



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2019

Thèse N°: 87

LES INFECTIONS BACTERIENNES CHEZ LES NOUVEAU-NES PREMATUREES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2019

PAR

Madame Ouissam EL MOHTARIM

Née le 30 Janvier 1994 à Khouribga

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Antibiothérapie; Infection bactériennes; Nouveau-nés prématurés;
Prévention

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Mohammed Khalid TAGHZOUTI

Professeur de Biologie

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Soufiane DERRAJI

Professeur de Pharmacie Clinique

Monsieur Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Juge





MOHAMMED V DE RABAT
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 Abdelmajid 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 Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

DECEMBRE 1984

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

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

NOVEMBRE ET DECEMBRE 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale



JANVIER, FEVRIER ET DECEMBRE 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

DECEMBRE 1989

Pr. ADNANOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*
Neurologie

JANVIER ET NOVEMBRE 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

FEVRIER AVRIL JUILLET ET DECEMBRE 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
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- *Doyen de FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
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 *V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC +*
Directeur du Médicament

DECEMBRE 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

MARS 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

MARS 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

MARS 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

Doyen de FMPT



Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

DECEMBRE 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

NOVEMBRE 1997

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

NOVEMBRE 1998

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

JANVIER 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique



Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

DECEMBRE 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL 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. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

ORL
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'EnfantsRabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation



Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

DECEMBRE 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
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. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
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. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

JANVIER 2005

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

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



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

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
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. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

DECEMBRE 2006

Pr SAIR Khalid

OCTOBRE 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Chirurgie générale *Dir. Hôp.Av.Marrakech*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique



Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 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. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

DECEMBRE 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

MARS 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra

Ophthalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophthalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie

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 Lamyia
 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. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

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
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique



DECEMBRE 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

MAI 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal *
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

** Enseignants Militaires*

FEVRIER 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.BENNANA Ahmed*
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.EL FATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique



Pr.EL JAOUDI 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.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
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*

Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
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 *
MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

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. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

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

ORL



PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
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*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

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

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

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

Dermatologie
Rhumatologie

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

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



* *Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	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. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines



★ *Dédicaces* ★



A MON CHER PERE

EL Hassan EL MOHTARIM

Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses filles, qui m'a toujours pousser à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmit l'esprit de vaincre et la faim de savoir et surtout une très bonne éducation.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse et qu'il faut agir d'abord, rectifier ensuite et ne rester jamais inactive à la recherche du parfait.

Je te serai cher père reconnaissante toute ma vie, pour tout la peine que tu t'es donnée pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.

J'espère être la fille que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteure en Pharmacie je le porterai inchALLAH fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

A MA CHERE MERE

Naima EL KHALOUFI

Maman tu es un don pour moi si précieux

Ah Maman tu es une faveur des cieux, qu'ALLAH donna dans sa miséricorde.

*Maman tu es un bien pour moi si charmant, tu es un vrai modèle. Qui ne serait
reconnaissant à la tendresse maternelle ??*

*Ô toi, dont les soins prévoyants, dans les sentiers de cette vie dirigent mes pas
nonchalants, Ma mère, à toi je confie.*

Je veux devoir tout mon bonheur à la tendresse maternelle.

*Chère mère, tu es le symbole du dévouement et du sacrifice, par ton amour, ton écoute
permanente et ton soutien inconditionnel.*

*Ma mère tu as toujours été là dans les moments les plus difficiles de ma vie, tu m'as
soutenu et protéger. Je te dédie cette thèse maman pour t'exprimer toute ma gratitude
et je te dis tout simplement : je t'aime maman, Merci.*

A mes chères sœurs :

Docteure Rihan EL MOHTARIM :

J'ai toute la fierté de t'avoir comme une véritable grande sœur, tu m'as donné le soutien morale depuis notre enfance, tu m'as aidé dans divers événements de la vie, et tu as été pour moi un très bon exemple à suivre, tu as greffé en moi l'esprit de recherche du savoir sans se plaindre ni perdre l'espoir.

Ton amour, ta fraternité compte beaucoup pour moi, je t'aime jusqu'à l'infini.

Future docteure Doha EL MOHTARIM :

Tu es la fille adorable, aimable tu es comme une perle, j'ai la fierté de t'avoir comme sœur, je te souhaite la réussite et le bon courage dans tes études.

Ton amour, ta fraternité compte beaucoup pour moi, je t'aime jusqu'à l'infini.

A mon cher oncle

EL MOHTARIM BOUABID

**Professeur de l'enseignement supérieur en prothèse adjointe et chef de service
d'odontologie à l'HMIMV**

Adorable oncle, vous étiez toujours la personne exemplaire qu'il faut suivre, tes conseils, ton soutien moral compte beaucoup pour moi, j'ai la grande chance et le grand honneur de t'avoir comme un véritable oncle. Vous êtes à la hauteur de mon cher père. Merci infiniment

A tous mes très chères amies

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Vous êtes le symbole de la gentillesse, le courage, la patience, la bonne éducation, la fraternité et la fidélité.

qu'ALLAH vous garde et prolonge vos vies.

★ *Remerciements* ★



A notre maitre et président de thèse

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

CHU ibn Sina-RABAT

Vous nous faites l'insigne honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles.

*Veillez cher président et maitre, croire à l'expression de notre plus
profond respect et notre sincère admiration.*

*Monsieur le président vous êtes pour moi l'exemple de la sagesse, la
gentillesse et la courtoisie. Qu'ALLAH vous garde et prolonge votre vie,*

cher Monsieur.

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur Yassine Sekhsokh

**Professeur de Microbiologie et Chef de service de laboratoire de Recherche
et de Biosécurité- P3 de l'HMIMV-Rabat**

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.

Je porte à votre connaissance cher Professeur que tous les étudiants en pharmacie vous aiment et vous respectent, et que personnellement je trouve que vous méritez le titre de père des thésards. Je vous serai reconnaissante toute ma vie pour tous ce que vous m'avez enseigné.

Qu'ALLAH vous garde et prolonge votre vie.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur MOHAMMED KHALIDTAGHZOUTI

***Professeur de biologie et Directeur de l'équipe de Recherche de physiologie
et physiopathologie, Centre de Génomique de Pathologie s Humaine s
(FSR-FMP-RABAT)***

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse. Nous avons apprécié vos qualités d'enseignant et de Chercheur, votre dynamisme et votre extrême sympathie. Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et notre gratitude.

Professeur, j'ai beaucoup de respect pour vous, je vous suis reconnaissante de tous ce que vous avez fait pour moi, vous m'avez dispensé un enseignement de qualité à travers votre méthodologie extraordinaire, vous m'avez préparé au concours de la pharmacie à travers le cycle préparatoire que vous avez organisé. Vous êtes vraiment une personne unique, vous êtes le très beau modèle à suivre, je vous dédie le prix de docteur en pharmacie pour vous dire cher monsieur que vous avez récolté les fruits de vos efforts. qu'ALLAH vous garde et prolonge votre vie.

A notre maître et juge de thèse :

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

**Professeur de Toxicologie et Chef de la division Approvisionnement et Ravitaillement Sanitaires Inspection du Service de Santé HMIMV-
Rabat**

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse. Nous avons apprécié vos qualités d'enseignant et de Pharmacien, votre dynamisme et votre extrême sympathie. Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et notre gratitude.

Cher professeur, je vous respecte trop, vous êtes mon encadrant avant d'être mon juge, votre encadrement à l'occasion du congrès national de la pharmacie hospitalière va rester gravé dans ma mémoire, votre gentillesse est considérable, votre courtoisie est exemplaire, vous m'avez toujours conseillé quand c'est nécessaire et vous m'avez traité comme votre fille et cela compte beaucoup pour moi, vous êtes Monsieur à la hauteur de mon père. Je vous serai reconnaissante toute ma vie pour tous ce que vous m'avez enseigné.

A Notre maître et juge de thèse :

Monsieur Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie et pharmacien responsable à l'hôpital

Moulay Youssef

CHIS-Rabat

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous avons apprécié vos qualités d'enseignant et de Pharmacien, votre dynamisme et votre extrême sympathie.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et notre gratitude.

Cher professeur, je vous respecte trop et vous êtes pour moi le modèle de la robustesse et du Défi, votre gentillesse est exemplaire, merci professeur pour les conseils précieuses que vous m'avez offert durant mon parcours.

Je vous serai reconnaissante toute ma vie pour tous ce que vous m'avez enseigné.

