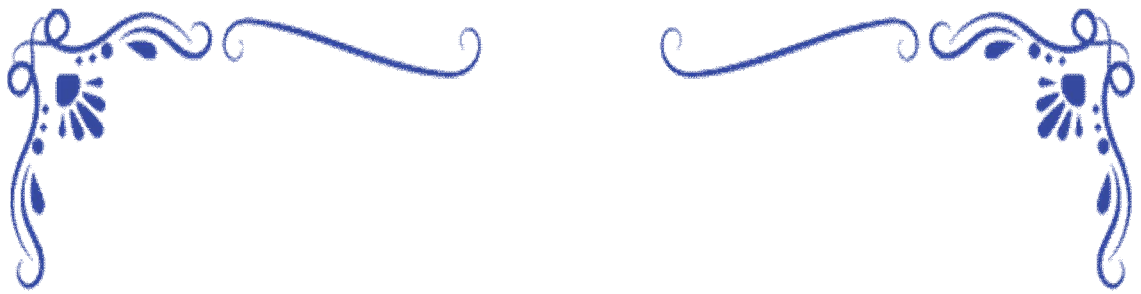
- Les patients ayant présenté une infection nosocomiale non documentée.
- Les patients qui n'ont pas présenté des stigmates cliniques ou biologiques d'infection nosocomiale.

G. Statistiques :

Les données ont été saisies par l'utilisation du logiciel Microsoft Office Word 2016. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2016.

H. Ethique :

Des considérations éthiques ont été respectées pendant toute la durée de l'étude (respect de l'anonymat et non divulgation du secret médical).



Résultats



I. PROFIL DE L'ETUDE :

Sur un nombre total de 331 patients, correspondant à l'ensemble des nouveau-nés admis au service de réanimation néonatale de l'HER et ayant bénéficié d'un nombre total de 355 prélèvements bactériologiques, 52 d'entre eux ont présenté un ou plusieurs prélèvements bactériologiques positifs (119 prélèvements bactériologiques positifs), et qui ont répondu aux critères d'inclusion. Ces prélèvements bactériologiques positifs ont été exploités pour déterminer les différents germes incriminés dans les infections nosocomiales, leurs sensibilités des antibiotiques, ainsi que leur profil de résistance bactériologique.

Notre étude est schématisée par la figure ci-dessous :

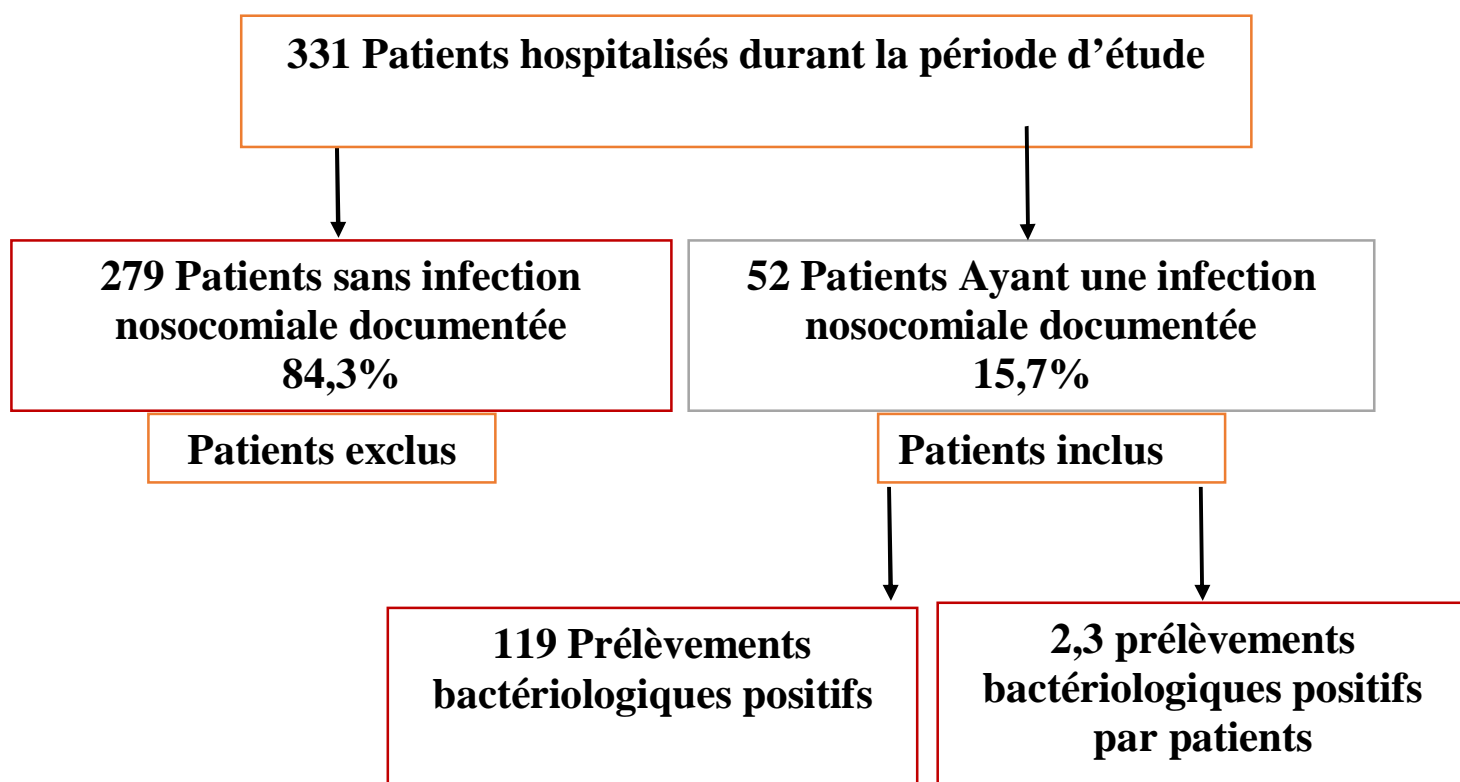


Figure 20: Schéma général de l'étude

II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

A. Répartition des patients selon le sexe :

Dans notre étude les patients présentant un ou plusieurs prélèvements bactériologiques positifs ont été avec une prédominance des nouveau-nés de sexe masculin avec un pourcentage de 81% qui correspond à 42 patients, alors que le sexe féminin n'a été représenté que par 10 patients soit un pourcentage de 19% (Figure 21).

Le sexe ratio été de 4,2.

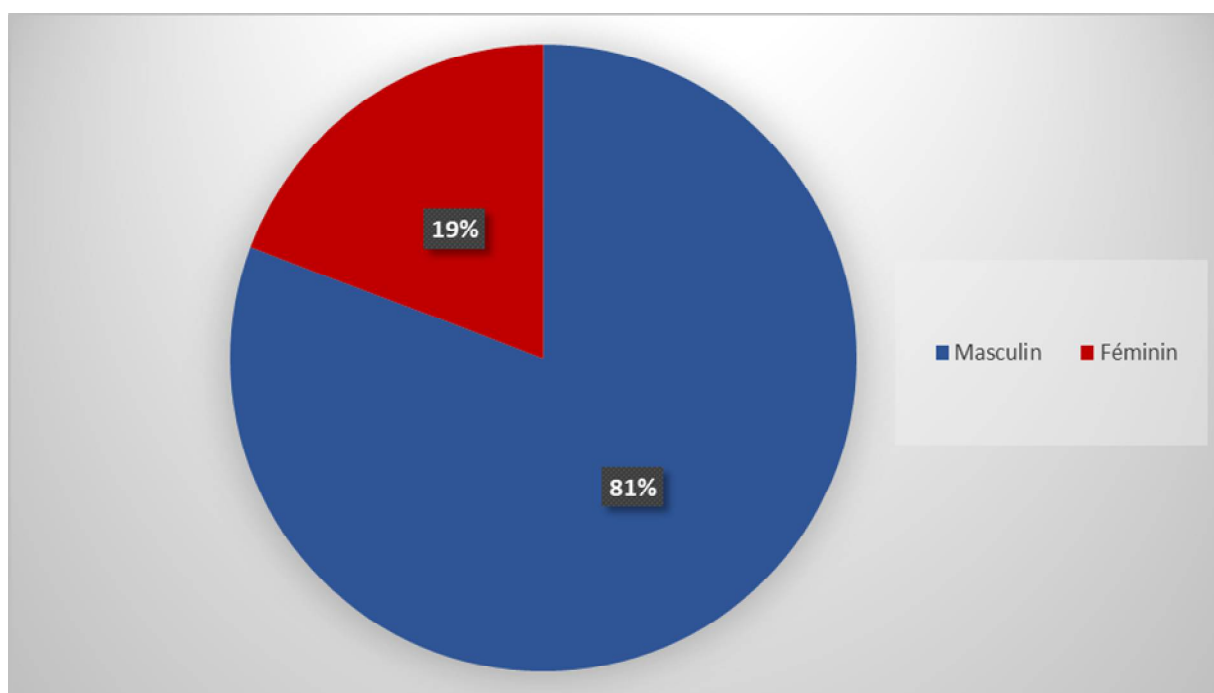


Figure 21 : Répartition des patients selon le sexe.

B. Répartition des patients selon l'âge d'admission :

Dans notre série, les nouveau-nés admis en J1 de vie représentent la majorité avec un pourcentage de 88 % soit 46 patients, alors que pour J2 et J4 le pourcentage d'admission été de 4 %, tandis que pour ceux admis en J3 et J5 le pourcentage été de 2% qui correspond à un seul nouveau-né dans chacun (Figure 22).

L'âge moyen à l'admission était de 1,27 jour.

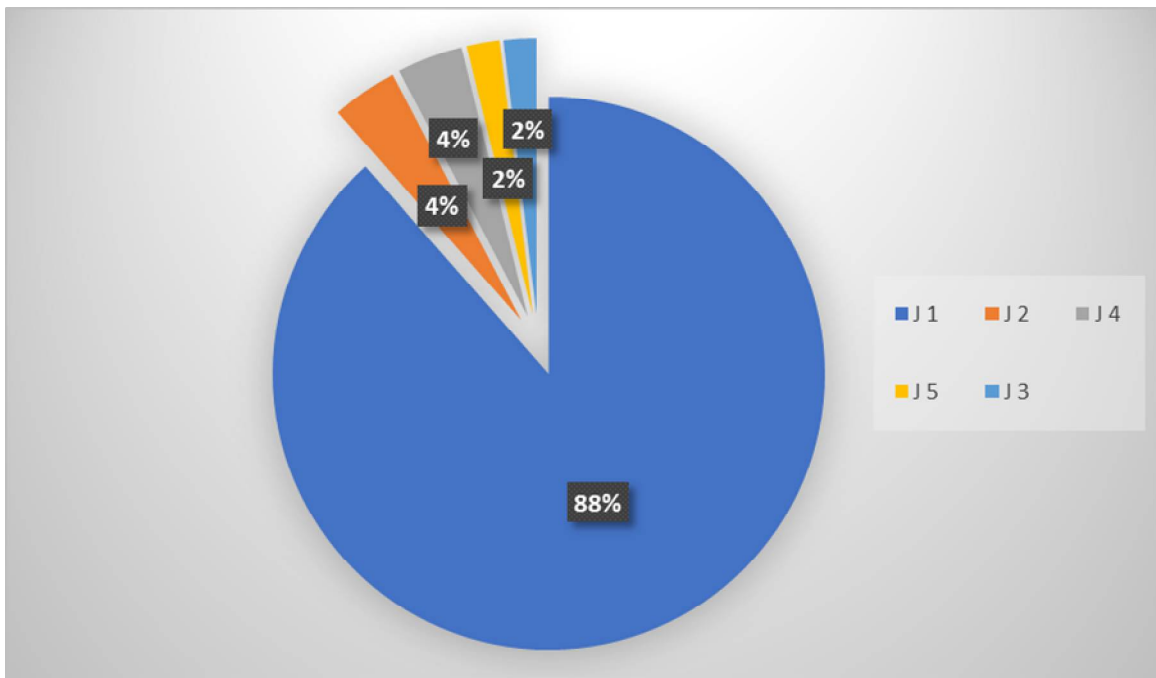


Figure 22: Répartition des patients selon l'âge d'admission.

C. Répartition des patients en fonction du diagnostic d'admission :

Le motif d'hospitalisation le plus fréquemment retrouvé dans notre série est la détresse respiratoire avec un pourcentage de 44%, suivi par l'infection néonatale bactérienne précoce probable qui représente 27% des cas, puis l'asphyxie néonatale et les autres motifs d'hospitalisation (hypotonie, spina bifida, cardiopathie...) avec un pourcentage de 11,5% et enfin les malades pris en charge en post-opératoire notamment l'atrésie de l'œsophage, l'atrésie du grêle ou l'encéphalocèle occipital avec un pourcentage de 6% (Figure 23).

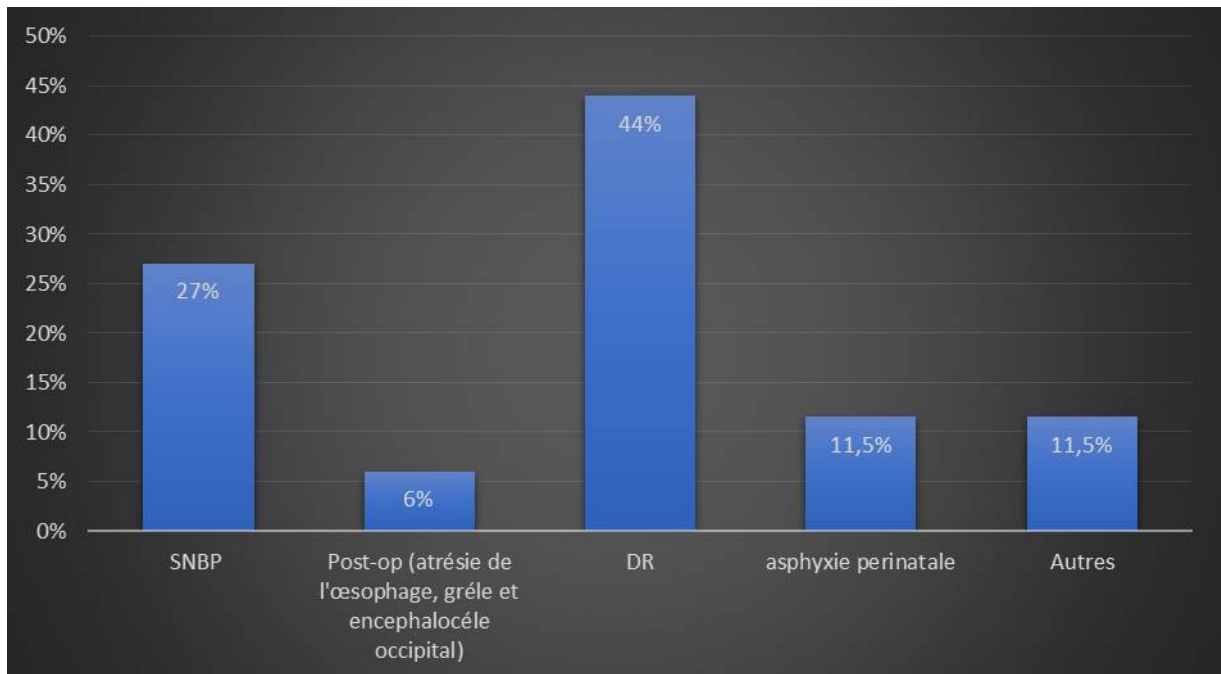


Figure 23: Répartition des patients selon le diagnostic d'admission :

D. Répartition des patients en fonction du terme de la grossesse :

Les nouveau-nés prématurés, ont été ceux qui ont fait plus d'infections nosocomiales dans notre étude ; 25 nouveau-nés, soit 48% du nombre total.

Les nouveau-nés à terme ont représenté 37% de notre série et les nouveau-nés en dépassement de terme (DDT) ont représenté 15% des cas (Figure 24).

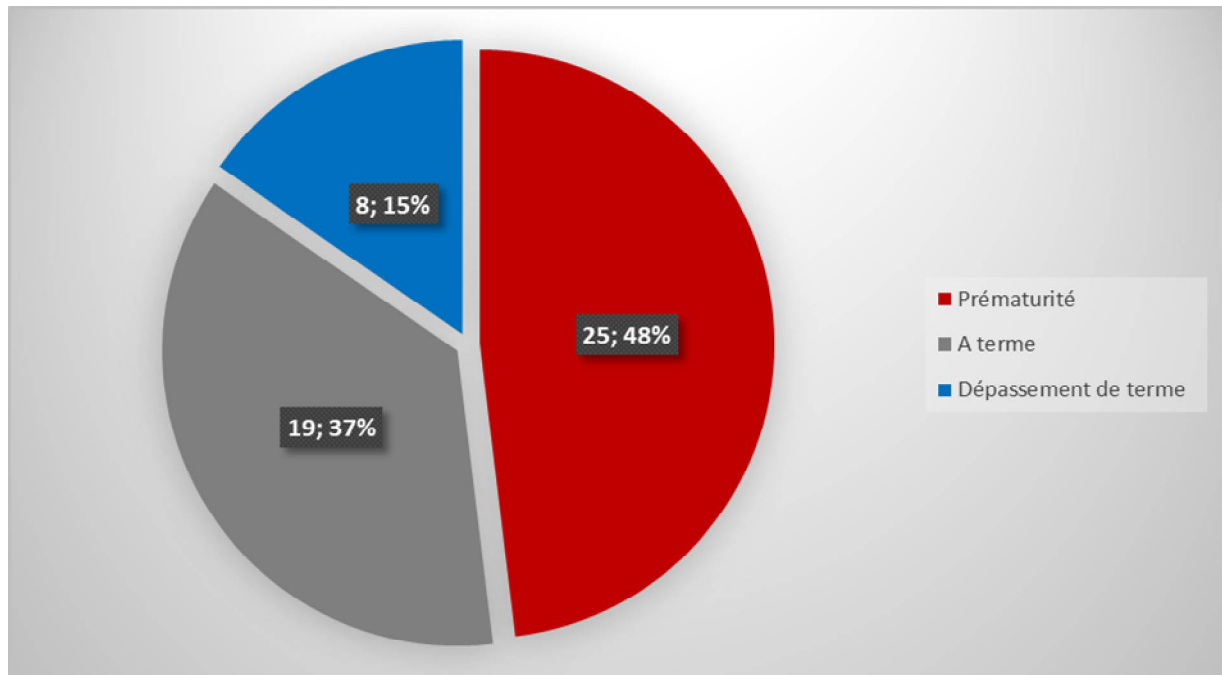


Figure 24: Répartition des patients avec infection nosocomiale en fonction du terme de la grossesse :

E. Répartition des patients en fonction de leur origine :

Dans notre série, 8 patients étaient d'origine rurale, soit 15% de la population étudiée et 44 cas étaient d'origine urbaine, soit 85 % de la série (Figure 25).

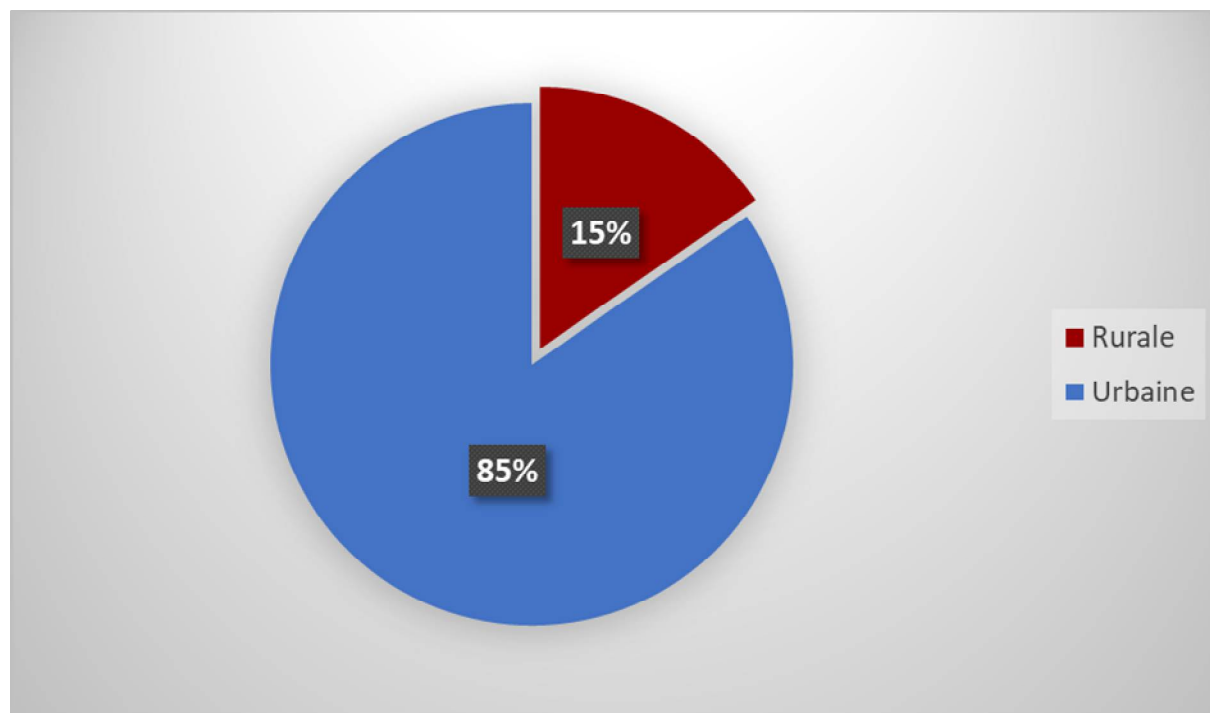


Figure 25: Répartition des patients selon leur origine.

F. Répartition des patients en fonction du poids de naissance :

Sur un nombre total de 52 nouveau-nés de notre étude, 27 avaient un poids de naissance inférieur à 2500 g, soit 52% des cas ; 19 nouveau-nés avaient un poids compris entre 2500 g et 4000 g, soit 37,07% et 6 avaient un poids supérieur à 4000 g, soit 11% (Figure 26).

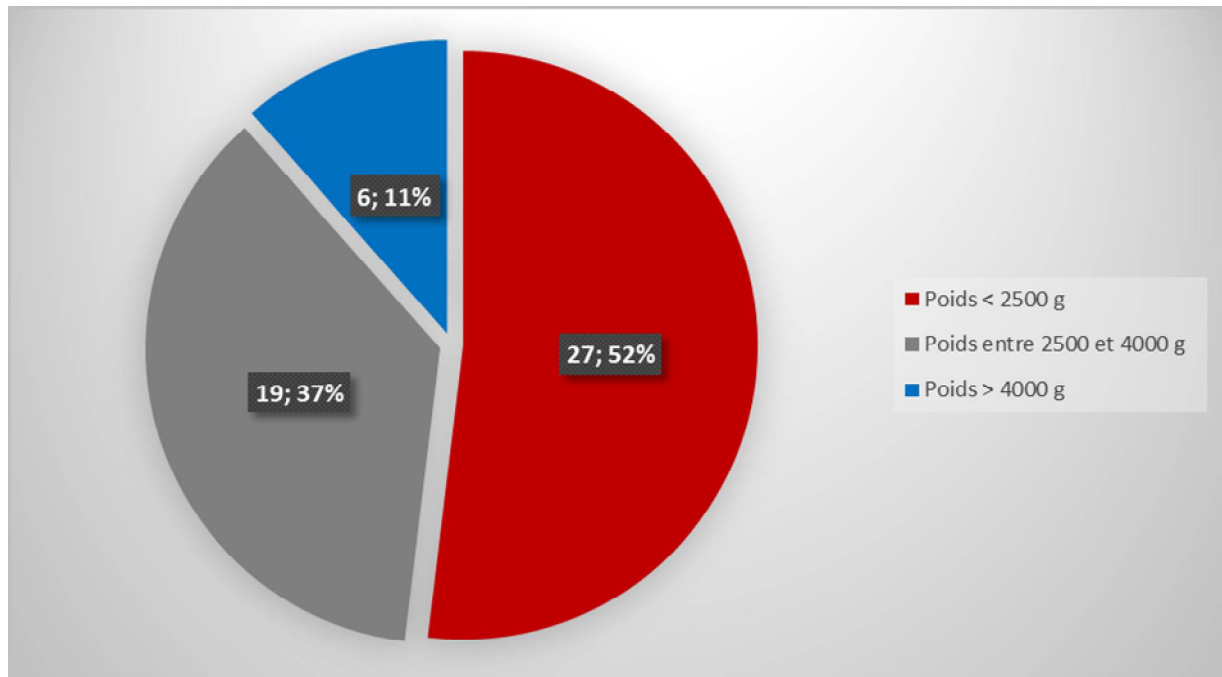


Figure 26: Répartition des patients selon leur poids de naissance.

G. Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation :

Dans notre étude le nombre des nouveau-nés qui ont été hospitalisés pendant une durée inférieure ou égale à 15 jours est de 19, alors que 10 avaient une durée d'hospitalisation entre 15 et 30 jours, et 23 avaient une durée d'hospitalisation supérieur à 30 jours (Figure 27).

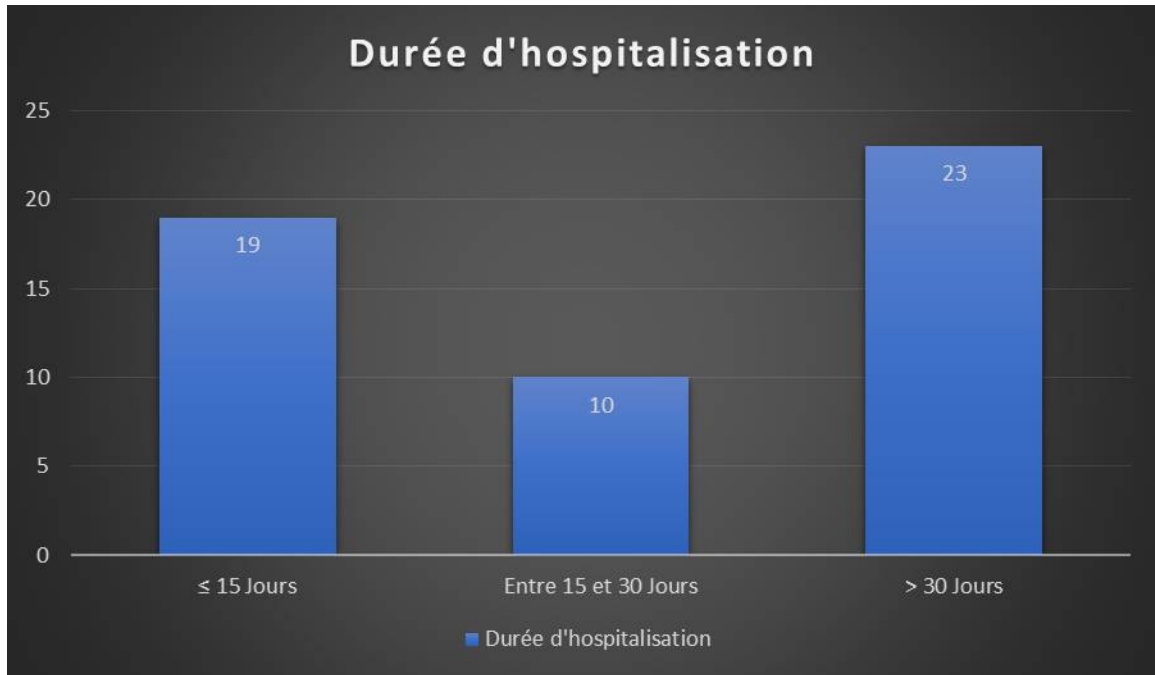


Figure 27: Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation :

III. DONNEES BACTERIOLOGIQUES :

A. Répartition des prélèvements bactériologiques réalisés :

Un nombre Total de 355 prélèvements bactériologiques ont été réalisés sur 331 patients hospitalisés au niveau de la réanimation néonatale, pendant une durée de 4 mois et demi.