A Notre maître et juge de thèse

Monsieur Soufiane DERRAJI

**Professeur de Pharmacologie et de pharmacie clinique et Chef de Service
de Stérilisation HMIMV-Rabat**

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant
de juger cette thèse.*

*Nous avons apprécié vos qualités d'enseignant et de Pharmacien, votre
dynamisme et votre extrême sympathie.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance
et notre gratitude.*

*Cher professeur, je suis vraiment fière de vous avoir comme professeur,
vous êtes pour moi l'exemple de la forte personnalité et le modèle de
supériorité. Grace à votre méthodologie d'enseignement ma matière
préférée était et restera toujours la pharmacologie. Je vous serai
reconnaissante toute ma vie pour tous ce que vous m'avez enseigné.*

A notre maîtresse de stage

Madame Aicha ZAH

**Pharmacienne d'officine et membre actif du syndicat
des pharmaciens RABAT**

Chère docteur, j'ai beaucoup de respect pour vous, vous êtes pour moi

l'exemple de réussite, de succès et de Défit

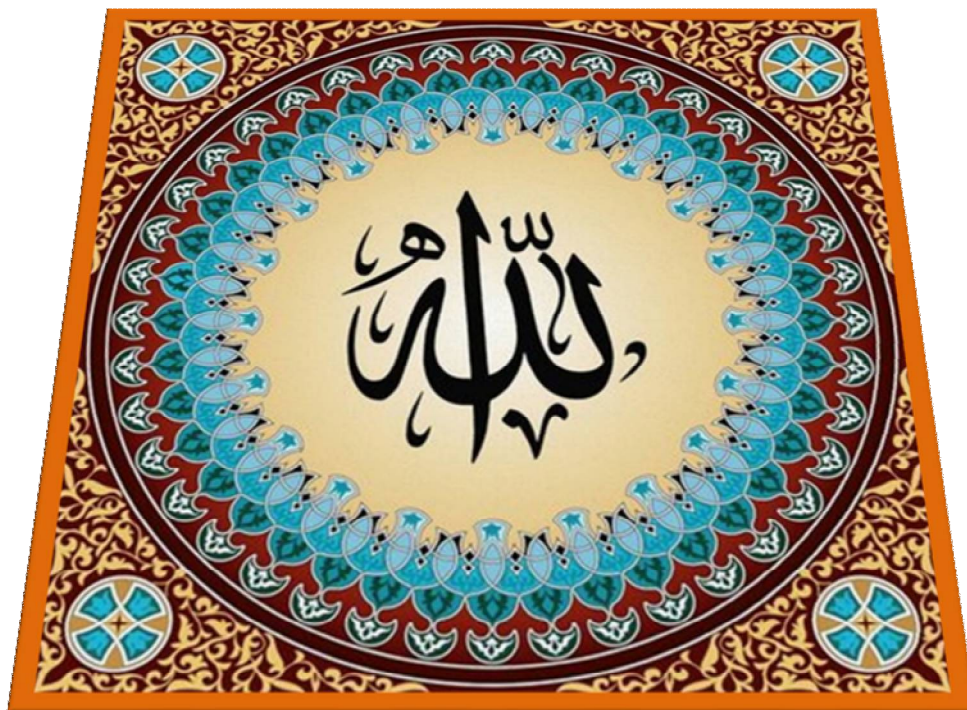
*Vous m'avez appris beaucoup de choses durant toute la période de mon
stage, votre professionnalisme et votre amour pour la profession.*

*Docteur, j'ai beaucoup aimé votre dynamisme, et votre maîtrise de votre
travail malgré vos nombreuses responsabilités.*

*Madame je vous dédie mon prix de docteur en pharmacie pour vous dire
que vous avez récolté le fruit de vos efforts avec votre humble élève*

*Je serai reconnaissante chère dame de tout l'apprentissage que vous
m'avez offert.*

★ *Abréviation* ★



LISTE DES ABREVIATIONS

A

- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- ADNr** : Acide désoxyribonucléique ribosomique
- AMPC** : Adénosine monophosphate cyclique
- ANAES**: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
- APM** : Age postmonstruel
- APN** : Age postnatal
- ARN** : Acide ribonucléique
- ASP** : Abdomen sans préparation
- ATB** : Antibiotique
- ATBp** : Antibioprophylaxie

B

- BGN** : Bacilles à Gram négatif
- BLSE** : Bêtalactamases à spectre élargie
- BPN** : Bas poids à la naissance

C

- CAMP**: Christine-Atkins-Munch-Peterson-Test
- CDC** : Centers for disease control and prevention
- CHG** : Chlorhexidine gluconate
- CIVD** : Coagulation intravasculaire disséminée
- CMV** : Cytomégalovirus
- CRP** : Protéine C réactive
- CVC** : Cathéter veineux central

CVO : Cathéter veineux ombilical

D

- DBP** : Dysplasie broncho-pulmonaire
- DFG** : Débit de filtration glomérulaire
- DI** : Densité d'incidence
- DIS** : Densité d'incidence spécifique
- DM** : Dispositifs médicaux

E

- EBPN** : Extrême bas poids à la naissance
- ECBU** : Examen cytbactériologique des urines
- ECG** : Electrocardiogramme
- ECUN** : Entérocolite ulcéronécrosante
- EN** : European norm
- ERV** : Entérocoques résistant à la vancomycine

G

GB : Globules blancs

H

- HAS** : Haute autorité de santé
- Hb** : Hémoglobine
- HGT** : Huile de graine de tournesol
- Hib** : *Haemophilus influenzae* de type b
- HNC** : Huile de noix de coco

HO : Huile d'olive

I

IBN : Infection bactérienne néonatale

IC : Intervalle de confiance

IDR : Intradermo-réaction à la tuberculine

IgA : Immunoglobuline A

IgAs : Immunoglobulines A sécrétoires

IgG : Immunoglobuline G

IL : Interleukine

IMF : Infection maternofoetale

INBP : Infection néonatale bactérienne précoce

IN : Infection nosocomiale

INN : Infection nosocomiale néonatale

IPT : Infection primitive tardive

ISO : International organization for standardization

IST : Infection sexuellement transmissible

IVD : Intraveineuse directe

IVL : Intraveineuse lente

IVU : Infections des voies urinaires

L

LA : Liquide amniotique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LOD : Late onset disease

M

MAP : Menace d'accouchement prématuré

MIF : Macrophage migration inhibitory factor

N

NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide

NADP : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NF : Norme française

NGAL : Lipocaline associée à la gélatinase neutrophile

NNé : Nouveau-né

NNés : Nouveau-nés

O

OE : Oxyde d'éthylène

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odds ratio

ORL : Oto-rhino-laryngologique

P

PC : Polysaccharides capsulaires

PCL : Procalcitonine

PEVD : Pays en voie de développement

PCR : Polymérase chaîne réaction

PKB : Protéine Kinase B

PL : Ponction lombaire

PP : Prélèvement périphérique

ppm : Partie par million

PV : Prélèvement vaginale

Q

qPCR : Polymérase chaîne réaction quantitative

R

RNL : Rapport neutrophiles/lymphocytes

ROD : Résidus d'oxyde d'éthylène

RPM : Rupture prématurée des membranes

RPPE : Rupture prématurée de la poche des eaux

S

SA : Semaine d'aménorrhée

SaO₂ : Saturation transcutanée en oxygène

SARM: *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline

SCoN : Staphylocoques à coagulase négative

SG : Semaine de gestation

SGB : Streptocoque group B

SNC : Système nerveux central

16S : Sous unité ribosomale 16

T

TBPN : Très bas poids à la naissance

TC : Tuberculose congénitale

U

UFC : Unité formant colonie

USIN : Unité de soins intensifs néonataux

V

VB : Vaginose bactérienne

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

★ *Illustrations* ★



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Nouveau-né légèrement prématuré	5
Figure 2: Nouveau-né modérément prématuré	5
Figure 3: Nouveau-né grand prématuré	5
Figure 4: Nouveau-né très grand prématuré	5
Figure 5: Mode de contamination maternofoetale	13
Figure 6: Voies de la colonisation bactérienne chorioidéciduale menant à l'accouchement prématuré	65
Figure 7: Schéma simplifié de quelques mécanismes putatifs impliqués dans le travail prématuré et la Rupture prématurée des membranes	66
Figure 8: Mécanismes de colonisation des cathéters veineux centraux	68
Figure 9: Évolution des concentrations de la protéine C réactive en fonction de l'âge postnatal	75
Figure 10: Évolution des concentrations de la procalcitonine en fonction de l'âge postnatal.....	76
Figure 11: Radiographies pulmonaires. Pneumopathie bactérienne.	98
Figure 12: Méningite à <i>Streptococcus agalactiae</i> . Ventriculite (échographie transfontanellaire): dilatation modérée des ventricules ; épaissement des parois ventriculaires ; dépôts « floconneux » de pus dans les lumières ventriculaires	104
Figure 13: Méningite à <i>Escherichia. coli</i> . Abcès cérébral (imagerie par résonance magnétique). Large collection abcédée frontale avec parois de refend et effet de masse	104
Figure 14: Lignes directrices pour l'évaluation de la septicémie précoce chez les prématurés < à 34 semaines de gestation	113
Figure 15: Indications de l'antibioprophylaxie per partum pour la prévention de l'infection périnatale à <i>Streptococcus agalactiae</i> reposant sur la stratégie du dépistage universel basée sur le prélèvement combiné du vagin et du rectum à 35-37 semaines d'aménorrhée chez toutes les femmes enceintes	142
Figure 16: Proposition d'algorithme pour la prise en charge d'un nouveau-né dont la mère a reçu une antibioprophylaxie per partum pour la prévention de l'infection précoce à <i>Streptococcus agalactiae</i> ou pour une suspicion de chorioamniotite	145
Figure 17: Incidences de l'entérocolite ulcéronécrosante et de la mortalité	155