Le pourcentage des prélèvements positifs était de 34%. 105 avec germes isolés à partir des différents prélèvements réalisés dont deux ponctions lombaires (Figure 28).

15 prélèvements bactériologiques avec isolements de 2 germes alors qu'un seul avec 3 germes isolés, c'est le cas d'un patient qui a présenté un sepsis sur signes cliniques et CRP, avec hémoculture en faveur d'un *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter baumannii* et *Staphylocoque* à coagulase négative.

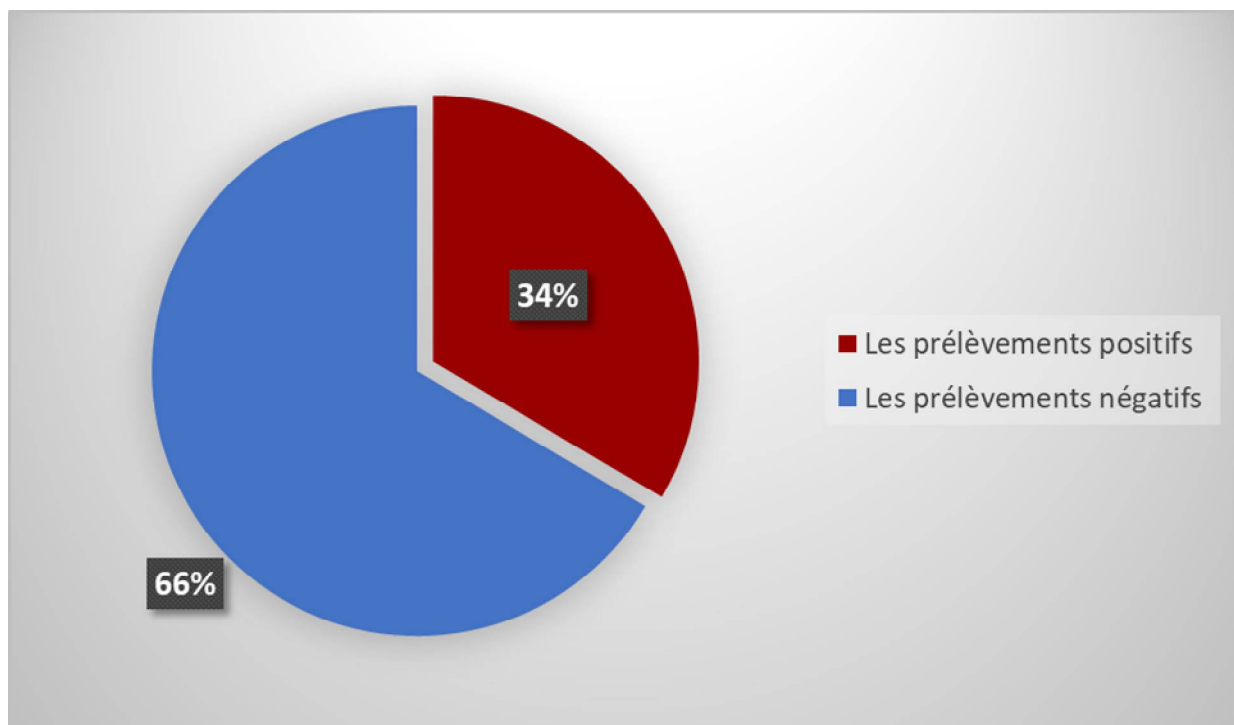


Figure 28: La répartition des prélèvements bactériologiques réalisés entre positive et négative.

B. Répartition des prélèvements bactériologiques négatifs réalisés :

Le nombre total des prélèvements bactériologiques négatifs a été de 236, dont 67% représentés par des ponctions lombaires, 18% des hémocultures, 7% des prélèvements bactériologiques sur matériels (KT de la voie centrale, sondes vésicales et KTVO), 4% des ECBU, 3% des liquides de ponctions (2 ponctions transfontanellaires, 5 liquides d'ascite et 1 liquide pleurale) et 1% des prélèvements bactériologiques de pus (un écouvillonnage ombilical et du site de drain thoracique) (Figure 29).

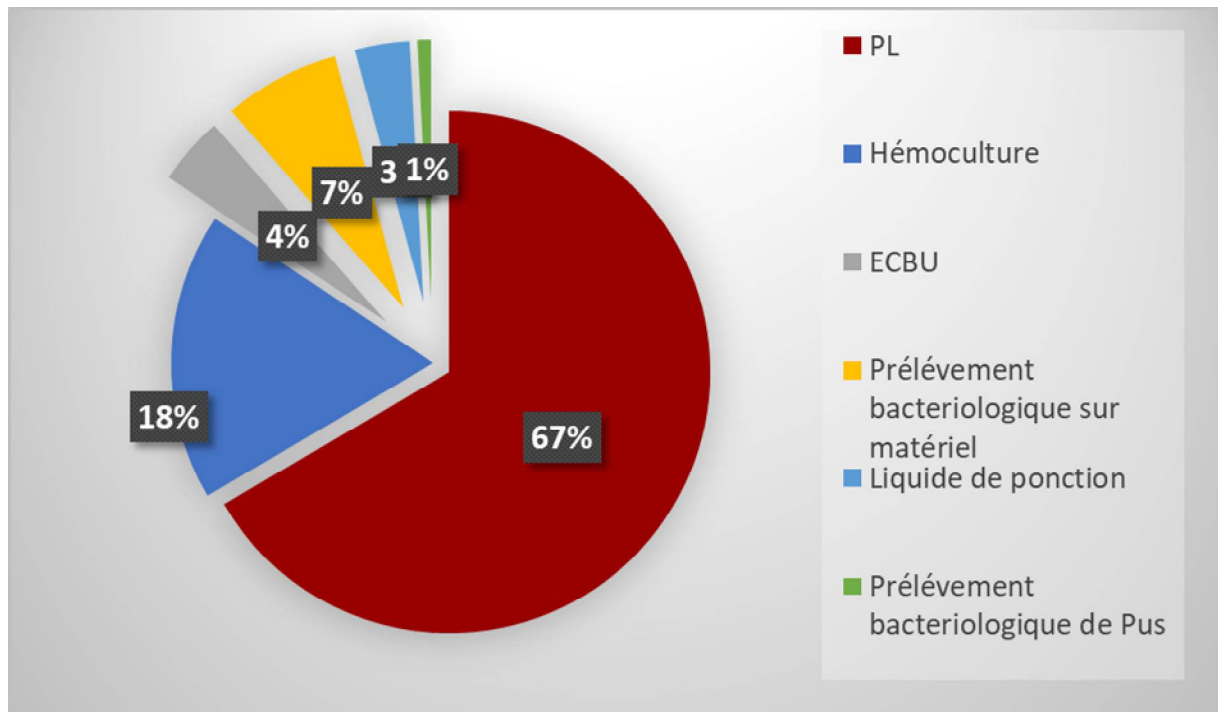


Figure 29: Les types des différents prélèvements bactériologiques négatifs.

C. Répartition des prélèvements bactériologiques positifs réalisés :

Le nombre total des prélèvements bactériologiques positifs a été de 119 (34% des prélèvements réalisés), dont 52% représentés par des hémocultures, 29% par des prélèvements bactériologiques sur matériels (KT de la voie centrale, sonde vésicale, KTVO, etc.), 14% des ponctions lombaires, 4% des ECBU et 1% des liquides de ponctions (une ponction d'ascite) (Figure 30).

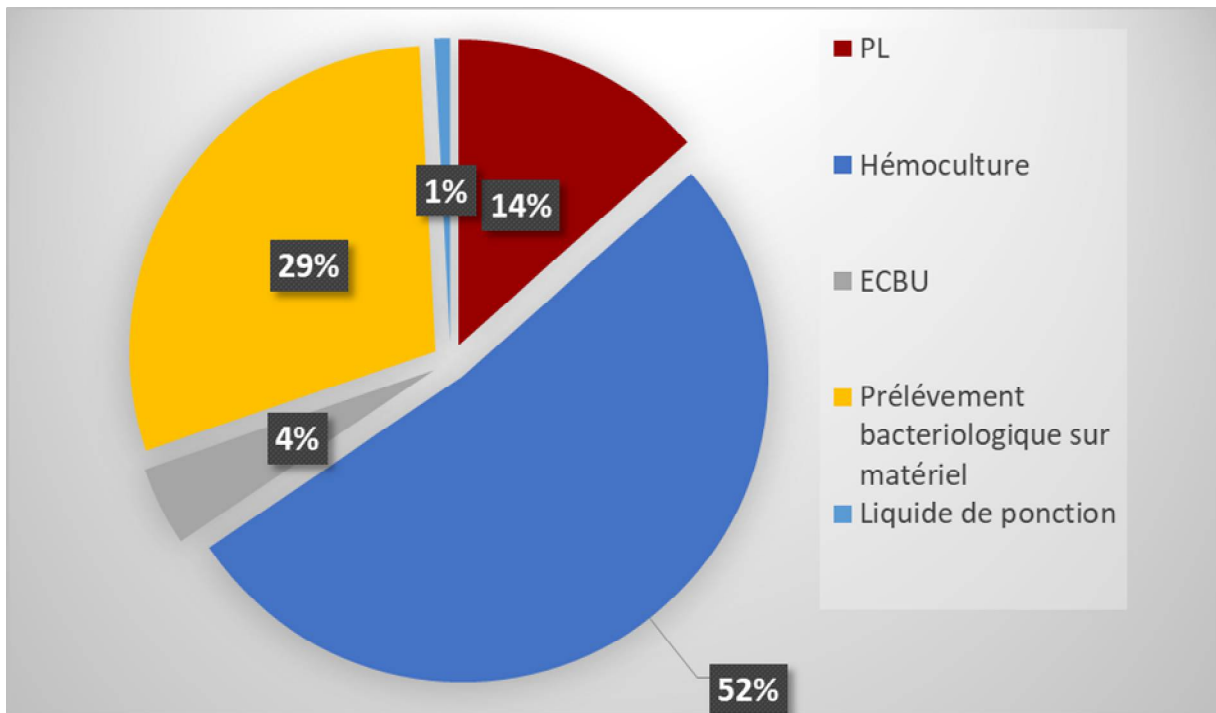


Figure 30: Les types des différents prélèvements bactériologiques positifs.

D. Culture bactérienne :

La culture des différents prélèvements bactériologiques réalisés était mono-bactérienne dans 105 cas soit 78%, bi-bactérienne dans 15 cas soit 11%, décapité dans 14 cas soit 10% et poly-bactérienne dans un cas soit 1% (Figure 31).

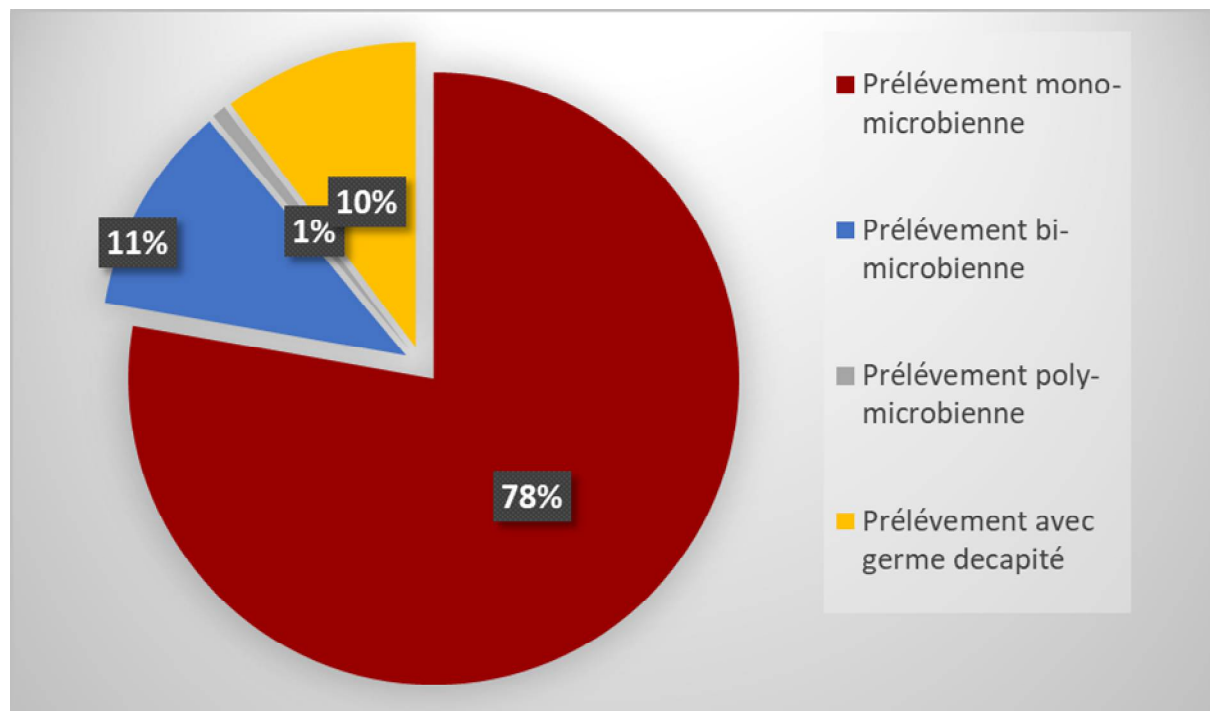


Figure 31: répartition des cultures selon nombre de germes isolés :

E. Profil bactériologique :

1. Répartition des germes par famille :

La répartition par famille a objectivé la prédominance des staphylocoques (principalement des SCN) qui représentaient 63 cas des isolats, suivies des BGN non fermentaire (32 cas), des Entérobactéries (14 cas), et des Entérocoques avec 11 cas des isolats.

Les Streptocoques et l'Aerococcus occupaient la 5ème place avec 1 cas des isolats (Figure 32).

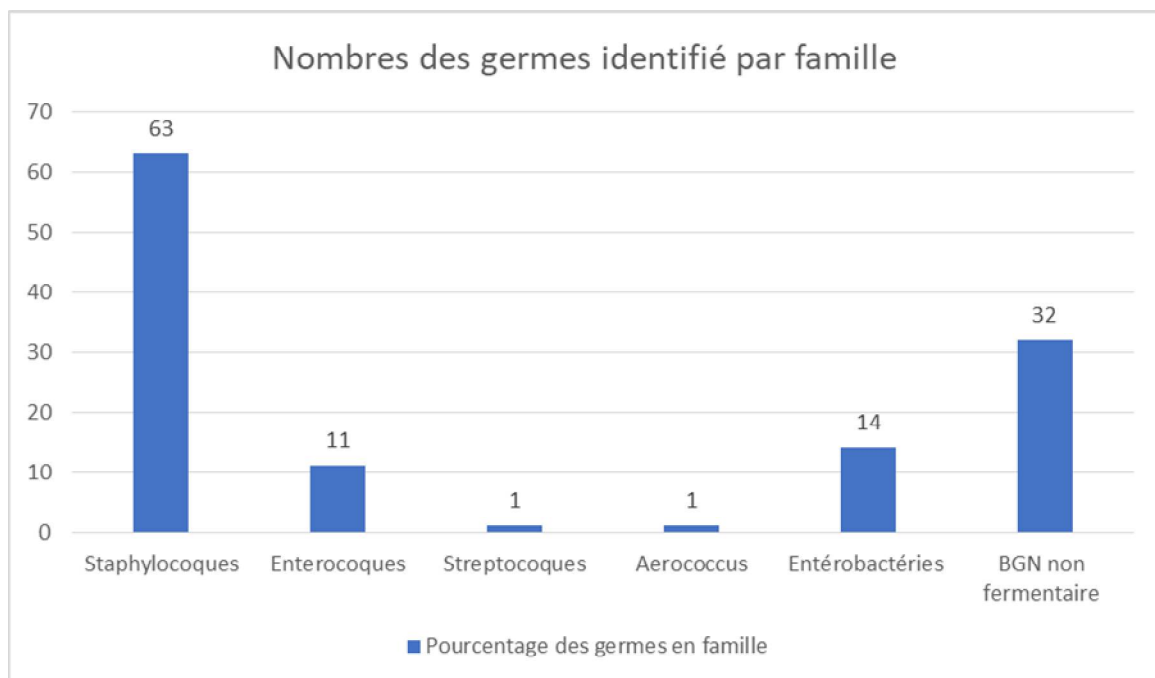


Figure 32: nombre des germes isolés selon les différentes familles.

2. Répartition des germes par espèces :

La répartition par espèces a montré que les *Staphylocoques* à *coagulase négative* est le germe le plus isolé, présentant un taux de 51.6%, suivi par *Acinetobacter baumannii* avec un taux de 26.2%, *Enterococcus faecium* avec un taux de 8.2%, *Klebsiella pneumoniae* avec un taux de 4.9%, puis *Escherichia coli* et *Enterobacter cloacae* présentant respectivement des taux de 4.1% et 1.6%.

Serratia marascens, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus species* et *Aerococcus viridans* étaient tous isolés dans 1 cas soit un pourcentage de 0,85% (Tableau 31, Figure 33).

Tableau 31 : Les espèces bactériennes isolées en nombre et en pourcentage

Espèces	Nombres	Pourcentages
<i>Staphylocoque à coagulase négative</i>	63	51,6%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	32	26,2%
<i>Enterococcus faecium</i>	10	8,2%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	4,9%
<i>Escherichia coli</i>	5	4,1%
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1,6%
<i>Serratia marascens</i>	1	0,85%
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0,85%
<i>Streptococcus species</i>	1	0,85%
<i>Aerococcus viridans</i>	1	0,85%
Total	122	100%

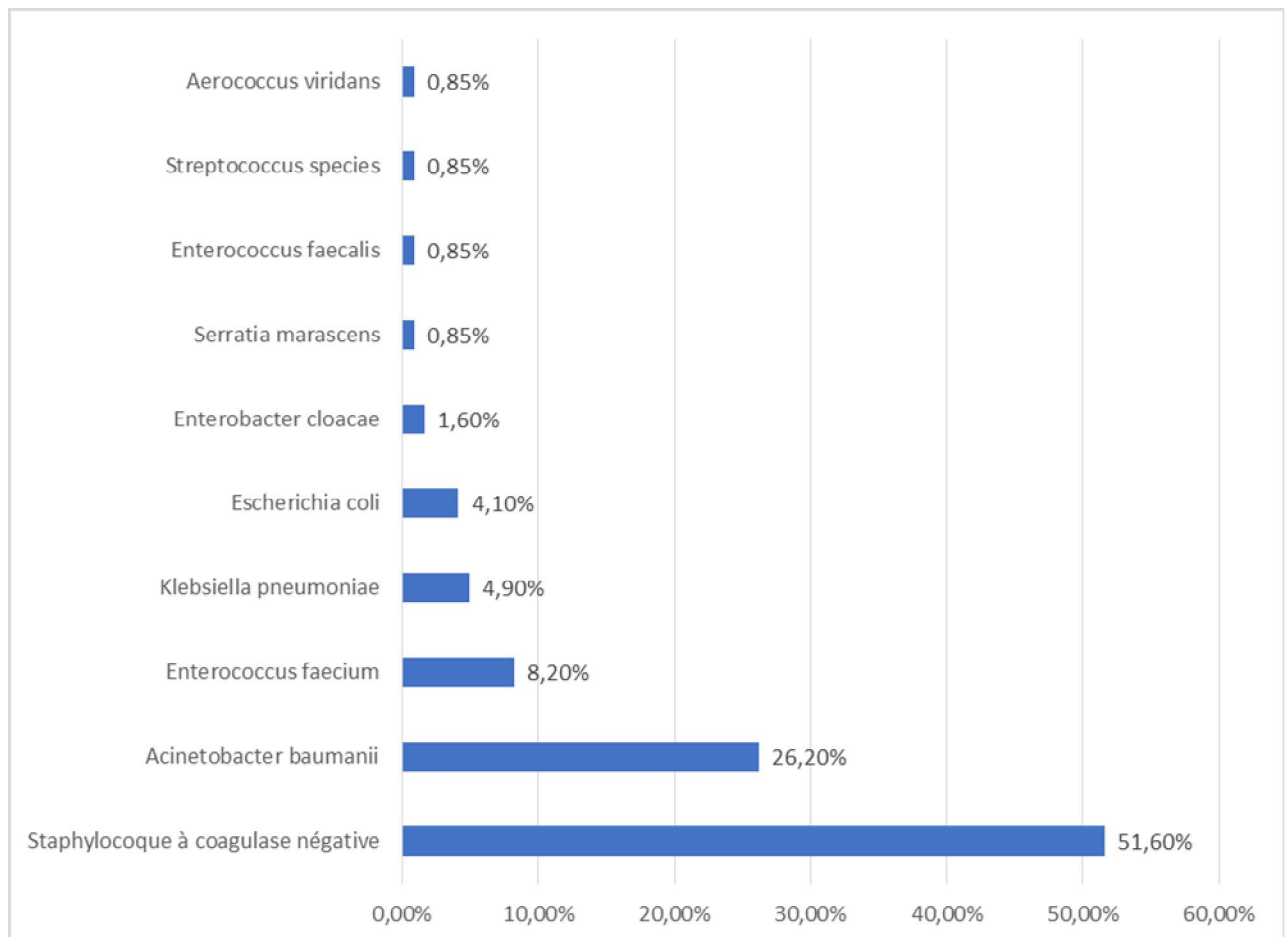


Figure 33: Répartition des bactéries isolées par espèces.

F. Résistance bactérienne aux antibiotiques

1. Staphylocoques :

Les souches de *Staphylocoque à coagulase négative* (SCN) isolées étaient toutes résistantes à la pénicilline G et à l'acide fusidique (100%), au céfoxitine, amoxicilline/acide clavulanique, levofloxacin et gentamycine avec un pourcentage de 97%. Elles présentaient une résistance de 54% à la fosfomycine, 49% à la tétracycline, 12% au cotrimoxazole et 3% au pristinaamycine.

Aucune souche n'était résistante à la vancomycine ou à la teicoplanine et au linézolide (Figure 34).

Les Staphylocoques isolés sont tous des SCN avec absence de *S. aureus* et donc des SARM. Le pourcentage de résistance à la méticilline chez les SCN isolés est de 97% des cas.

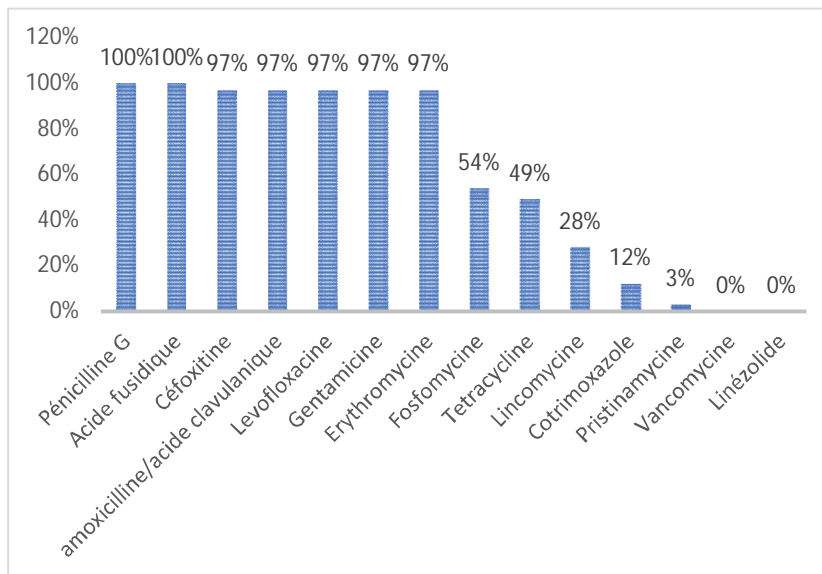


Figure 34: Profil de résistance de *staphylococcus spp* aux antibiotiques testés

2. Entérocoques :

Les souches des *Enterococcus spp* étaient toutes avec une résistance totale à la tétracycline (100%), une forte résistance à l'amoxicilline, lincomycine, lévofloxacine et à la vancomycine (90%), une faible résistance à la pristinaamycine (27%) et une résistance nulle à la nitrofurantoïne (Figure 35).

Les souches d'entérocoques isolées étaient prédominées par l'*Enterococcus faecium* avec un seul cas d'*Enterococcus faecalis*.

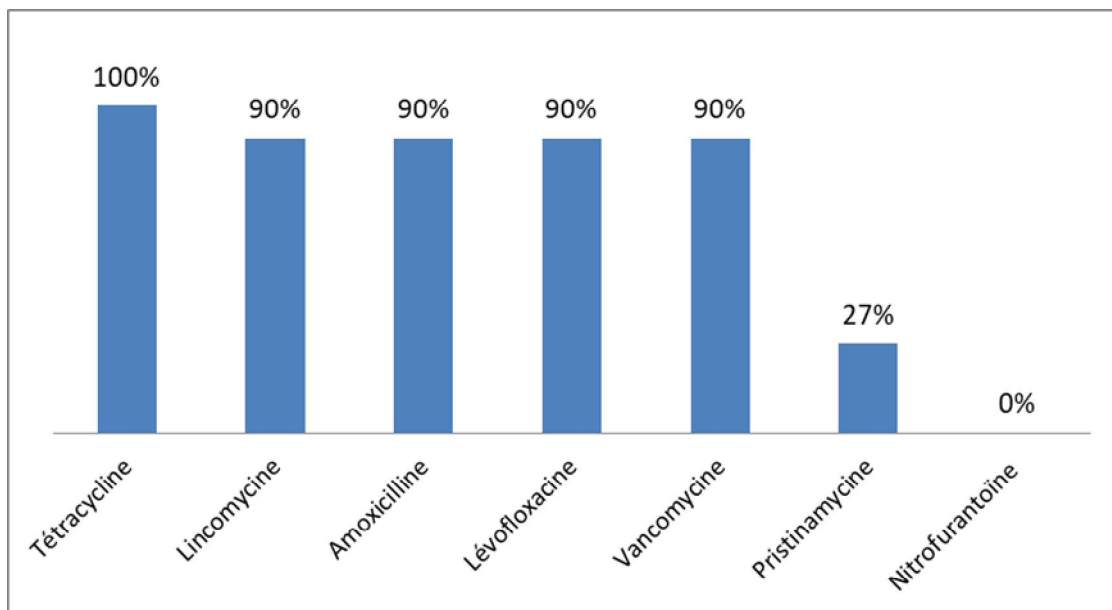


Figure 35: profil de résistance d'enterococcus spp aux antibiotiques testés

3. Entérobactéries :

❖ La résistance des Entérobactéries

Les souches des Entérobactéries présentait toutes une résistance totale à l'amoxicilline et à l'association amoxicilline/acide clavulanique (100%). Elles montraient une forte résistance au ceftriaxone, cotrimoxazole et à la ciprofloxacine avec un taux de 78%. Les isolats étaient avec une résistance moyenne au céfoxitine et la gentamicine avec un pourcentage de 57%. Et une résistance faible à l'association pipéracilline/tazobactam, nitrofurantoïne, fosfomycine et l'amikacine avec des taux respectivement de 22%, 20%, 9% et 7%. Aucune souche n'était résistante à l'imipénème. (Figure 36).