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classification de la prématurité selon le terme de naissance selon l'organisation mondiale de la santé	4
Tableau II: Caractéristiques morphologiques des espèces de Staphylocoques à coagulase négative responsables de l'infection chez le prématuré.	30
Tableau III: Caractéristiques culturaux des espèces de Staphylocoques à coagulase négative responsables de l'infection chez le prématuré.	30
Tableau IV: Caractéristiques morphologiques des espèces d'entérocoques responsables	32
Tableau V: Caractéristiques culturaux des espèces d'entérocoques responsables d'infections chez le prématuré.	32
Tableau VI: Signes cliniques évocateurs d'infections chez le nouveau-né	69
Tableau VII: Signes cliniques évocateurs d'infections maternofoetales	70
Tableau VIII: Critères anamnestiques de risque d'infections maternofoetales	73
Tableau IX: Autres marqueurs biochimiques de l'infection bactérienne néonatale	78
Tableau X: Changement des paramètres de la ligné blanche chez trois groupes de prématurés en bonne santé	81
Tableau XI: Indications maternelles et néonatales des prélèvements périphérique selon l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES)	84
Tableau XII: Caractéristiques du liquide céphalo-rachidien normal et pathologique du prématuré ...	92
Tableau XIII: Techniques de diagnostic moléculaire de l'infection bactérienne néonatale	95
Tableau XIV: Stratégies visant à optimiser l'usage des antibiotiques dans le cas de septicémie à culture négative chez les prématurés	115
Tableau XV : Recommandations représentatives relatives au dosage intraveineux des antibiotiques chez le nourrisson.	120
Tableau XVI : Avantages et inconvénients d'un dosage antibiotique basé sur des marqueurs de la fonction rénale.	127
Tableau XVII: Recommandations de 'Centers for disease control and prevention' (CDC) pour l'antibioprophylaxie per partum pour la prévention de l'infection à Streptocoque du groupe B	143
Tableau XVIII : Vaccinations des prématurés au cours de la première année : cas général	150

★ *Sommaire* ★



Introduction	2
I. Prématurité	4
1. Définition et classification	4
2. Historique	6
II. Épidémiologie des infections bactériennes néonatales du prématuré	7
1. Classification et définitions	7
1.1. Classification	7
1.2. Définitions	7
1.2.1. Infections maternofoetales	7
1.2.2. Infections primitives tardives	8
1.2.2.1. Infections localisée à germes « materno-foétale»	9
1.2.2.2. Infections tardives d'acquisition perinatale	9
1.2.2.3. Infections tardives à germes exogènes	9
1.2.3. Infections nosocomiales néonatales	9
2. Modes de transmission	10
2.1. Transmission des infections maternofoetales.....	10
2.1.1. Voie systémique transplacentaire ou hématogène	10
2.1.2. Voie ascendante ou transmembranaire	10
2.1.3. Contamination perinatale	10
2.1.4. Contamination postnatale	12
2.1.5. Transmission des infections primitives tardives	13
2.2. Transmission des infections nosocomiales néonatales	13
2.2.1. Par voie aéroportée	14
2.2.2. Par contact	14
2.2.3. Par transmission endogène	15
2.2.4. Par intermédiaire physique.....	15
3. Facteurs de risque	16
3.1. Facteurs de risque des infections bactériennes primitives (précoces et tardives).....	16
3.1.1. Immaturité immunologique	16
3.1.2. Colonisation microbienne intestinale	17
3.1.3. Prématurité	18

3.1.4. Rupture prématurée et/ou prolongée de la poche des eaux	19
3.1.5. Chorioamniotite	19
3.1.6. Colonisation vaginale à Streptocoque groupe B	19
3.1.7. Autres facteurs	20
3.2. Facteurs de risque des infections nosocomiales néonatales	20
3.2.1. Immaturité de la barrière cutanée et muqueuse	20
3.2.2. Immaturité des défenses immunitaires	20
3.2.3. Absence d'une microflore endogène	21
3.2.4. Translocation digestive	21
3.2.5. Poids de naissance, âge gestationnel, durée d'hospitalisation	21
3.2.6. Personnel médical et paramédical	22
3.2.7. Cathéters	22
3.2.8. Recours à la ventilation assistée	23
3.2.9. Corticoïdes	24
3.2.10. Antibiothérapie	24
3.2.11. Autres	25
4. Agents pathogènes impliqués	25
4.1. Bactéries aéro-anaérobies facultatifs	25
4.1.1. Cocci à Gram positif	25
4.1.1.1. <i>Streptococcus agalactiae</i>	25
4.1.1.2. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	27
4.1.1.3. <i>Staphylococcus spp</i>	28
4.1.1.3.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	28
4.1.1.3.2. Staphylocoques à coagulase négative	30
4.1.1.4. Entérocoques	32
4.1.2. Bacilles à Gram négatif	34
4.1.2.1. Entérobactéries	34
4.1.2.1.1. <i>Escherichia coli</i>	34
4.1.2.1.2. <i>Proteus</i>	35
4.1.2.1.3. Klebsielles	36
4.1.2.1.4. <i>Enterobacter</i>	37
4.1.2.1.5. Salmonelles	39
4.1.2.1.6. Autres entérobactéries	41

4.1.3. Bactéries non colorables au Gram	41
4.1.3.1. Mycoplasmes	41
4.1.4. Coccobacilles à Gram négatif	43
4.1.4.1. <i>Haemophilus spp.</i>	43
4.2. Bactéries aérobies strictes	44
4.2.1. Bacilles à Gram négatif	44
4.2.1.1. <i>Pseudomonas</i>	44
4.2.2. Bacilles à Gram positif.....	47
4.2.2.1. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	47
4.2.3. Coccobacilles à Gram négatif.....	48
4.2.3.1. <i>Acinetobacter</i>	48
4.3. Bactéries anaérobies	50
4.3.1. Bacilles à Gram négatif	50
4.3.1.1. <i>Bacteroides</i>	50
4.3.1.2. <i>Fusobacterium</i>	52
4.3.1.3. <i>Porphyromonas gingivalis</i>	53
4.3.2. Bacilles à Gram positif.....	54
4.3.2.1. <i>Clostridium</i>	54
4.3.3. Cocci à Gram positif	57
4.3.3.1. <i>Peptostreptococcus</i>	57
4.3.4. Coccobacilles à Gram positif	58
4.3.4.1. <i>Listeria monocytogenes</i>	58
4.4. Bactéries intracellulaires strictes	60
4.4.1. Cocci à Gram négatif	60
4.4.1.1. <i>Chlamydia trachomatis</i>	60
4.5. Bactéries micro-aérobies.....	61
4.5.1. Bactéries prenant mal le Gram	61
4.5.1.1. <i>Treponema pallidum</i>	61
5. Distribution géographique	62
5.1. A l'échelle internationale	62
5.2. Au Maroc	62
5.2.1. Infection néonatale bactérienne précoce	62
5.2.2. Infections nosocomiales néonatales	64

III. Physiopathologie	65
1. Physiopathologie des infections maternofoetales	65
2. Physiopathologie des infections nosocomiales néonatales	67
IV. Étude clinique	68
1. Signes cliniques des Infections maternofoetales	68
1.1. Détresses respiratoires d'origine infectieuse	70
1.2. Hypoxémie réfractaire	71
1.3. Choc septique	71
1.4. Détresse neurologique	71
2. Signes cliniques des infections tardives primitives	72
3. Signes cliniques des infections nosocomiales.....	72
V. Diagnostic de l'infection bactérienne néonatale	73
1. Données anamnestiques	73
2. Marqueurs biologiques de l'infection	74
2.1. Marqueurs biochimiques	74
2.1.1. Protéine C réactive	74
2.1.2. Procalcitonine	76
2.1.3. Interleukines	77
2.1.4. Autres marqueurs biochimiques	78
2.2. Marqueurs hématologiques	79
2.2.1. Leucocytes	79
2.2.2. Rapport cellules immatures sur polynucléaires neutrophiles	82
2.2.3. Rapport neutrophiles/lymphocytes	82
2.2.4. Plaquettes	83
2.2.5. Combinaison des paramètres	83
3. Diagnostic bactériologiques	84
3.1. Prélèvements périphériques	84
3.1.1. Indication des prélèvements périphériques	84
3.1.2. Types de prélèvements périphériques et leur réalisation	84
3.1.2.1. Prélèvement vaginale	85
3.1.2.2. Prélèvement du liquide gastrique	85
3.1.2.3. Prélèvement auriculaire	86
3.1.2.4. Prélèvement cutané	86

3.1.2.5. Frottis et biopsie placentaires	86
3.1.2.6. Autres sites de prélèvements	87
3.1.3. Mise en culture des prélèvements périphériques	87
3.1.4. Interprétation des résultats des prélèvements périphériques	88
3.2. Prélèvements centraux	88
3.2.1. Hémoculture	88
3.2.2. Examen bactériologique du liquide céphalo-rachidien	90
3.2.3. Examen cyto bactériologique des urines	93
4. Diagnostic Immunologique	94
4.1. Antigènes solubles bactériens	94
4.2. Anticorps monoclonaux	95
5. Diagnostic moléculaire	95
6. Diagnostic radiologique	98
7. Autres examens paracliniques	99
8. Scores <i>CLINICO-BIOLOGIQUES</i>	99
VI. Diagnostic différentiel	99
VII. Évolution et pronostic	101
1. Évolution et pronostic des infections maternofoetales	101
2. Évolution et pronostic des infections nosocomiales néonatales	102
3. Cas des pays à faible revenu	102
VIII. Traitement	105
1. Antibiothérapie	105
1.1. Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (≥ 34 SA)	105
1.1.1. Stratégie thérapeutique (HAS 2017)	105
1.1.2. Adaptation secondaire de l'antibiothérapie probabiliste initiale (HAS 2017)	107
1.1.3. Durée de l'antibiothérapie de l'INBP (HAS 2017)	108
1.2. Traitement de l'infection nosocomiale néonatale	109
1.3. Prise en charge de l'entérocolite ulcéronécrosante	109
1.4. Antibiothérapie empirique et sa gestion chez le prématuré	110
1.4.1. Choix de l'antibiothérapie empirique en cas de septicémies chez le prématuré <34 SG.....	112