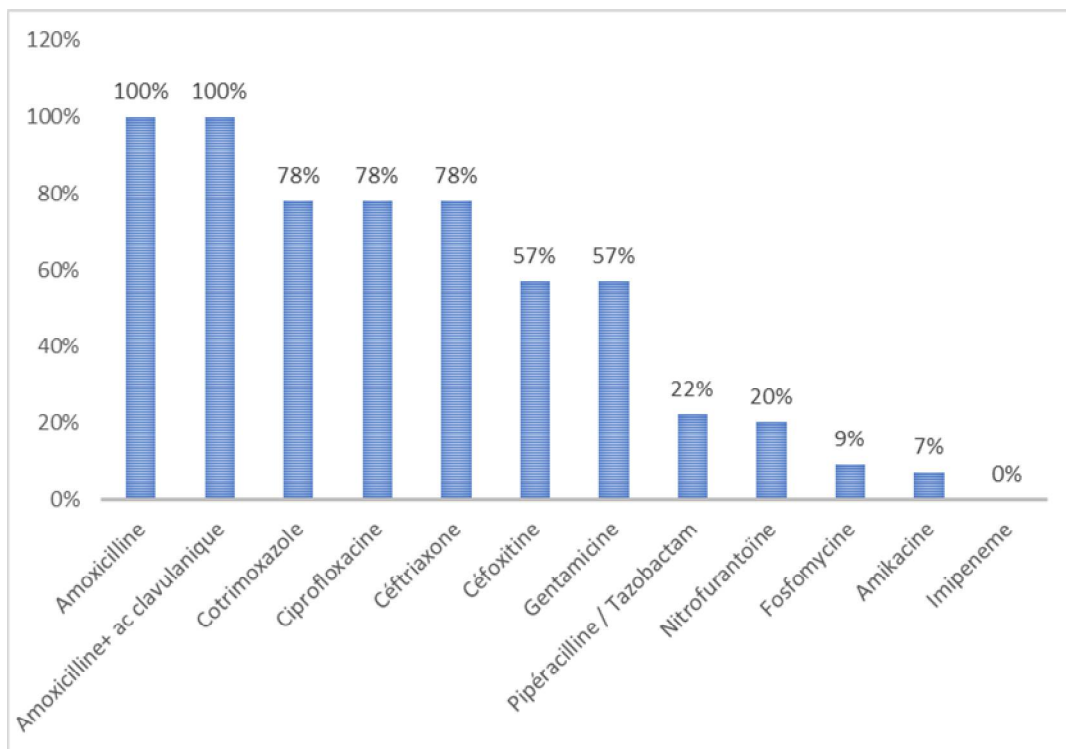


Figure 36: profil de résistance des entérobactéries aux antibiotiques testés

❖ **Phénotype de résistance des Entérobactéries aux bêta-lactamines :**

Le phénotype majoritaire de résistance des Entérobactéries aux bêtalactamines était par sécrétion de bêta-lactamase à spectre étendu dont 58%, c'est-à-dire une résistance à la fois à toutes les pénicillines et les céphalosporines (sauf l'association pipéracilline/tazobactam et la céfoxitine selon l'espèce d'entérobactérie identifiée). La répartition des autres phénotypes de résistance aux bêta-lactamines est présentée par le tableau 32 et la figure 37 :

Tableau 31: phénotype de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines

Sauvage multi - sensible	Céphalosporinase haut niveau	Bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)
21%	21%	58%

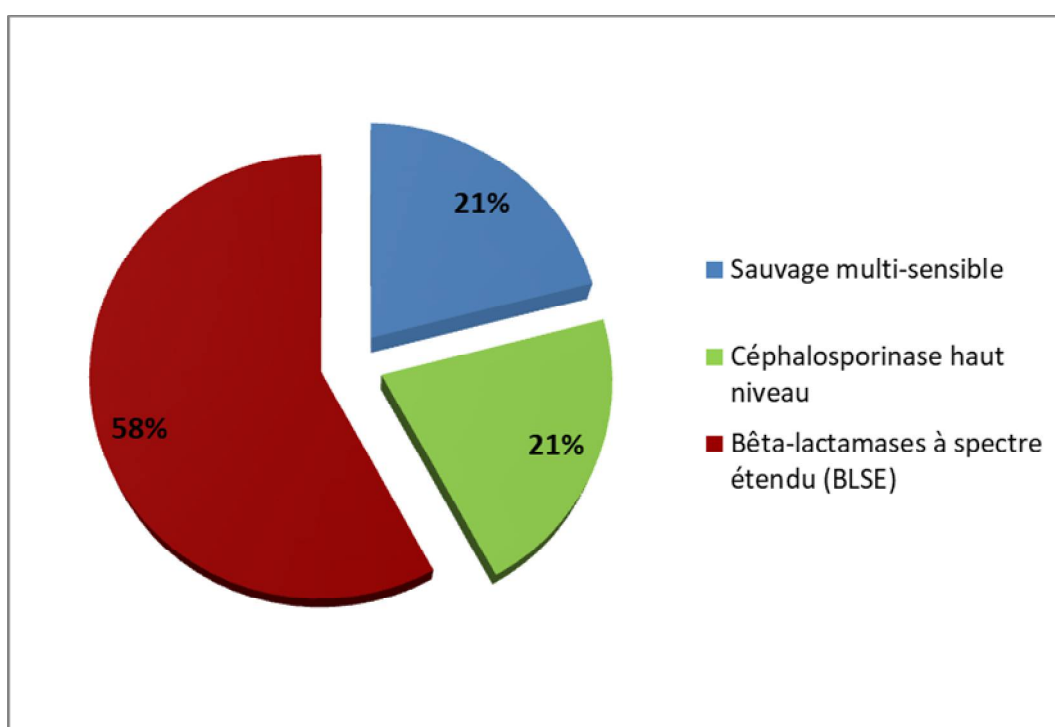


Figure 37: phénotype de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines

4. BGN non fermentant :

Les BGN non fermentant étaient représentés par la souche d'Acinetobacter baumannii dont la sensibilité n'était que pour la colistine.

Les souches de l'acinetobacter isolées étaient prédominées dans les prélèvements bactériologiques sur matériels avec un pourcentage de 67%, suivi par les hémocultures avec un pourcentage de 30% et puis les ponctions lombaires avec un pourcentage de 3%. (Figure 38)

La répartition des différents types de prélèvements bactériologiques sur matériels était prédominée par les KTVO avec un pourcentage de 65%, suivie par les sondes vésicales avec un pourcentage de 20%, les sondes d'intubations et les KT de la voie centrale avec un pourcentage de 5%. (Tableau 33) :

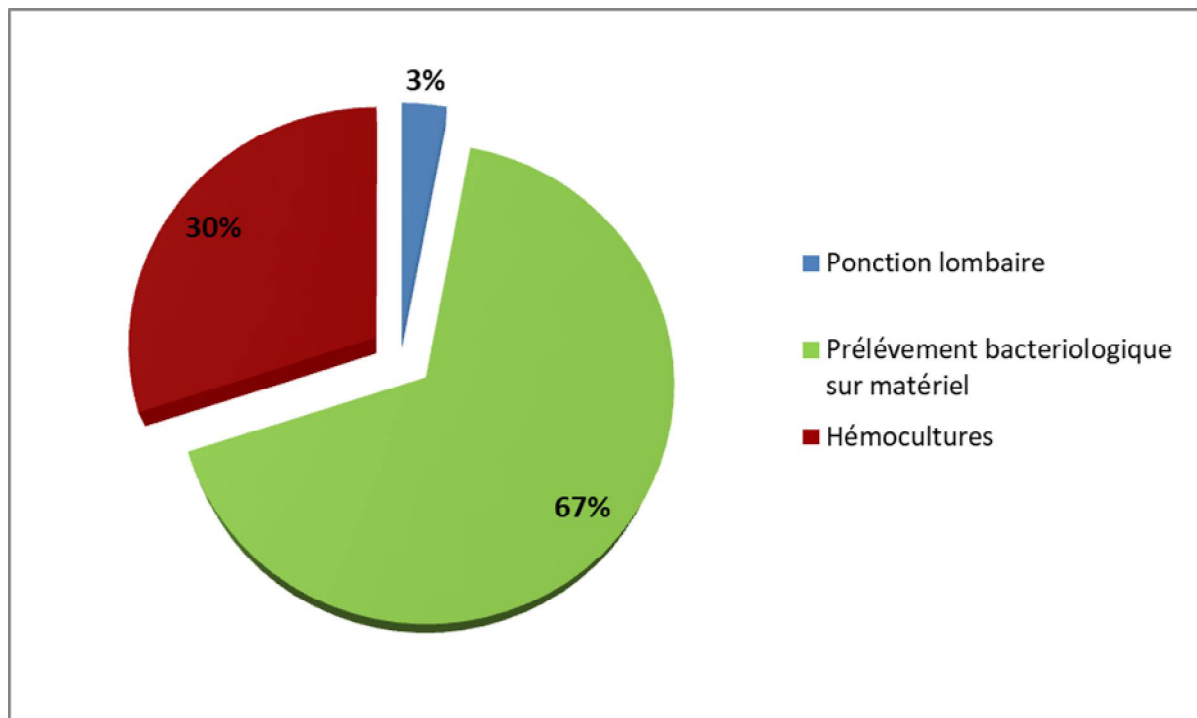


Figure 38: Répartition des différents prélèvements positifs à acinetobacter baumannii

Tableau 32: répartition des prélèvements bactériologiques sur matériel en faveur d'*Acinetobacter baumannii*.

KT veineux ombilical	Sonde vésicale	Sonde d'intubation	KT centrale
66%	22%	6%	6%

5. Autres types de bactéries :

La souche de streptococcus et Aerococcus isolée n'été présente que dans un seul prélèvement, avec un phénotype sauvage multi-sensible.

G. Bactéries multi résistantes (BMR)

53 bactéries multi résistantes ont été isolées représentant 43,4% des isolats.

L'*Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes prédomine avec un pourcentage de 60% des BMR, suivi par l'*Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine avec un pourcentage de 19%, et par les Entérobactéries productrices de BLSE et de céphalosporinase haut niveau avec des pourcentages respectivement de 15% et de 6%. (Tableau 33).

Tableau 33: Répartition des bactéries multi résistantes

Bactéries multirésistantes	Nombres	Taux
<i>Acinetobacter baumannii</i> résistante aux carbapénèmes	32	60%
<i>Enterococcus faecium</i> résistante à la vancomycine	10	19%
Entérobactéries productrices de BLSE	8	15%
Entérobactéries productrices de céphalosporinase haut niveau	3	6%
Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes	0	0%
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM)	0	0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant à la ceftazidime et/ou aux carbapénèmes	0	0%
Total	53	100%



Discussions



I. DISCUSSION :

A. Données épidémiologiques :

1. Analyse selon le sexe :

Dans notre étude, 81% des nouveau-nés infectés étaient de sexe masculin, avec un sexe-ratio de 4,2.

Ceci concorde avec les données d'une étude réalisée par Branger au C.H.U Pontchaillou (Rennes, France), qui a démontré que le sexe masculin est un facteur favorisant l'infection chez les nouveau-nés ($p < 0,05$)(84).

Cette prédominance masculine est retrouvée également dans les études menées aux CHU de Marrakech (service de réanimation néonatale), et de Madagascar (service de néonatalogie) ; avec des sexes ratio respectivement de 1,75 et 1,35 (Tableau 35)(85,86).

Tableau 34: répartition du sexe des nouveau-nés infectés selon la littérature.

	CHU Befelatanana Antananarivo Madagascar (2009) [82]	CHU Mohammed VI Marrakech (2014) [81]	Notre étude CHU Ibn Sina HER, Rabat (2021)
Masculin (%)	58,1	63,7	81
Féminin (%)	41,9	36,3	19
Sexe-ratio	1,38	1,75	4,2

2. Selon le diagnostic de l'admission :

Le motif d'hospitalisation le plus fréquemment retrouvé dans notre série est la détresse respiratoire, suivie par l'infection néonatale bactérienne précoce probable et l'asphyxie périnatale.

Tandis que dans l'étude menée par Maoulainine et al, au CHU Mohammed VI de Marrakech, l'infection nosocomiale était particulièrement fréquente chez les patients présentant une infection néonatale, une hypotrophie, une prématurité et ceux avec une asphyxie néonatale(85).

En Tunisie, la situation est plus ou moins la même : Dans l'étude menée au CHU Ibn El Jazzar-Kairouan, on trouve aussi une prédominance de la prématurité (89 cas soit 48,3 %), suivi par la détresse respiratoire (52 cas soit 28,2 %), la détresse neurologique (6,5 %) et 6 patients avec la malformation congénitale (3,2 %)(87).

Tableau 35: Comparaison des motifs d'hospitalisation des nouveau-nés infectés selon la littérature.

	Diagnostic	Nombre des cas	Pourcentage (%)
Notre étude CHU Ibn Sina HER, Rabat (2021)	Détresse respiratoire	23	44%
	INBP	14	27%
	Asphyxie périnatale	6	11,5%
	Autres	9	17,5%
CHU Mohammed VI Marrakech (2014) [81]	Prématurité	20	22%
	INBP	20	22%
	Hypotrophie	20	22%
	Asphyxie périnatale	10	11%
	Autres	21	23%
CHU Ibn El Jazzar-Kairouan Tunisie 2017 [83]	Prématurité	89	48,3%
	Détresse respiratoire	52	28,2%
	Détresse neurologique	12	6,5%
	Malformation congénitale	6	3,2%
	Autres	25	13,8%

INBP : Infection néonatale bactérienne probable.

3. Selon le terme de la grossesse et le poids de naissance :

Dans notre étude, les nouveau-nés prématurés et à faible poids de naissance sont ceux les plus atteints d'infections nosocomiales, avec des pourcentages respectivement de 48% et 52%.

Ceci est dû au caractère spécifique des nouveau-nés prématurés et à faible poids de naissance, qui cumulent plusieurs facteurs de risque de l'infection nosocomiale (immaturité des défenses du système immunitaire, absence de transmission anticorps maternels, etc.)(6,12).

Ce qui concorde avec les données de l'étude réalisée par Maoulainine et al, au CHU Mohammed VI de Marrakech, qui a démontré qu'un âge gestationnel < 36 semaines d'aménorrhée (SA) ($p < 0,0001$), ainsi qu'un poids de naissance < 1999 g ($p < 0,001$) sont des facteurs de risque favorisant l'infection nosocomiale chez les nouveau-nés(85) ; leur étude a montré une nette prédominance des prématurés et des nouveau-nés ayant un poids de naissance inférieur à 2500 g, avec des pourcentages respectivement de 48% et 60,4% par rapport aux nombre total des nouveau-nés infectés(85).

Au Brésil, une étude réalisée par Nagata a trouvé que le taux d'IN est inversement proportionnel à l'âge gestationnel, et qui peut atteindre jusqu'à un taux d'incidence maximal de 85,2% chez les nouveau-nés dont l'AG est ≤ 28 SA(13). Alors que les patients dont le poids de naissance inférieur à 1000 g, le taux d'incidence été le plus élevé avec un pourcentage de 92,6%, par rapport à ceux dont le poids de naissance est supérieur à 2500 g qui ont représenté un taux d'incidence de 48,8%(13).

4. Selon la durée d'hospitalisation :

Il est communément admis, qu'un séjour hospitalier, et plus particulièrement en milieu de réanimation, majore le risque infectieux. Plusieurs études ont été menées dans ce sens, et qui ont démontré que la durée du séjour à l'hôpital est considérée comme un facteur de risque non négligeable, car 75% des infections nosocomiales se déclarent après le 6ème jour d'hospitalisation(13,14).

Concernant les résultats de notre étude, la durée moyenne d'hospitalisation chez les nouveau-nés infectés était de 22,9 jours +/- 13,5. Elle est proche de celle rapportée dans une étude égyptienne avec une durée moyenne totale de séjour de 32,3 +/- 16,3 jours. La durée de séjour était significativement plus longue chez les nouveau-nés infectés que chez les non infectés(88).

Les résultats des autres études « cas témoins » réalisées en Algérie au CHU de Tlemcen, et en France au CHU d'Angers, ont montré que la durée de séjour était plus longue chez les patients infectés par rapport au groupe des témoins, avec des moyennes respectivement de 17,6 et 52 jours versus 4,58 et 33 jours chez les non infectés(15,77). (Tableau 37)

Tableau 36: Comparaison de la durée moyenne de séjour des nouveau-nés infectés selon la littérature.

	CHU Mansoura Egypte (2013) [84]	CHU Tlemcen Algérie (2015) [19]	CHU d'Angers France (2006) [77]	Notre étude CHU Ibn Sina HER, Rabat (2021)
Durée moyenne de séjour (jours)	32,3	17,6	52	22,99

B. Profil bactériologique :

1. Répartition des germes par famille :

Dans notre étude, les Staphylocoques étaient prédominants à un pourcentage de 51,6%, suivie des BGN non fermentant (26,2%) et des Entérobactéries (11,45%).

Les résultats des études réalisées à Madagascar, en Espagne et au Brésil montrent aussi une prédominance des Staphylocoques, ils diffèrent de notre étude par l'occupation de la 2^{ème} place par les entérobactéries au lieu des BGN non fermentant(89–91).

Au contraire, dans l'étude menée à Marrakech, la prédominance était par les entérobactéries (61,9%) suivie des streptocoques (20,6%) et des BGN non fermentant (14,2%)(85)(**Tableau 38**).

Tableau 37: les pourcentages des familles identifiées selon la littérature(85,89–91).

	CHU Befelatanana Antananarivo Madagascar (2009) [85]	Hôpital Sant Joan de Déu Barcelone Espagne 2003 [86]	Hôpital Israelita Albert Einstein São Paulo Brésil (2001) [87]	CHU Mohammed VI Marrakech (2014) [81]	Notre étude CHU Ibn Sina HER, Rabat (2021)
Staphylocoques	46,3%	73,5%	41,6 %	20,6%	51,6%
Streptocoques	1,6%	0%	11,1 %	0%	0,85%
Entérocoques	7,4%	2,9%	0%	3,1%	9%
Entérobactéries	42,1%	22,6%	26,7 %	61,9%	11,45%
BGN non fermentant	1%	1%		14,2%	26,2%
BGP et Levure	1,6%	0%	11,7 %	0%	0%

En rouge, et en bleu les 2 familles les plus identifiées dans chaque étude.

2. Répartition des germes par espèces :

• Comparaison avec les profils bactériologiques Africains :

Notre étude décrit le profil bactériologique suivant :

Une dominance de *Staphylococcus* à coagulase négative dont 63 cas, suivi d'*Acinetobacter baumannii* (32 cas), d'*Enterococcus spp* (10 cas), de *Klebsiella pneumoniae* (6 cas) et d'*Escherichia coli* (5 cas).

Le profil bactériologique de l'hôpital universitaire de Mansoura a été différent de celui de notre étude par la dominance de *Klebsiella spp* et d'*Escherichia coli* dans la 1^{er} et 2^{ème} place, alors que la 3^{ème} place a été partagée entre *Pseudomonas aeruginosa* et le *Staphylococcus* à coagulase négative.

Dans l'étude Marocaine menée au CHU Mohammed VI de Marrakech, la dominance été représenté par *Klebsiella spp*, suivie par *Staphylococcus aureus*, alors que la 3^{ème} place a été partagée entre *Enterobacter spp* et *Staphylococcus* à coagulase négative.

Notre profil bactériologique a été donc dominé par les *Staphylococcus* à coagulase négative en 1^{er} place, alors que dans les 2 études Egyptienne et Marocaine les entérobactéries été en 1^{ère} place représentées principalement par *Klebsiella spp*.

• Comparaison avec les autres profils bactériologiques étrangers :

Notre profil bactériologique était similaire à celui de l'étude menée à l'Hôpital Albert Einstein de São Paulo et à l'Hôpital Sant Joan de Déu de Barcelone avec une prédominance des staphylocoques à coagulase négative en 1^{ère} place.

Dans l'étude espagnole, la 2^{ème} et la 3^{ème} place étaient représenté respectivement par *Escherichia coli* et *Enterobacter spp*, alors qu'en 4^{ème} place en retrouve *Enterococcus spp*.

Par contre dans l'étude Brésilienne, la 2^{ème} et la 3^{ème} place étaient représentées respectivement par les BGN et *Candida spp* ; les *Streptococcus spp* occupaient la 4^{ème} place.

Tableau 38: Les espèces identifiées par nombre selon la littérature

Espèces identifiée / hôpital	Hôpital Israelita Albert Einstein São Paulo Brésil (2001) [87]	Hôpital Sant Joan de Déu Barcelone Espagne 2003 [86]	CHU Mansoura Egypte (2013) [84]	CHU Mohammed VI Marrakech (2013) [81]	Notre étude CHU Ibn Sina HER, Rabat (2021)
<i>Staphylocoque à coagulase négative</i>	75	74	9	6	63
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	1	0	7	0
<i>Enterococcus spp</i>	0	3	0	2	11
<i>Streptococcus spp</i>	20	0	0	0	1
<i>Klebsiella spp</i>	48*	1	17	32	6
<i>Escherichia coli</i>		15	11	1	5
<i>Serratia marascens</i>		0	0	0	1
<i>Enterobacter spp</i>		7	0	6	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>		0	0	1	32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1	9	5	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	2	0	
<i>Candida spp</i>	21	0	5	0	0

* : Dans cette étude la répartition des BGN en espèce n'as pas été effectuée.

En rouge, l'espèce prédominante dans chaque étude.

En jaune, la 2^{ème} espèce la plus identifiée dans chaque étude.

C. Profil de résistance aux antibiotiques

Nous avons comparé les résistances bactériennes avec celles des études de Rabat [92], de Marrakech [103], d'Algérie [115], d'Ethiopie [110] et de Chine [111].

1. *Staphylococcus* :

A part une résistance très élevée à la pénicilline G et à l'acide fusidique (100%), une résistance importante à l'amoxicilline – acide clavulanique, levofloxacine, gentamycine et l'érythromycine (97%), et une résistance moyenne à la fosfomycine et la tétracycline (54%, 49%). Nos souches de *Staphylococcus* à coagulase négative présentaient une très bonne sensibilité à tous les autres antibiotiques testés (cotrimoxazole, pristinamycine, linézolide, vancomycine, teicoplanine et lincomycine).

Dans notre étude, les staphylocoques isolés sont tous des SCN avec absence de *S.aureus* et en particulier des SARM, avec une résistance nulle aux glycopeptides.

Les staphylocoques à coagulase négative (SCN) sont la cause la plus fréquente des IN en néonatalogie, notamment les bactériémies nosocomiales, et peuvent représenter jusqu'à 76 % des hémocultures positives obtenues chez les patients en unité de soins intensifs néonataux (88).

Le pourcentage de résistance des SCN à la méticilline dans notre série était de 97%. Alors que dans l'étude française (CHU d'Angers), le pourcentage de cette résistance était de 86% (77).

Dans l'étude Marocaine (CHU Mohammed VI de Marrakech), la résistance à la méticilline n'a été étudiée que pour *Staphylococcus aureus*, avec un pourcentage de résistance de 100% (81).

2. Enterococcus :

Les entérocoques sont considérés parmi les bactéries les plus incriminées dans les infections nosocomiales, ils ont occupé la 3ème place dans l'étude de Madagascar et d'Espagne, et la 4ème place dans l'étude de Marrakech et notre étude (81,85).

Cependant, 90% des souches d'entérocoques isolées dans notre étude étaient résistantes à la vancomycine. En Europe, selon les données du réseau EARSS (Système européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens) : Le pourcentage des ERG (entérocoque résistant aux glycopeptides) avait subi une réelle augmentation, en passant de 8 % en 2012 à 17.3% en 2018. Alors qu'aux États-Unis le pourcentage des ERG était de 28 % (24,57,89).

3. Entérobactéries :

Notre étude a montré une résistance très élevée des entérobactéries à l'amoxicilline et à l'association amoxicilline/acide clavulanique (100%), une résistance importante au ceftriaxone, cotrimoxazole et à la ciprofloxacine (78%), et une bonne sensibilité aux autres antibiotiques testés (pipéracilline/tazobactam, nitrofurantoïne, fosfomycine, amikacine).

Aucune souche n'était résistante à l'imipénème.

Le pourcentage des BLSE dans notre étude était de 58%. Alors que dans l'étude de Madagascar, la situation est très inquiétante, puisque la majorité des entérobactéries isolées sont des souches productrices de BLSE, avec un pourcentage de 100% chez les klebsielles et 95% chez l'ensemble des BGN isolés.

Dans l'étude de Marrakech, le pourcentage des BLSE était supérieur à celui de notre étude, avec un pourcentage de 76,9%.

Toutes les souches isolées dans notre étude et celles de Madagascar et Marrakech ont été sensibles à l'amikacine, la colistine et l'imipénème (81,85).

4. BGN non fermentant :

Les BGN non fermentant se caractérisent par leur résistance à de nombreux antibiotiques, et peuvent acquérir plusieurs mécanismes de résistance notamment aux aminosides, aux bêtalactamines et aux fluoroquinolones.

C'est pour cette raison que la réalisation d'un antibiogramme est primordiale pour le choix d'un antibiotique adéquat, et aussi pour adapter l'antibiothérapie en fonction du terrain sous-jacent et du site d'infection.

Ces bactéries peuvent aussi être sélectionnées par une antibiothérapie à large spectre notamment les C3G et les carbapénèmes, ce qui leur permet d'acquérir progressivement une multirésistance aux antibiotiques ainsi qu'une émergence au sein des établissements de soins (90).

Ces germes laissent les cliniciens face à une impasse thérapeutique en raison de leur multirésistance, et de leur sensibilité aux molécules qui peuvent être contre-indiquées ou présentant une toxicité remarquable chez les nouveau-nés (91).

Dans notre étude, les BGN non fermentant étaient représentés par la souche d'*Acinetobacter baumannii*, dont la sensibilité n'était qu'à la colistine.

Aucune souche n'était résistante à la colistine.

Notre profil de résistance était proche de celui trouvé dans une étude menée par McGrath et al sur une série de nouveau-nés présentant une infection nosocomiale dans une unité de soins intensifs néonataux de l'hôpital de Detroit, Michigan (États-Unis), avec une résistance à tous les antibiotiques testés, sauf la colistine (0%), la tobramycine (67%) et l'association ampicilline-sulbactam, qui a présenté une sensibilité intermédiaire chez 83% des isolats (92).

D. Bactéries multi-résistantes :

Notre étude a mis en évidence une prévalence globale des BMR de 43,4 %. Ce taux est proche à celui trouvé en Tunisie (34,8%), et inférieur à celui trouvé à Marrakech 63% (Tableau 40).

Tableau 39: Le taux des bactéries multi-résistantes dans les infections nosocomiales néonatales selon la littérature :

Etudes	Taux des BMR dans la totalité des isolats
Tunisie (2014) (92)	34,8 %
Maroc (2013) (85)	63 %
Notre étude	43,4 %

L'émergence de souches à multirésistance aux antibiotiques est un problème majeur de santé publique, parce qu'elle peut conduire à des impasses thérapeutiques.