1.4.2. Initiation de l'antibiothérapie empirique pour suspicion de septicémie précoce.....	113
1.4.3. Durée de l'antibiothérapie empirique	114
1.4.4. Arrêt de l'antibiothérapie empirique	114
1.5. Risques liés aux antibiotiques chez le prématuré	116
1.6. Dosage des antibiotiques chez le prématuré	117
1.6.1. Dosage basé sur les marqueurs de croissance et de maturation néonatale	119
1.6.2. Dosage basé sur les marqueurs de la fonction rénale	126
2. Mélatonine comme traitement adjuvant de la septicémie.....	128
IX. Prévention	129
1. Prévention des infections nosocomiales chez le prématuré	129
1.1. Hygiène personnelle et la protection contre les infections	129
1.2. Soins intensifs protecteurs	129
1.3. Hygiène pour la protection des infections pour les parents et autres membres de la famille	130
1.4. Lavabos et désinfectants	131
1.5. Désinfection des pièces et des surfaces	132
1.6. Ventilation et refroidissement	132
1.7. Achat, stockage et maintenance de matériel technique médical et de matériel jetable	132
1.8. Accès intravasculaire	133
1.9. Traitement de ventilation	133
1.10. Alimentation par tube ou par seringue	134
1.11. Antibiotiques/manipulation	134
1.12. Soins du patient	134
1.13. Examen du patient	134
1.14. Bouteilles de lait et préparation des aliments	135
1.15. Incubateurs/nettoyage et désinfection	135
1.15.1. Directives générales	136
1.16. Besoin de personnel par rapport au nombre des patients	137
1.17. Besoin de surface dans les unités de soins intensifs néonataux	137
2. Prévention des infections maternofoetales	137
2.1. Dépistage, diagnostic et le traitement des infections cervicovaginales maternelles au cours de la grossesse	138

2.2. Conduite à tenir devant une rupture prématurée des membranes	138
2.3. Dépistage systématique du portage vaginal à Streptocoque du groupe B	139
2.4. Antibioprophylaxie intra/per-partum contre Streptocoque du groupe B	141
2.4.1. Indications de l'antibioprophylaxie	141
2.4.2. Modalités de l'antibioprophylaxie	143
2.5. Espoir de vaccin anti-Streptocoque du groupe B	146
3. Programme français de vaccination 2019 pour les prématurés	147
3.1. Vaccinations du prématuré	147
3.1.1. Vaccination contre <i>Haemophilus influenzae</i> b.....	147
3.1.2. Vaccination coquelucheuse	148
3.1.3. Vaccination contre la diphtérie, le tétanos	148
3.2. Vaccins combinés	148
3.2.1. Vaccination contre les infections à pneumocoque	149
3.2.2. Vaccination contre méningocoque C	149
3.2.3. Vaccin bilié de Calmette et Guérin	149
3.3. Vaccination de l'entourage	150
4. Suppléments probiotiques et prévention de l'entérocologie, de sepsis et de mortalité néonatale ..	151
5. Rôle des émoullients dans la prévention de l'infection	152
6. Lait maternel et son rôle dans la prévention de l'infection	154
7. Arginine	155
8. Soins peau à peau.....	155
9. Stérilisation pour la pose de cathéter et procédures	157
10. Soins du Cordon	158
11. Baignade prolongée.....	158
X. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'infection chez le prématuré	158
1. Stérilisation des dispositifs médicaux pédiatriques	159
2. Conditions de recueil et la conservation du lait maternel.....	160
3. Sensibilisation à la vaccination	160
Conclusion	162
Résumé.....	164
Références	168

Introduction



Introduction :

Les infections néonatales bactériennes sont un problème mondial de santé publique. Leur incidence est de 0,5 à 1 % des naissances dans les pays industriels ce qui fait une cause de mortalité et surtout de morbidité importante chez les prématurés, mais cette incidence est plus élevée – 3 à 5 % – dans les pays en développement ce qui fait la première cause de mortalité néonatale et de transfert vers les hôpitaux secondaires ou tertiaires. Les insuffisances pondérales à la naissance et les prématurés sont plus susceptibles aux infections graves. Les infections survenant dans le premier mois de la vie sont responsables de cinq millions de morts par an dans le monde. Les infections précoces, maternofoetales, se révèlent dans les quatre premiers jours de vie. Leur diagnostic de certitude est limité par la faible sensibilité des hémocultures et devrait être amélioré par la biologie moléculaire. Les infections tardives surviennent entre j5 et j28. Les infections nosocomiales sont acquises lors d'un séjour dans une unité de soins et toute aggravation inexplicée de l'état d'un enfant hospitalisé doit les faire suspecter. L'épidémiologie de ces infections varie dans le temps et selon les pays, ce qui empêche d'extrapoler les propositions thérapeutiques et en particulier les traitements de première intention, d'un pays à l'autre, tant pour le traitement des infections primitives que secondaires. Elle diffère également selon l'âge gestationnel. Les progrès récents ont porté sur une meilleure utilisation des anti-infectieux et sur une meilleure connaissance de l'épidémiologie en fonction du terme. Les infections nosocomiales, dont l'incidence reste élevée, sont très liées à l'utilisation des cathéters veineux centraux. Au Maroc La détermination de cette incidence reste l'un des objectifs ciblés par les professionnelles de la santé.

Les agents pathogènes incriminés dans l'infection bactérienne chez le prématuré sont nombreux. Dans les pays industriels, ils sont dominés par les cocci à Gram positif notamment le Streptocoque du groupe B (SGB) qui est considéré comme le premier germe responsable d'infection maternofoetale malgré l'efficacité de la prophylaxie d'une part, d'une autre part par les entérobactéries qui ont pris une place croissante. Dans les pays émergents dont le Maroc fait partie, les bacilles à Gram négatif dont les klebsielles, colibacilles (*Escherichia coli*) et autres entérobactéries sont le plus souvent responsables d'infections. Les staphylocoques dorés, SGB et pneumocoques ont leur part aussi.

L'infection néonatale donne des effets néfastes qui conditionnent le pronostic et l'évolution et peuvent être observés même après la disparition de l'infection, comme une incidence plus élevée de leucomalacie périventriculaire, plus tard dans la vie des scores faibles aux échelles de développement mental et motrice, et des taux accrus de paralysie cérébrale. Le diagnostic de l'infection chez les prématurés constitue toujours un défi. La combinaison de signes cliniques non spécifiques, d'une altération des résultats de laboratoire et de la grande vulnérabilité de ces patients justifie le lancement rapide d'une antibiothérapie empirique. Des hémocultures sont effectuées et contrôlées pendant 48 à 72 heures pour déterminer si le traitement doit être arrêté ou modifié en fonction des résultats. Et, dans des conditions optimales, elles ont une bonne sensibilité et spécificité et permettent de détecter les bactéries à des concentrations de 1 à 10 UFC / ml. Cependant, certaines limitations spécifiques à la population néonatale peuvent affecter les performances de ce test. D'autre part, le risque d'utilisation inappropriée d'antibiotiques est élevé. L'utilisation à long terme d'agents à large spectre est liée à une incidence plus élevée de résistance aux antibiotiques, d'entéocolite nécrosante, d'altération du microbiote intestinal et de décès.

La prévention de cette population néonatale très vulnérable à l'infection est un outil primordial pour obvier au risque d'infections et de complications à court et à long terme. Elle est assurée par des moyens hygiéniques (lavage du cordon ombilical, désinfection de la peau avant prélèvement ou avant cathétérisme et le respect des règles d'hygiène strictes par le personnel et les parents ainsi que l'hygiène de tous les matériaux et des environnements de soins), des moyens naturels (des applications cutanées de certaines huiles naturelles, baignade prolongée), des moyens mécaniques (contact peau à peau) et des moyens chimiques en particulier l'antibioprophylaxie intrapartum et l'antibiothérapie néonatale.

Le pharmacien en tant que professionnel de la santé, et à travers son statut multidisciplinaire (hospitalier, biologiste et d'officine) joue un rôle majeur dans la prise en charge du prématuré.

L'objectif de ce présent travail est de projeter la lumière sur le profil épidémiologique, clinique, biologique, bactériologique, thérapeutique et évolutif des infections néonatales bactériennes chez la population des prématurés.

I. Prématurité :

1. Définition et classification :

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a défini la prématurité comme une naissance survenant avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) révolues (ou 259 jours après le premier jour des dernières règles), le terme de la grossesse étant estimé par une échographie réalisée au premier trimestre de la grossesse et/ou de la date du premier jour des dernières règles. On distingue habituellement la prématurité tardive (naissance entre 34 et 36SA+6j révolues), la prématurité modérée (32 à 33 SA+6j), la grande prématurité (28 à 31 SA+6j), et la très grande prématurité (< 28 SA) (Tableau I) [1].

Tableau I: Classification de la prématurité selon le terme de naissance selon l'organisation mondiale de la santé [1].

	Terme de naissance
Très grande prématurité	< 28 SA
Grande prématurité	28 à 31 SA+6j
Prématurité modérée	32 à 33 SA+6j
Prématurité tardive	34 à 36 SA+6j
Naissance à terme	37 à 41 SA
Post-terme	> 41 SA



Figure 1: Nouveau-né légèrement prématuré [2]



Figure 2: Nouveau-né modérément prématuré [2]



Figure 3: Nouveau-né grand prématuré [3].



Figure 4: Nouveau-né très grand prématuré [4]

La classification la plus fréquemment utilisée dans la littérature s'appuie sur les modalités d'accouchement, différenciant la prématurité induite (décision d'arrêt de la grossesse par déclenchement du travail ou césarienne avant travail pour causes maternelles ou fœtales) de la prématurité spontanée, avec ou sans rupture prématurée des membranes (RPM) [1].