L'utilisation raisonnée des antibiotiques, ainsi que la mise en place des stratégies thérapeutiques et prophylactiques adaptées en fonction de l'épidémiologie locale, constituent des actions incontournables afin de diminuer l'émergence et la dissémination des bactéries multi-résistantes.

E. Limite de l'étude

- Dans le cadre de l'évaluation des pratiques professionnelles, notre étude nous a permis de reconnaître un domaine où il semble nécessaire de mettre en place un protocole de service afin d'améliorer et d'harmoniser les pratiques.

- Le nombre de nouveau-nés inclus dans notre étude était très faible, ce qui n'a pas permis d'étudier correctement les facteurs de risque potentiels liés à l'acquisition d'une infection nosocomiale.

- Les outils statistiques, qui permettent de comparer et de dégager les facteurs de risque, n'étaient pas utilisés.

- Une durée d'étude de 4 mois et demi est valable mais étant donné le changement de l'épidémiologie avec le temps, il est nécessaire d'assurer un suivi continu de l'écologie bactérienne de l'infection nosocomiale ainsi que la résistance bactérienne pour guider véritablement l'antibiothérapie.

- Les méthodes d'identification bactériologique étaient classiques en l'absence de moyens modernes de diagnostic (surtout concernant la culture des germes exigeants et la biologie moléculaire) et sans aucune confrontation avec la clinique.

- Nous n'avons pas échappé à la difficulté de la réalisation des prélèvements bactériologiques chez les nouveau-nés car il n'est pas toujours aisé surtout pour les hémocultures chez les faibles poids de naissance, afin d'incriminer les bactéries d'origine cutanée (Staphylocoques à coagulase négative).



Conclusion



Les infections nosocomiales bactériennes néonatales constituent un véritable problème de santé publique partout dans le monde, en raison de la morbidité, du coût et de la mortalité qu'elles entraînent.

Dans les services de réanimation néonatale, qui sont caractérisés par des patients avec une fragilité et une dépendance, ce problème revêt une importance particulière, de ce fait des recherches plus approfondies peuvent être réalisées afin d'adopter des mesures préventives appropriées.

Notre étude a été portée sur 331 patients, correspondant à l'ensemble des nouveau-nés admis au service de réanimation néonatale, seulement 52 d'entre eux ont présenté une infection nosocomiale documentée.

Les prélèvements positifs étaient prédominés chez les prématurés et les nouveau-nés à faible poids de naissance.

Notre travail a montré une grande diversification des germes qui sont impliqués dans les infections nosocomiales avec une prédominance des Staphylocoques à coagulase négative, suivi par les BGN représentées par *l'Acinetobacter baumannii* et les Entérobactéries. Cette prédominance des CGP suivi par les BGN est cohérente avec plusieurs études observées dans les pays développés.

Les phénotypes de résistance des Staphylocoques à coagulase négatif étaient prédominés par des souches résistantes à la méticillines alors que pour les Entérocoques par des souches résistantes à la vancomycine. Pour les BGN, les souches productrices de carbapénèmase n'étaient présentes que chez *l'Acinetobacter baumannii*, alors que chez les Entérobactéries la prédominance était par production des BLSE et des céphalosporinases.

Cependant, la prévalence globale des BMR dans notre étude été proche à celle observée dans plusieurs études notamment au Maroc et en Tunisie.

Dans l'objectif de la lutte contre l'infection nosocomiale néonatale, il est indispensable d'agir sur les différents facteurs de risques favorisant, par des mesures qui dont certaines sont simples et faciles, alors que d'autres sont plus élaborées. La connaissance de l'écologie bactérienne, ainsi que les différents phénotypes de résistance au sein d'un service de réanimation néonatale est primordiale afin de réduire les taux des infections nosocomiales et d'orienter l'antibiothérapie probabiliste.



Annexes



ANNEXE 1 :

- **Identité du patient :**

- Nom du patient ;
- Identifiant (IPP) ;
- Sexe ;
- Age gestationnel ;
- Origine ;

- **Motif et durée d'hospitalisation :**

- Diagnostique d'admission ;
- Début d'hospitalisation ;
- Fin d'hospitalisation.

- **Analyse bactériologique :**

- **Différents prélèvements réalisés : (Positifs et négatifs)**

- **Prélèvements positifs :**

- Date ;
- Nature de prélèvements ;
- Germe isolés ;
- La sensibilité aux différents antibiotiques ;
- Phénotypes de résistance.

ANNEXE 02 :

Tableau de suivi journalier des prélèvements bactériologiques des patients hospitalisés

IPP/NOM DU PATIENT DATE	Fils de : IPP :			Fils de : IPP :		
	Prélèvements bactériologiques	Germe Isolé	Sensibilité aux ATB	Prélèvements bactériologiques	Germe Isolé	Sensibilité aux ATB
01/03				PL (-)		
02/03				MATERIEL : KTVO	ACINETOBA CTER BAUMANII	SENSIBLE COLISTINE
03/03	1- PL (-) 2- Hémoculture EN COURS					
04/03						
05/03				LIQUIDE D'ASCITE EN COURS		
06/03						
07/03	PL (-)			HC -		
08/03						
09/03						
10/03						
11/03						



Résumés



RESUME

Titre : Etude prospective des bactéries incriminées dans l'infection nosocomiale au service de réanimation néonatale à l'hôpital d'enfants de Rabat.

Auteur : RAHMOUNI Hamza

Rapporteur : Pr. BARKAT Amina

Mots clés : Infection nosocomiale, germe multi-résistant, Carbapénèmase, BLSE.

Introduction : L'infection nosocomiale constitue un véritable problème de santé publique, en raison de la morbidité, du coût, et de la mortalité qu'elle entraîne.

L'objectif de notre étude était d'identifier les différentes bactéries associées à l'infection nosocomiale, ainsi que leur phénotype de résistance en vue d'une amélioration de la prise en charge de ces infections et de diminuer la mortalité.

Méthode : L'étude était prospective et descriptive, sur une période allant du 25 Février au 05 juillet 2021. Les critères d'inclusion concernaient tous les patients hospitalisés à la réanimation néonatale avec une durée minimum de 48h.

Résultats : Sur un nombre total de 331 patients, correspondant à l'ensemble des nouveau-nés admis au service de réanimation néonatale, ayant bénéficiés d'un nombre total de 355 prélèvements bactériologique, seulement 52 d'entre eux ont présenté une infection nosocomiale documentée.

Les bactéries identifiées étaient dans 62,3% des CGP représentés par des SCN dans 83%. Concernant les BGN, elles représentaient 37,7% des bactéries isolées : dans 69,5% des cas il s'agit de l'*Acinetobacter baumannii* et 29,5% des entérobactéries.

Les phénotypes de résistance des SCN étaient dans 97% des cas des souches Methi-R et pour les entérocoques : 90% étaient des EVR. Pour les phénotypes des BGN représentaient par l'*Acinetobacter baumannii* : toutes les souches isolées étaient des souches Carbapénèmase, et pour les entérobactéries le phénotype majoritaire de résistance était par sécrétion de bêta-lactamase à spectre étendu (58%) et de céphalosporinase (21%) représentées par *E. coli* et *Klebsiella pneumoniae*.

Conclusion : L'étude de l'écologie bactérienne montre une diversification des germes qui sont impliqués dans les infections nosocomiales, leur connaissance au sein d'un service de réanimation néonatale ainsi que leurs phénotypes de résistance est primordiale afin d'orienter l'antibiothérapie probabiliste.

ABSTRACT

Title : Prospective study of the bacteria incriminated in nosocomial infection in the neonatal resuscitation unit at the children's hospital of Rabat.

Author : RAHMOUNI Hamza

Thesis adviser: Pr. BARKAT Amina

Keywords: Nosocomial infection, multi-resistant germ, Carbapenemase, ESBL.

Introduction : Nosocomial infection are a real public health problem, because of the morbidity, cost, and mortality they cause.

The objective of our study was to identify the different bacteria associated with nosocomial infection as well as their resistance phenotype in order to improve the management of these infections and decrease mortality.

Method : The study was prospective and descriptive, over a period from February 25 to July 5, 2021. The inclusion criteria concerned all patients hospitalized in the neonatal resuscitation unit with a minimum duration of 48 hours.

Results : Out of a total number of 331 patients, corresponding to all neonates admitted to the neonatal resuscitation unit, who received a total number of 355 bacteriological samples, only 52 of them presented a documented nosocomial infection.

The bacteria identified were gram-positive cocci in 62.3%, represented by CNS in 83%. GNB represented 37.7% of the bacteria isolated: in 69.5% of cases it was *Acinetobacter baumannii* and 29.5% enterobacteria.

The resistance phenotypes of CNS were in 97% of cases Methi-R and for enterococci: 90% were VRE.

For BGN phenotypes represented by *Acinetobacter baumannii* : all isolated strains were Carbapenemase strains, and for enterobacteria, the majority of the resistance phenotype was due to the secretion of extended-spectrum beta-lactamase (58%) and high-level cephalosporinase (21%) represented by *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae*.

Conclusion : The study of bacterial ecology shows a diversification of germs involved in nosocomial infections, their knowledge within a neonatal resuscitation unit as well as their resistance phenotypes is essential in order to orient the probabilistic antibiotic therapy.

ملخص

العنوان: دراسة تطلعية على البكتيريا المسؤولة عن العدوى المستشفوية في قسم إنعاش حديثي الولادة بمستشفى الأطفال بالرباط.

المؤلف: رحموني حمزة

المشرف: الأستاذة بركات امينة

الكلمات المفتاحية: عدوى مستشفوية، جرثومة متعددة المقاومة، الانزيم المحلل للكارباينيم، البكتيريا المنتجة للبيتا لاكتاماز.

مقدمة: تشكل العدوى المستشفوية مشكلة حقيقية للصحة العمومية، بسبب الوضعية المرضية، التكلفة وكذا الوفيات المترتبة عنها.

الهدف الرئيسي لدراستنا هو تحديد مختلف البكتيريات المرتبطة بالعدوى المستشفوية، وكذا نمطهم الظاهري للمقاومة من أجل تحسين

الرعاية الطبية لدى المصابين بهذه العدوى وأيضاً الحد من الوفيات.

الطريقة: دراسة وصفية تطلعية، أجريت على فترة ممتدة من 25 فبراير إلى 05 يوليوز 2021.

أدرجنا في هاته الدراسة جميع المرضى الذين يعالجون في قسم إنعاش حديثي الولادة لمدة لا تقل عن 48 ساعة.

النتائج: من إجمالي 331 مريض، وهو ما يقابل جميع الأطفال حديثي الولادة الذين تم إدخالهم إلى قسم الإنعاش لحديثي الولادة، والذين تلقوا إجمالي 355 عينة بكتريولوجية خلال فترة الدراسة، تم تقديم 52 منهم فقط مصابين بعدوى مستشفوية موثقة،

البكتيريا التي تم تحديدها كانت في 62.3% من الحالات مكورات ايجابية الغرام التي تتمثل في المكورات العنقودية السلبية التخثر بنسبة 83%. أما بالنسبة للبكتيريا السلبية الغرام، قد مثلت 37.7% من البكتيريا المعزولة: 69.5% من الحالات كانت الراكدة البومانية و 29.5% الأمعائيات.

كانت أنماط المقاومة الظاهرية للمكورات العنقودية السلبية التخثر في 97% سلالات مقاومة للميثيسيلين، أما المكورات المعوية: 90% كانت مقاومة للفانكوميسين. أما بالنسبة لأنماط الظاهرية للعصيات السالبة الغرام الممثلة بالراكدة البومانية: جميع السلالات المعزولة كانت سلالات محللة للكارباينيم. نمط المقاومة الظاهري الرئيسي لدى الأمعائيات تجلى في افراز بيتا لاكتاماز ذات الطيف الممتد (58%) و سيفالوسبوريناز (21%): الاشريكية القولونية و الكلبسيلا الرئوية.

خلاصة: تظهر دراسات البيئة البكتيرية تنوع الجراثيم المسببة في العدوى المستشفوية، ومعرفتها داخل قسم إنعاش حديثي الولادة وكذا ظواهر مقاومتها أمر بالغ الأهمية لتوجيه العلاج الاحتمالي بالمضادات الحيوية.



Références



- [1] Kaoutar B, Joly C, L'Hériteau F, Barbut F, Robert J, Denis M, et al. Nosocomial infections and hospital mortality: a multicentre epidemiological study. *Journal of Hospital Infection*. déc 2004;58(4):268-75.
- [2] Raisin. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. 62Réseau rea-raisin, france, résultats 2012. Saint-maurice: institut de veille sanitaire; 2013. p. 38.
- [3] LES INFECTIONS NOSOCOMIALES : 2009;49.
- [4] CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE France. 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des I.N. Comité Technique National des I.N-2ème édition 1999. :86.
- [5] WHO_CDS_CSR_EPH_2002.12_fre.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur:
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69751/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.12_fre.pdf?sequence=1
- [6] Doit C, Biran V, Aujard Y. Nosocomial infections in neonatal units. *Infections néonatales*. :16.
- [7] Vermeil T, Peters A, Kilpatrick C, Pires D, Allegranzi B, Pittet D. Hand hygiene in hospitals: anatomy of a revolution. *Journal of Hospital Infection*. avr 2019;101(4):383-92.
- [8] Houyem LS, de Sousse CS, Samir E, Amel N, Chedia A, Ridha H, et al. Attia Annabi Thouraya (ANCSEP-Tunis). :106.
- [9] Aujard Y. 1 Classification et physiopathologie des infections néonatales. *Infections néonatales*. :7.
- [10] Aujard Y, Bedu A, Bingen E, Bonacorsi S. Infections nosocomiales en pédiatrie. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 nov 1995;25:36-43.
- [11] Sterkers G. Innate and acquired immunity in neonates. *Infections néonatales*. :8.