- Prématurité spontanée [5] :

Elle a pour origine :

- Les infections qui sont secondaires soit à un travail prématuré par l'intermédiaire d'une activité utérine, soit à une RPM, qui elle-même sera suivie d'une activité utérine et d'un accouchement prématuré. Elles constituent la principale cause de prématurité.

- Les causes de distension utérine : les grossesses multiples, l'hydramnios ou l'excès de liquide amniotique (LA) parfois en rapport avec une malformation fœtale.
- Toutes les malformations utérines avec la béance cervicale.
- Le placenta prævia.

- **Prématurité induite [5] :**

Elle s'est développée parallèlement aux progrès de la réanimation néonatale. Les indications d'extraction sont : l'hypotrophie ou souffrance fœtale chronique, la pré-éclampsie, l'hématome rétro-placentaire ainsi que diverses pathologies maternelles.

2. Historique [5] :

De tout temps, il y a eu des bébés nés trop tôt et, si la très grande majorité décédait peu après la naissance, certains ne nécessitant pas d'oxygène supplémentaire survivaient. Environ **400** ans avant J.-C., Hippocrate affirmait qu'un fœtus né à 7 mois de grossesse ressemblait à un bébé né à terme mais survivait rarement. Une croyance présente chez les Grecs, les Latins et les peuples germaniques voulant que les bébés nés à 7 mois avaient plus de chances de survie que les bébés nés à 8 mois a persisté jusqu'au XVIIIe siècle. Cette croyance est encore présente dans notre contexte socioculturel marocain.

A partir de **1870** et comme plusieurs décèdent d'infections, des règles sont instaurées. Toute personne s'approchant des bébés doit avoir lavé ses mains, le lait est réfrigéré et une bonne hygiène règne dans la salle où se trouvent les prématurés. Les mères sont les bienvenues et sont même encouragées à allaiter. En **1901**, comme la survie des bébés prématurés devient un véritable sujet d'intérêt, le Dr Couney décide de les présenter dans des expositions. Les frais d'entrée permettent de subvenir aux besoins des bébés. On estime qu'en quarante ans, cinq mille bébés prématurés ont été montrés dans des expositions ou dans des foires. Alors que le Dr Budin laissait une place importante aux parents auprès de leur bébé, le Dr Couney, quant à lui, interdit la visite des parents car il croyait que les infections Seraient ainsi moindres.

Depuis, cette supposition qui a été déclarée comme non fondée, toutefois ce ne sera que dans les années **1970** que les parents pourront de nouveau visiter leur bébé prématuré dans les pouponnières. La première pouponnière officielle offrant des soins aux bébés prématurés n'ouvre ses portes qu'en **1923** à Chicago.

II. Épidémiologie des infections bactériennes néonatales du prématuré:

1. Classification et définitions :

1.1. Classification :

Les infections bactériennes néonatales (IBN) sont classées en Infections primitives qui rassemblent les infections primitives précoces ou encore infections maternofoetales (IMF) et les Infections primitives tardives (IPT), et en infections secondaires nosocomiales [6].

1.2. Définitions :

1.2.1. Infections maternofoetales:

L'IMF bactérienne dénommée aussi infection bactérienne néonatale précoce (INBP) est une infection bactérienne du nouveau-né (NNé) résultant d'une transmission verticale du microorganisme de la mère au fœtus, qui se produit en période périnatale (un peu avant ou au moment de la naissance) [7] et qui s'exprime dès les premières minutes ou au cours des trois premiers jours de la vie postnatale selon la haute autorité de santé (HAS), alors qu'aux USA, le CDC (centers for disease control and prevention) retient la période des sept premiers jours [8]. Contrairement aux publications de la langue anglaise, qui restreignent l'IMF aux cas de sepsis documentés par la positivité d'un prélèvement central, hémoculture ou culture du liquide céphalorachidien (LCR), les auteurs français incluent dans l'IMF des infections, symptomatiques ou non, seulement documentées par des anomalies biologiques, en attribuant une grande valeur aux tests inflammatoires et en particulier à l'heure actuelle au dosage de la protéine C réactive (CRP). Les infections bactériennes de cette période sont presque exclusivement d'origine maternofoetale [7].

Les critères de mise sous traitement antibiotique (ATB) font appel aux données anamnestiques maternelles et néonatales ainsi qu'aux données cliniques et biologiques.

Les infections du NNé au de là de 72 heures peuvent être également d'origine maternofoetale, mais elles peuvent être dues à d'autres germes, et l'origine nosocomiale devient prépondérante [7].

➤ **Classification des IMF selon la HAS [8]:**

La HAS, en **2002**, lorsqu'elle émet ses recommandations pour la « pratique clinique concernant le diagnostic et le traitement de l'infection bactérienne précoce du NNé », classe les infections en certaines, probables et possibles. Elle définit également la colonisation.

- **Infection certaine** : est une infection prouvée par, au moins, un prélèvement d'un germe dans un site normalement stérile (sang, LCR), poumon, urine).

- **Infection probable** : est une infection diagnostiquée par une anomalie clinique et/ou biologique, et documentée par un ou des prélèvements microbiologiques périphériques positifs à un seul germe pathogène.

- **Infection possible** : est une infection diagnostiquée par une anomalie clinique et/ou biologique, mais non documentée par un ou des prélèvements microbiologiques.

- **Colonisation** : est la présence d'un germe dans un prélèvement périphérique sans signes cliniques ni biologiques.

1.2.2. Infections primitives tardives (IPT) :

Leur incidence au Maroc est mal connue mais semble au-dessus de 0,5% des naissances[9], en France leur incidence est de 0,32 pour 1000 naissances en Europe [10].

-Une première définition suggère qu'elles se révèlent entre les deuxièmes et quatrièmes semaines de vie [9].

-Une deuxième définition suggère qu'elles se révèlent au-delà du quatrième ou sixième jour de vie, le plus souvent dans les deux dernières semaines. Les infections bactériennes tardives correspondent aux late-onset diseases (LOD) des Anglo-Saxons. Elles sont séparées en semi-tardives (j4/j6 et j28) et tardives (j29–j89) ; toutefois, les LOD associent souvent, dans la littérature anglo-saxonne, les IPT et les infections nosocomiales (IN). La pathogénie des IPT et leur expression clinique sont fonction du germe et de la localisation. Les IPT sont plus souvent virales ; les Streptocoques du groupe B (SGB) et les entérobactéries sont les principaux germes à l'origine des IPT bactériennes [10].

Dans les IPT on peut distinguer entre des [9]:

1.2.2.1. Infections localisée à germes « materno-fœtale»

Le SGB et l'*E. coli* peuvent être responsables de septicémie, de méningite ou de formes localisées (ostéoarthrite, sous-maxillite, parotidite ...). Les modes de contamination sont mal précisés mais, dans certains cas, une contamination postnatale maternelle ou par le personnel soignant, peut être en cause. Ces infections sont rares et leur expression clinique est le plus souvent méningée.

1.2.2.2. Infections tardives d'acquisition perinatale :

Un germe présent dans les voies génitales peut contaminer le NNé au moment de la naissance, cette contamination s'observe avec *N. gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*, ce dernier peut être responsable d'infection locale (conjonctivite) puis éventuellement de pneumopathie. Les mycoplasmes génitaux, colonisent le NNé avant ou pendant l'accouchement, mais cette colonisation est souvent asymptomatique.

1.2.2.3. Infections tardives à germes exogènes :

La colonisation postnatale, respiratoire et/ou digestive d'un NNé par un germe habituellement responsable d'infection chez le nourrisson (*Haemophilus*, pneumocoque) est fréquente. Elle entraîne le plus souvent une infection pulmonaire et/ou otorhinolaryngologique (ORL), facilitée par l'absence d'anticorps maternels et de vaccination.

1.2.3. Infections nosocomiales néonatales (INN) [11]:

L'INN bactérienne est une infection secondaire, définit comme toute infection acquise à l'hôpital par le NNé et qui se manifeste au-delà de 48^{ème} heures de vie alors qu'aucun signe clinique d'infection n'est présent à la naissance.

Ainsi sera retenue comme infection nosocomiale (IN) chez l'enfant une infection présente dès la naissance consécutive à une IN de la mère ou un tableau septique chez un enfant transféré pour cela en néonatalogie après 48 heures de vie.

2. Modes de transmission :

2.1. Transmission des infections maternofoetales:

Il s'agit d'une transmission verticale et quatre voies de contamination du fœtus/NNé sont possibles [10] :

2.1.1. Voie systémique transplacentaire ou hématogène :

est secondaire à une bactériémie maternelle – pyélonéphrite à *E. coli* compliquée de bactériémie – ou septicémie maternelle à *Listeria monocytogenes* [10], ou à partir d'un foyer d'endométrite qui joue le rôle de foyer intermédiaire et inocule le placenta, L'envahissement infectieux se fait par la veine ombilicale [7].

La barrière placentaire peut être prise en défaut, en particulier au niveau de son site d'insertion ; une bactériémie primitive est à distinguer d'une bactériémie dont le point de départ est une chorioamniotite [10]. La voie systémique est rarement le mode de contamination du fœtus [7].

2.1.2. Voie ascendante ou transmembranaire :

La plus fréquente, est secondaire à une colonisation du LA par un germe pathogène ou non provenant de la flore vaginale, avec ou sans rupture des membranes [10]. Lorsque les membranes sont intactes, leur altération par l'infection entraîne leur rupture secondaire. Une endométrite peut être responsable d'une infection du LA par contiguïté. Quand le fœtus est atteint par voie amniotique, les bactéries peuvent être inhalées et/ou dégluties. La colonisation des voies respiratoires et/ou digestives peut être à l'origine d'une infection centrale (sepsis) ou locale [7]. Les germes pathogènes – SGB et *E. coli* surtout sont éventuellement responsables d'infection [10].

2.1.3. Contamination perinatale :

Est une voie directe ou transvaginale due à une colonisation [7] par inhalation ou ingestion des sécrétions vaginales et/ou atteinte cutanéomuqueuse au cours du passage dans la filière génitale, comme elle peut être à l'origine d'une infection centrale. Les électrodes cutanées utilisées dans la surveillance du travail peuvent être responsables d'infections bactériennes locales, voire systémiques – en particulier à staphylocoques [10].

Une fois cette colonisation faite, ce sont les capacités de défense du fœtus et/ou du NNé, la charge et la virulence bactériennes, qui vont déterminer le développement ou non d'une infection. En effet le vagin peut contenir à l'état physiologique des bactéries appartenant à trois grands groupes écologiques [7]:

-Groupe I : flore bactérienne de portage habituel (flore dominante) spécifiquement adaptée à la cavité vaginale sans risque néonatal majeur. Elle est essentiellement constituée de lactobacilles (flore de Döderlein) de une à quatre espèces/ femme.

-Groupe II : flore bactérienne vaginale issue de la flore digestive à risque infectieux néonatal. Il s'agit de: *Streptococcus agalactiae* et *Enterococcus*, Entérobactéries (*E. coli* [+++]) mais aussi *Proteus*, *Morganella*, *Klebsiella*, *Enterobacter* et *Serratia*) chez les patientes ayant reçu de multiples antibiothérapies ou ayant parfois été colonisées par des produits contaminés (dans ce cadre, il est exceptionnellement isolé *Pseudomonas* et *Acinetobacter*) Staphylocoques à Coagulase positive et négative, Bactéries anaérobies (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veillonella* spp., *Mobiluncus*) ,*Gardnerella vaginalis* et certaines corynébactéries. On retrouve également dans ce groupe les Mycoplasmes (en particulier *Mycoplasma hominis*), *Ureaplasma urealyticum* ; et certains génogroupes d'*Haemophilus* spécifiquement adaptés à la flore génitale.

-Groupe III : hôtes usuels de la flore oropharyngée colonisant exceptionnellement la cavité vaginale à haut risque infectieux néonatal. Toutes les bactéries oropharyngées peuvent être isolées de la cavité vaginale mais le plus souvent il s'agit de : *Haemophilus influenzae* et *parainfluenzae*, *Streptococcus pyogenes*, pneumocoques, méningocoques et autres bactéries capnophiles.

Dans tous les cas, les bactéries peuvent être infectantes pour plusieurs raisons :

- Une seule espèce prolifère anormalement dans le vagin et remplace totalement ou partiellement les lactobacilles, entraînant des signes de vaginite ; cette situation est rare au cours de la grossesse. Les bactéries impliquées sont le plus souvent *S. agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, les espèces de la famille des Enterobacteriaceae, voire les *Enterococcus* et les espèces du groupe III ;

- Plusieurs espèces prolifèrent anormalement dans le vagin, abondamment et simultanément, et remplacent les lactobacilles pour entraîner un tableau de vaginose bactérienne (VB). Il s'agit là d'une perturbation de l'écosystème bactérien, entraînant une odeur désagréable des sécrétions. Les leucorrhées sont abondantes et malodorantes. De nombreuses études concluent à un risque de prématurité multiplié par 2 en cas de VB. Elle s'associe davantage encore à une grande prématurité, tout au moins dans les populations à forte prévalence de VB.

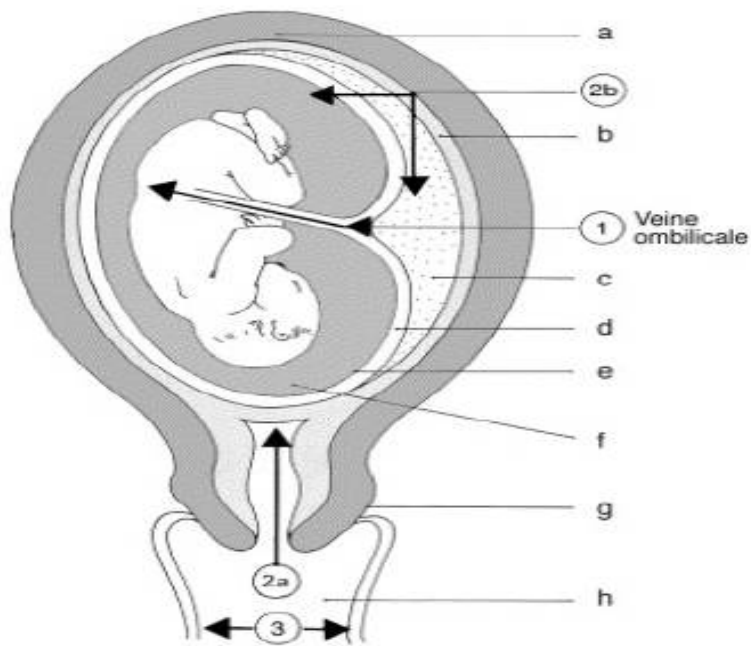
- Une espèce bactérienne commensale du vagin et à haut risque infectieux maternofoetale prolifère anormalement dans le vagin, avec ou sans persistance des lactobacilles, sans entraîner de pathologie vaginale. C'est le portage génital, situation à risque la plus fréquente chez les femmes enceintes. Ces bactéries vont menacer l'œuf dès la rupture de ses moyens de protection (perte du bouchon muqueux, rupture des membranes). Les principales bactéries concernées sont *S. agalactiae*, *E. coli* K1, et plus rarement les autres bactéries du groupe II et III ;

- Une espèce capable de franchir la barrière cervicale s'installe dans l'endocol, provoquant une endocervicite ; elle est probablement à l'origine de RPM, de menace d'accouchement prématuré (MAP), chorioamniotite et des conséquences infectieuses maternelles et fœtales ; il s'agit avant tout de *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* biovar *Trachoma* sérovars D, E, F, G, H, I, J, K capables d'infecter l'endocol et parallèlement l'urètre. Les autres bactéries responsables d'infections vénériennes sont à l'origine d'ulcérations. Il s'agit de *Treponema pallidum*, *Chlamydiae trachomatis* biovar *Lymphogranuloma venerum*, *Haemophilus ducreyi*, *Calymmatobacterium granulomatis*. La signification de la présence d'une bactérie de portage vaginal dans l'endocol (prélèvement d'endocol) n'est actuellement pas clairement établie.

2.1.4. Contamination postnatale :

Par le lait maternel est plus rare ; elle a été rapportée avec certaines bactéries SGB, *E. coli*,

S. aureus – mais est un mécanisme minoritaire pour ces germes.



- a. Muscle utérin
 - e. Amnios
 - b. Muqueuse utérine
 - f. Liquide amniotique
 - c. Placenta
 - g. Col utérin
 - d. Chorion
 - h. Vagin.
- ① Transmission transplacentaire hématogène.
 - ②a Transmission transmembranaire ascendante.
 - ②b Transmission à partir d'un foyer d'endométrite.
 - ③ Transmission au passage à travers la filière génitale.

Figure 5: Mode de contamination maternofoetale [7].

2.1.5. Transmission des infections primitives tardives [10]:

Les IPT bactériennes peuvent être transmis par les modes suivants :

- transmission maternelle pré-/per- ou le plus souvent postnatale.
- Transmission par la salive qui est moins fréquentes pour les bactéries.
- Les mains colonisées.

2.2. Transmission des infections nosocomiales néonatales :

Les épidémiologistes distinguent cinq modes de transmission parmi les germes responsables d'IN. Il peut s'agir d'une transmission aéroportée, par contact, par voie endogène, par un intermédiaire physique ou par un vecteur [12].

2.2.1. Par voie aéroportée [12]:

Il faut encore distinguer dans ce groupe deux modes de diffusion: par des gouttelettes microscopiques, par diffusion dans l'air. Le réservoir est une personne infectée et la source de la transmission est l'air.

- **Gouttelettes microscopiques:** Ce sont des gouttelettes de quelques microns qui proviennent des voies respiratoires qui correspondent à un aérosol. Elles flottent dans l'air sur de longues distances pendant plusieurs minutes ou heures. En raison de leur taille, elles pénètrent dans le poumon facilement. Les infections transmises classiquement par ce mode sont la rougeole, la tuberculose, la légionellose, la grippe, la varicelle en cas de pneumopathie varicelleuse. Mais en néonatalogie, cette transmission est inhabituelle. On décrit simplement des infections à Streptocoque A de plaie opératoire transmises au cours de l'intervention.

- **Diffusion dans l'air:** (shedding) C'est la diffusion des squames de la peau du personnel soignant dans l'air avec des distances parcourues qui peuvent être importantes. Des lésions de la peau de type eczéma augmentent ce risque de transmission. En constatant la fréquence de la colonisation à Staphylocoque doré chez l'adulte au niveau du nez, on peut se demander pourquoi il n'y a pas plus d'épidémies nosocomiales de ce type. C'est probablement due à l'effet protecteur des « isoleftes ».