- [12] Lachassinne E, Letamendia-Richard E, Gaudelus J. Épidémiologie des infections nosocomiales en néonatalogie. Archives de Pédiatrie. mars 2004;11(3):229-33.
- [13] Nagata E, Brito ASJ, Matsuo T. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: Incidence and risk factors. American Journal of Infection Control. févr 2002;30(1):26-31.
- [14] Habzi A, Benomar S. les infections nosocomiales n(onatales. :6.
- [15] Chabni N, Regagba D, Meguenni K, Ghomari SM, Smahi MC. Facteurs de risque de l'infection nosocomiale au niveau du service de néonatalogie polyvalente de l'établissement hospitalier spécialisé mère-enfant de Tlemcen à l'Ouest algérien, « étude cas-témoins ». Journal de Pédiatrie et de Puériculture. mai 2015;28(2):71-9.
- [16] Alaoui I. [Neonatal and pediatric intensive care in developing countries. Myth or reality? Luxury or necessity? From theory to practice]. Med Trop (Mars). 2003;63(4-5):435-41.
- [17] Hamza R. EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS HEALTHCARE ASSOCIATED INFECTIONS EPIDEMIOLOGY. 2010;4.
- [18] Apisarntharak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, Olsen MA, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes. Pediatrics. déc 2003;112(6 Pt 1):1283-9.
- [19] Auriti C, Ronchetti MP, Pezzotti P, Marrocco G, Quondamcarlo A, Seganti G, et al. Determinants of nosocomial infection in 6 neonatal intensive care units: an Italian multicenter prospective cohort study. Infect Control Hosp Epidemiol. sept 2010;31(9):926-33.
- [20] Rogowski JA, Staiger D, Patrick T, Horbar J, Kenny M, Lake ET. Nurse staffing and NICU infection rates. JAMA Pediatr. mai 2013;167(5):444-50.
- [21] Bes M, Brun Y. Staphylococcus : actualités taxonomiques et identification. Revue Française des Laboratoires. mai 2002;2002(343):23-30.

- [22] La coloration de Gram, également appelée la méthode de Gram, est une méthode de différenciation des espèces bactériennes en deux grands groupes (Gram positif et Gram négatif). Le nom vient de le bactériologiste danois Hans Christian Gram qui a développé la technique. [Internet]. 123RF. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: https://fr.123rf.com/photo_39645873_la-coloration-de-gram-egalement-appelée-la-méthode-de-gram-est-une-méthode-de-différenciation-des-es.html
- [23] Catalase test [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/catalase-test.html>
- [24] STAPHYLOCOCCUS [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/staph.html>
- [25] Gillaspay AF, Iandolo JJ. Staphylococcus. In: Encyclopedia of Microbiology [Internet]. Elsevier; 2009 [cité 27 sept 2021]. p. 293-303. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123739445002376>
- [26] CASFM / EUCAST AVRIL 2021 V1.0 [Internet]. Société Française de Microbiologie. 2021 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/2021/04/23/casfm-avril-2021-v1-0/>
- [27] Leclercq R. Résistance des staphylocoques aux antibiotiques. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. mai 2002;21(5):375-83.
- [28] Quincampoix JC, Mainardi JL. Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. :9.
- [29] Staphylocoque : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/staphylocoque#les-autres-staphylocoques>
- [30] Devriese L, Baele M, Butaye P. The Genus Enterococcus. In: Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer K-H, Stackebrandt E, éditeurs. The Prokaryotes [Internet]. New York, NY: Springer US; 2006 [cité 27 sept 2021]. p. 163-74. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/0-387-30744-3_5

- [31] STREPTOCOQUES - ENTÉROCOQUES [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/streptocoques.html>
- [32] FMPMC-PS - Bactériologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur:
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.4.2.html>
- [33] Oxoid - Product Detail [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur:
http://www.oxoid.com/UK/blue/prod_detail/prod_detail.asp?pr=DR0585&c=UK&lang=EN&org=&img=DR0585C&sec=
- [34] François Denis,. Bactériologie médicale techniques usuelles. Elsevier Masson. France: Elsevier; 2016. 600 p.
- [35] 8JSLivret2019.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur:
<http://smamm.ma/wp-content/uploads/2019/04/8JSLivret2019.pdf>
- [36] Leclercq R. Epidémiologie des infections nosocomiales entérocoques. :8.
- [37] Vachée A, Varon E, Jouy E, Meunier D. Sensibilité aux antibiotiques chez les streptocoques (hors pneumocoque) et les entérocoques : données Onerba. Pathologie Biologie. mai 2009;57(3):240-4.
- [38] FMPMC-PS - Bactériologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur:
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.7.html>
- [39] LES ENTEROBACTERIES [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur:
<http://www.microbes-edu.org/etudiant/entero.html>
- [40] Philippon A, Arlet G. Entérobactéries et bêta-lactamines : phénotypes de résistance naturelle. Pathologie Biologie. avr 2012;60(2):112-26.
- [41] Robin F, Gibold L, Bonnet R. Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? Revue Francophone des Laboratoires. sept 2012;2012(445):47-58.

- [42] Dortet L, Bonnin R, Jousset A, Gauthier L, Naas T. Émergence de la résistance à la colistine chez les entérobactéries : une brèche dans le dernier rempart contre la pan-résistance ! *Journal des Anti-infectieux*. déc 2016;18(4):139-59.
- [43] Mainardi JL. Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques/ Session interactive autour de l'antibiogramme. :112.
- [44] Les Aminocyclitolides - Résistance bactérienne [Internet]. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Besancon_Girard-Thernier_Aminocyclitolides/co/5_4_resistance_bact.html
- [45] Bouskraoui, Mohamed. Guide pratique des bactéries pathogènes.
- [46] FMPMC-PS - Bactériologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.7.2.html>
- [47] GRAM-NÉGATIF NON FERMENTAIRES OPPORTUNISTES [Internet]. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/bgn.html>
- [48] Mérens A, Janvier F, Vu-Thien H, Cavallo J-D, Jeannot K. Phénotypes de résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*. *Revue Francophone des Laboratoires*. sept 2012;2012(445):59-74.
- [49] Decré D. *Acinetobacter baumannii* et résistance aux antibiotiques: Un modèle d'adaptation. *Revue Francophone des Laboratoires*. avr 2012;2012(441):43-52.
- [50] Brion F, Prot-Labarthe S, Rouault A, Bourdon O. Médicaments et pédiatrie. In: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 2 oct 2021]. p. 1119-1132.e1. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294750779000621>
- [51] Bêta-lactamines (pénicillines - céphalosporines) [Internet]. [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines>

- [52] Sean,B. Ainsworth. Neonatal Formulary: Drug Use in Pregnancy and the First Year of Life. 7th edition. BMJ Books; 648 pages.
- [53] Lebedevs T. Ceftriaxone Neonatal. :3.
- [54] CefTRIAxone : Rocephin(md) [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Outils/Guide-Pratique/Medicaments/C/CefTRIAxone>
- [55] Durrmeyer X, Cohen R. Utilisation des carbapénèmes en pédiatrie. Archives de Pédiatrie. :8.
- [56] CefTAZidime : Fortaz(md) [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Outils/Guide-Pratique/Medicaments/C/CefTAZidime>
- [57] Mukadam N. Ceftazidime Neonatal. :3.
- [58] Méropénem : Merrem(md) [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Outils/Guide-Pratique/Medicaments/M/Meropenem>
- [59] Kha T. Meropenem Neonatal. :3.
- [60] CéfoTAXime : Claforan(md) [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Outils/Guide-Pratique/Medicaments/C/CefoTAXime>
- [61] Petrovski M. Cefotaxime Neonatal. :3.
- [62] colimycine_-_ct-4947.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/colimycine_-_ct-4947.pdf
- [63] Quinolones [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones>

- [64] Lahbabi MS, Benomar S. Utilisation de la ciprofloxacine dans le traitement des infections nosocomiales en réanimation néonatale. :6.
- [65] Petrovski M. Ciprofloxacine Neonatal. :3.
- [66] Buxeraud J, Faure S. Les aminosides ou aminoglycosides. Actualités Pharmaceutiques. sept 2016;55(558):13-6.
- [67] Yala D, Merad AS, Mohamedi D, Korich MNO. Classification et mode d'action des antibiotiques. 2001;8.
- [68] Gentamicine : Garamycin(md) [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Outils/Guide-Pratique/Medicaments/G/Gentamicine>
- [69] Lebedevs T. Amikacin - Neonatal. :3.
- [70] Bourgeois-Nicolaos N, Guillet-Caruba C. Glycopeptides. EMC - Maladies infectieuses. avr 2012;9(2):1-10.
- [71] Stephanie Teoh WK, Shearer S, Kristensen J. Neonatal vancomycin compliance after protocol changes: Letter to the Editor. J Pharm Pract Res. juin 2015;45(2):242-3.
- [72] Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0349816.htm>
- [73] Moulin F, Ménager C. Le linézolide en pédiatrie. Archives de Pédiatrie. :7.
- [74] Linézolide : Zyvoxam(md) [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Outils/Guide-Pratique/Medicaments/L/Linezolid>
- [75] Mukadam N. Linezolid Neonatal. :3.
- [76] Sepsis / septicémie [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 22 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sepsis-septicemie>

- [77] Lemarié C, Savagner C, Leboucher B, Le Bouedec S, Six P, Branger B. Bactériémies nosocomiales sur cathéters veineux centraux en néonatalogie. *Médecine et Maladies Infectieuses*. avr 2006;36(4):213-8.
- [78] Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-Associated Pneumonia in Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit Patients. *Clin Microbiol Rev*. juill 2007;20(3):409-25.
- [79] Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauter S, Gibot S, et al. Pneumonies associées aux soins de réanimation. *Anesthésie & Réanimation*. sept 2018;4(5):421-41.
- [80] Garland JS. Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Neonates. *Clinics in Perinatology*. sept 2010;37(3):629-43.
- [81] Terrin G, Scipione A, De Curtis M. Update in Pathogenesis and Prospective in Treatment of Necrotizing Enterocolitis. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-9.
- [82] Downard CD, Renaud E, St. Peter SD, Abdullah F, Islam S, Saito JM, et al. Treatment of necrotizing enterocolitis: An American pediatric surgical association outcomes and clinical trials committee systematic review. *Journal of Pediatric Surgery*. 1 nov 2012;47(11):2111-22.
- [83] Charvet A, Garcin F, Albanèse J, Martin C. Méningites nosocomiales. *Antibiotiques*. févr 2009;11(1):18-28.
- [84] Branger B. Enquête de prévalence nationale 2001 des infections nosocomiales chez les nouveau-nés et des enfants et adolescents de moins de 18 ans. *Archives de Pédiatrie*. juill 2005;12(7):1085-93.
- [85] Maoulainine F-M-R, Elidrissi N-S, Chkil G, Abba F, Soraa N, Chabaa L, et al. Épidémiologie de l'infection nosocomiale bactérienne dans un service de réanimation néonatale marocain. *Archives de Pédiatrie*. sept 2014;21(9):938-43.

- [86] Andrianarivelo AM, Rafaravavy NE, Rafalimanana C, Andriantahiana TN, Robinson AL. Profil bactériologique des infections néonatales à l'unité de réanimation néonatale de la Maternité de Befelatanana. :4.
- [87] Merzougui L, Ben Helel K, Hanachi H, Metjaouel H, Brini H, Barkallah M, et al. Facteurs de risque de l'infection nosocomiale Bactérienne au niveau d'un centre de néonatalogie du Centre Tunisien. « Étude cas-témoin » : à propos de 184 cas. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. mars 2018;31(1):18-26.
- [88] Abdel-Wahab F, Ghoneim M, Khashaba M, El-Gilany A-H, Abdel-Hady D. Nosocomial infection surveillance in an Egyptian neonatal intensive care unit. Journal of Hospital Infection. mars 2013;83(3):196-9.
- [89] Andrianarivelo AM, Rafaravavy NE, Rafalimanana C, Andriantahiana TN, Robinson AL. Profil bactériologique des infections néonatales à l'unité de réanimation néonatale de la Maternité de Befelatanana. :4.
- [90] Urrea M. A prospective incidence study of nosocomial infections in a neonatal care unit. American Journal of Infection Control. déc 2003;31(8):505-7.
- [91] Kawagoe JY, Segre CAM, Pereira CR, Cardoso MFS, Silva CV, Fukushima JT. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: A 5-year prospective cohort study. American Journal of Infection Control. avr 2001;29(2):109-14.
- [92] Kooli I, Kadri Y, Ben Abdallah H, Mhalla S, Haddad O, Noomen S, et al. Épidémiologie des bactéries multi-résistantes dans une unité néonatale tunisienne. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. oct 2014;27(5):236-42.
- [93] Caddy W. Piperacillin Tazobactam Neonatal. :3.
- [94] Rubino CM, Gal P, Ransom JL. A review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination antibiotics in premature infants. The Pediatric Infectious Disease Journal. déc 1998;17(12):1200-10.

- [95]** Amoxicilline – Acide CLAVULANIQUE : Clavulin-400(md), Augmentin(md)
[Internet]. [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Outils/Guide-Pratique/Medicaments/A/Amoxicilline-Acide-CLAVULANIQUE>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبحل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزاوم مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنا لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية. لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحقرت من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 17

سنة : 2022

دراسة تطلعية على البكتيريا المسؤولة عن العدوى المستشفوية في قسم إنعاش حديثي الولادة بمستشفى الأطفال بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيد حمزة رحموني

المزاد في 03 مارس 1995 بفاس

صيدلاني داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : عدوى مستشفوية؛ جرثومة متعددة المقاومة؛ الأنزيم المحلل للكاربابينيم؛
البكتيريا المنتجة للبيتا لاكتاماز

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد نوفل مدني

أستاذ في الإنعاش الطبي

مشرفة

السيدة أمينة بركات

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد حسين تليكي

أستاذ في علم الطفيليات

عضوة

السيدة عائشة شعبي

أستاذة في الصيدلة السريرية