2.2.2. Par contact [12]:

- **Contact direct:** La source peut être une personne soignante, un membre de la famille. La personne en question infectée (par exemple par un panaris) ou simplement colonisée peut transmettre un germe au NNé directement en le touchant. Ce sont principalement le Staphylocoque doré et le pyocyanique qui sont transmis de cette manière. La littérature fournit de nombreuses illustrations.

- **Contact indirect:** C'est ce mode de transmission qui est le plus important et qui est responsable de loin de la plupart des infections endémiques et épidémiques en néonatalogie. Il s'agit d'une transmission par le personnel soignant de micro-organismes provenant d'un autre enfant. Ce sont les mains qui sont en cause mais il peut aussi bien s'agir d'un stéthoscope, d'un thermomètre.

• **Gouttelettes de salive:** Ce sont de grosses gouttelettes générées par la toux, un éternuement, en prononçant les lettres « p » ou « t ». La transmission se fait sur une petite distance. Donc le port d'un masque et une distance de sécurité d'un mètre peuvent suffire à prévenir ce risque. Les micro-organismes concernés sont l'agent de la coqueluche, le méningocoque, le Streptocoque A. Ce n'est pas le mode de transmission le plus fréquent en néonatalogie.

2.2.3. Par transmission endogène [12]:

C'est l'auto-infection à partir de la propre flore du patient. Mais le NNé se colonisant surtout par transmission croisée, ce mode de transmission est difficile à distinguer, surtout en néonatalogie, de la transmission par contact direct ou indirect. Les infections à Staphylocoque coagulase négatif (S_{CoN}) sont classiquement reconnues comme des infections endogènes mais peuvent être aussi des infections de patient à patient par l'intermédiaire des mains du personnel soignant.

2.2.4. Par intermédiaire physique:

C'est la transmission d'une infection à un NNé par un matériel contaminé. Il peut s'agir d'un médicament, d'une solution de perfusion, d'un appareil médical, de l'alimentation entérale, des produits sanguins, des préparations topiques. Il est intéressant de remarquer que les produits émoullissants utilisés chez le prématuré pour assurer une intégrité de la peau et pour éviter les infections ont été à l'origine d'épidémie [12].

Chez le NNé, les bactériémies/septicémies sont les plus fréquentes et majoritairement associées à une prothèse, un cathéter veineux central (CVC) mais aussi sondes urinaires et trachéales. Deux modes de contamination des prothèses vasculaires sont possibles, exogène et endogène. La contamination exogène est le fait d'une contamination puis d'une colonisation de la prothèse (CVC, sonde trachéale ou urinaire, drain) lors de sa mise en place ou de soins ultérieurs ; elle peut être responsable d'une infection locale puis éventuellement systémique, après un délai de latence variable. Une contamination endogène est le plus souvent à point de départ digestif : la colonisation digestive, rapide chez le NNé à terme – stérile à la naissance – est beaucoup plus lente chez le prématuré. Elle peut se compliquer de translocation qui est

favorisée par l'immaturation immunitaire locale (absence d'immunoglobulines sécrétoires (IgAs)) et systémique, et par un déséquilibre de la flore digestive. Celui-ci est lié à une antibiothérapie – orale ou parentérale mais à excrétion digestive – et/ou à une stase intestinale [10].

2.2.5. Par vecteurs [12]:

Par souci d'exhaustivité, il faut signaler la diffusion des infections par les insectes qui est inhabituelle dans les pays industrialisés mais qui peut exister dans les pays tropicaux.

3. Facteurs de risque :

3.1. Facteurs de risque des infections bactériennes primitives (précoces et tardives):

3.1.1. Immaturité immunologique [6] :

L'immaturation immunologique des prématurés est d'autant plus marquée que la durée de gestation est réduite, joue probablement un rôle dans leur sensibilité marquée aux infections. À 3 mois de vie, les concentrations d'immunoglobulines plasmatiques des prématurés de 25 à 28 semaines d'âge gestationnel atteignent une valeur moyenne de 600 mg/l contre environ de 4 g/l chez les enfants nés à terme.

L'immunité innée est présente in utero et se caractérise par une prédominance du système TH1 sur le système TH2 ; l'activité immunosuppressive est donc prédominante. Elle associe des récepteurs « Toll-like » (TLR), qui détectent les microbes, des protéines et des peptides de membranes, et des cytokines dont l'activité biologique est variable. La maturation des TLR est liée à l'âge gestationnel. Globalement, l'expression des interférons et est diminuée ainsi que celle des interleukines (IL), IL-1, IL-12 et du *tumor necrosis factor* (TNF). Inversement, l'expression des cytokines pro-inflammatoires – IL-6, IL-8, IL-10, IL-23 est augmentée. Le transfert transplacentaire des Ac maternels débute dès la 32^{ème} semaine de gestation (SG) et est limité aux immunoglobulines G (IgG). Leur concentration dans le sang fœtal augmente progressivement pour atteindre 120 % du taux maternel à terme.

Le taux bas de complément 10 à 70 % du taux adulte et l'immaturation des fonctions des polynucléaires, dont le chimiotactisme et la bactéricides, contribuent à la mauvaise réponse antimicrobienne. L'immunité humorale postnatale (Immunoglobulines : IgG et IgA) est induite par la colonisation microbienne, en particulier digestive.

3.1.2. Colonisation microbienne intestinale :

La flore microbienne autochtone fait partie intégrante des défenses anti-infectieuses de l'organisme, en effet [13] :

- En limitant la prolifération des germes pathogènes au niveau des surfaces muqueuses, elle réalise un "effet de barrière microbien". Celui-ci peut être soit "drastique" aboutissant à l'élimination totale de la souche exogène, soit "permissif" permettant l'implantation du germe mais réprimant sa multiplication (c'est le cas des porteurs sains).

- En permettant l'établissement et la maturation du système immunitaire, la flore "normale" en constitue le stimulus majeur au niveau du tube digestif : accroissement de la taille des plaques de Peyer, prolifération des plasmocytes à IgA et prolongation de la durée de vie des anticorps fécaux d'origine sérique par diminution de la concentration ou de l'activité des enzymes protéolytiques.

La cinétique de la colonisation microbienne intestinale varie en fonction de l'âge postnatal (APN) mais aussi de l'âge gestationnel et de l'alimentation, au lait de femme ou artificiel. Le premier méconium est normalement stérile. La colonisation débute dès les premières heures de vie, pour atteindre un équilibre entre les bacilles à Gram négatif (BGN), les cocci à Gram positif (CGP) et les bactéries anaérobies, avant la fin de la première semaine chez le NNé à terme. *E. coli* et *Streptococcus faecalis* s'implantent en 48 heures environ. Les klebsielles, *Enterobacter cloacae* et les staphylocoques sont présents dès le quatrième jour de vie. *Pseudomonas* et *Proteus* sont inconstants. Les bactéries anaérobies stricts n'apparaissent qu'au troisième jour [6].

Chez les enfants prématurés, le microbiote intestinal est caractérisé à la fois par un retard et une colonisation très rare par les bactéries protectrices (entérocoques, entérobactéries, et bifidobactéries) qui peuvent durer pendant les premiers mois de vie. La prédominance des bactéries productrices de toxines (telles que *Clostridium*) peut jouer un rôle

dans la survenue et la fréquence de certaines pathologies telles que l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) dans cette population [14]. Chez le grand prématuré, la colonisation est constituée essentiellement de SCoN. Des déséquilibres intermicrobiens induits par une stase digestive ou l'antibiothérapie peuvent être à l'origine d'une translocation et donc de bactériémie secondaire ; ces translocations sont facilitées par l'absence d'IgAs à la naissance et le déséquilibre microbien [6].

Ainsi, les IN à bacilles Gram négatif (principaux germes responsables des infections "hospitalières" surviennent généralement chez des individus déjà colonisés (tube digestif, pharynx...) par leurs propres germes. Bien que la colonisation bactérienne soit une condition nécessaire à l'infection aussi bien chez l'individu sain que malade, elle n'est pas suffisante. Une altération des moyens de défense de l'individu doit sûrement participer à l'éclosion de l'infection ; c'est le cas des NNé de faible poids de naissance qu'ils soient prématurés ou dysmatures [13].

3.1.3. Prématurité :

La prématurité s'associe à un risque accru d'IMF dont la fréquence est multipliée par 20 chez le prématuré de moins de 32 semaines [10]. Les nouveau-nés (NNés) prématurés cumulent les facteurs de risque d'infection que sont le faible transfert d'IgG maternelles et l'infection ovulaire primitive (chorioamniotite) lorsqu'elle existe. Ainsi, en France l'incidence des IMF septicémiques est de 26,6 pour 1000 naissances entre 25 et 28 semaines d'âge gestationnel, 11,2 pour 1000 entre 29 et 32 semaines, et 16,3 pour 1000 entre 33 et 36 semaines. La fréquence des IMF est inversement corrélée au poids de naissance : 16,5 % entre 1000 et 1500 g, 9 % entre 1501 et 2000 g, 2,5 % entre 2001 et 2500 g et 0,8 % au-delà. En plus des conséquences directes de l'infection, le syndrome inflammatoire augmente la fréquence des complications cérébrales, en particulier des leucomalacies périventriculaires, et donc le risque de séquelles neurologiques, chez les prématurés d'âge gestationnel entre 26 et 32 SA [6].

Les NNés de 34-36 SA ont un risque 2 fois plus élevé d'IMF que ceux nés à terme[15].

3.1.4. Rupture prématurée et/ou prolongée de la poche des eaux :

L'ouverture prématurée (avant l'entrée en travail) de la poche des eaux, lorsqu'elle survient avant 37 SA est une des causes les plus incriminées dans l'accouchement prématuré, notamment si l'origine est infectieuse [5].

Une rupture prolongée de la poche des eaux entraîne une augmentation des infections fœtales, dont la fréquence est multipliée par 10 à 100 après 24 heures. Au-delà de 48 heures, le taux d'infections reste stable [6].

La disparition de la barrière membranaire favorise l'infection ascendante à partir des germes vaginaux et la survenue d'une chorioamniotite [5].

La force de l'association de ce facteur de risque est moins importante que l'AG [15]:

- le risque augmente dès le seuil de 12h avec un risque d'INBP x 2 pour les enfants \geq 34 SA
- le risque d'INBP est x 4 pour un seuil de 18h.

3.1.5. Chorioamniotite [15]:

La chorioamniotite est classiquement définie par l'association d'une fièvre maternelle à 38°C et au moins deux des cinq critères suivants : Leucocytose $> 15\ 000/\text{mm}^3$, Tachycardie maternelle $> 100/\text{mn}$, Utérus sensible, Odeur fétide du LA, Tachycardie fœtale $> 160/\text{mn}$.

En cas de chorioamniotite le risque d'INBP est x 2 ou 3 indépendamment de l'âge gestationnel et de la durée de rupture. On ne garde souvent comme facteur de risque que la fièvre maternelle qui est considérée comme un «Marqueur de substitution» de la chorioamniotite avec l'existence d'un risque existe dès la température $> 38^\circ\text{C}$ et il augmente au fur et à mesure que la fièvre augmente, les seuils sont difficiles à déterminer mais en cas :

- de température à 38,5°C, le risque d'INBP est x 10
- de température à 39,0°C, le risque d'INBP est x 20

3.1.6. Colonisation vaginale à Streptocoque groupe B [15] :

Ce n'est pas tant le portage qui constitue maintenant un facteur de risque mais bien l'existence d'autres facteurs de risque associés, notamment la notion d'antibioprophylaxie (ATBp) perpartum inadéquate.

3.1.7. Autres facteurs :

Un traitement maternel perturbant les défenses immunitaires, chimiothérapie ou corticothérapie au long cours entraînent un risque accru d'infection fœtale. Le cerclage cervical a été incriminé dans la survenue d'infection à staphylocoque [6].

Vermillion et al. retrouvent une fréquence augmentée d'infection materno-foetales en cas de cures multiples de corticothérapie administrées à des femmes ayant une rupture prématurée de la poche des eaux (RPPE) sachant que cette dernière n'est pas une contre-indication de la corticothérapie [16].

3.2. Facteurs de risque des infections nosocomiales néonatales:

3.2.1. Immaturité de la barrière cutanée et muqueuse [10] :

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

3.2.2. Immaturité des défenses immunitaires [10]:

Le NNé est caractérisé par une double immaturité, humorale et cellulaire. Au sang du cordon, les tests de la fonction T sont normaux. En revanche, la production de lymphotoxines, de MIF, d'AMPc et la phagocytose sont déficientes. À la naissance, les IgG sont essentiellement d'origine maternelle, transmises par voie transplacentaire à partir de la 32^{ème} SG; les IgM et les IgA ne traversent pas le placenta. Enfin, le taux de complément est bas, 50 % pour le CH50 chez le NNés à terme. L'absence d'anticorps spécifiques favorise la survenue d'une infection chez un enfant colonisé. Toutefois, l'administration de corticoïdes en anténatal et dans les sept premiers jours de vie chez des prématurés ne modifie ni le risque de sepsis précoce ni celui d'infection secondaire.

3.2.3. Absence d'une microflore endogène [12]

3.2.4. Translocation digestive :

La translocation bactérienne intestinale est le passage de bactéries viables de la lumière du tube digestif via la lamina propria vers les ganglions mésentériques et le sang. Cette translocation représente le mécanisme principal des bactériémies, qu'elles soient associées ou non à un CVC. Elle est favorisée, chez le NNés, par la pullulation bactérienne définie comme une concentration d'un ou de plusieurs germes supérieure aux normes pour l'âge induite par l'antibiothérapie et la stase digestive ainsi que par le faible niveau des défenses immunitaires locales et l'absence d'IgAs [10].

3.2.5. Poids de naissance, âge gestationnel, durée d'hospitalisation:

Le poids de naissance et la durée d'hospitalisation sont des facteurs de risque reconnus.

Une étude française qui montrait que 46 % des IN survenaient chez les sujets de bas poids à la naissance (BPN) ainsi que chez les prématurés [12].

On prend l'exemple des septicémies : selon le rapport du réseau de recherche néonatale de l'institut national de la santé et du développement humain (1991-1993), le pourcentage des NNés dont le poids de naissance était compris entre 401 et 750 g avaient au moins un épisode de septicémie tardive prouvée par une culture de sang. Le taux d'infection a diminué avec l'augmentation du poids à la naissance. De même, le taux d'infection était inversement lié à l'âge gestationnel à la naissance. Il y'a des bébés qui représentent plus d'un épisode de septicémie tardive, la probabilité et le nombre de ces épisodes diminuent avec l'augmentation du poids de naissance. Pour les nourrissons atteints de multiples infections, le nombre d'épisodes variait de deux à quatre infections par patient. Le pourcentage de nourrissons atteints d'infections fongiques augmentait avec le nombre d'épisodes de septicémie traités avec des ATB pendant 5 ou plus de jours [17].

La durée d'hospitalisation est l'un des principaux facteurs de risque pour le développement d'une IN il est donc non négligeable (65%), ce qui est aussi en adéquation avec les données de la littérature. Dans l'enquête Française sus citée, 70% des IN survenaient après le sixième jour d'hospitalisation [12].

3.2.6. Personnel médical et paramédical:

Le sous-effectif en personnel soignant et l'excès de NNés augmentent le risque d'épidémie d'IN [12].

3.2.7. Cathéters:

- Cathéters centraux [10]:

L'utilisation d'un CVC ou d'un cathéter veineux ombilical (CVO) est extrêmement fréquente. En effet, les NNés et en particulier les prématurés cumulent une instabilité des fonctions vitales et des besoins nutritionnels élevés nécessitant une nutrition parentérale avec des lipides. La durée d'utilisation des CVC est inversement corrélée à l'âge gestationnel et au poids de naissance. Les risques infectieux sont variables selon les cathéters :

- Cathéters veineux ou artériels ombilicaux [10]:

Ils ont un gros diamètre et sont faciles à mettre en place, ce qui en fait une voie d'urgence idéale. Le cordon ombilical se desséchant puis se nécrosant rapidement, cette voie expose à des risques de complications thrombotiques et infectieuses. Leur durée d'utilisation est, de ce fait, limitée, et ils sont retirés habituellement après trois à cinq jours d'utilisation.

- Cathéters épicutanéocaves [10]:

Ils sont les plus utilisés chez le prématuré, très fins, sont insérés par voie périphérique, le plus souvent à partir d'une veine superficielle du membre supérieur, le risque de complication étant plus élevé aux membres inférieurs. Leurs inconvénients sont une plus grande fragilité que les CVO, un risque accru d'obstruction et l'impossibilité d'effectuer un échange sur guide. Ils sont généralement laissés en place quelques semaines.

- Cathéters de type Broviac [10]:

Ce sont insérés dans des vaisseaux de gros diamètre, ce qui nécessite une anesthésie générale. Ils sont peu utilisés en néonatalogie, en général chez des NNés nécessitant une poursuite très prolongée de l'alimentation parentérale.

Remarques:

- Risque du cathéter épicutanéocave est deux fois plus important que celui du cathéter posé chirurgicalement et 3,8 fois celui du cathéter veineux ombilical [18].

- Risque d'infection est multiplié par 2,60 à 5,72 en cas de nutrition parentérale totale et par 5,8 à 9,4 en cas de perfusion de lipides [18].

- Plusieurs observations avaient mis en évidence que des prématurés stables présentaient, au décours du retrait du cathéter, une dégradation clinique voire une septicémie nosocomiale[19].

- Taux de septicémies augmente avec une durée croissante d'utilisation des CVC [19].

- Risque d'IN est multiplié par 2,5 au delà de 15 jours de cathéter, par 3,8 pour un cathéter de Broviak maintenu plus de dix jours, par cinq pour un cathéter veineux ombilical au delà de sept jours [18].

- Cathéters veineux périphériques :

Les cathéters veineux périphériques exposent aussi au risque d'infection locale et de bactériémie avec, chez les prématurés, un risque de localisation secondaire (ostéoarticulaire, méningée) plus important [10]. Le risque d'IN est multiplié par 4,45 en cas de maintien plus de 48 heures surtout si la perfusion est posée sur la tête [18].

3.2.8. Recours à la ventilation assistée:

Il majore le risque nosocomial qui devient multiplié par 2,43 à 5,1 [18]. La ventilation artificielle invasive sur sonde s'associe à un risque de pneumopathies nosocomiales [10] qui sont une cause de septicémies [20], dans ces pneumopathies associées à la ventilation mécanique le risque est majeur au delà de dix jours de ventilation. La densité d'incidence spécifique (DIS) varie de 2,5 à 8,9/1000 jours de ventilation selon les études, selon la fréquence du recours à la ventilation assistée, le poids et le terme. Il est probable que les aspirations trachéales réalisées en ventilation mécanique sont un facteur de risque de septicémie à SCoN [18]. Les humidificateurs et réchauffeurs sont des milieux de culture qu'il faut savoir gérer [12].

3.2.9. Corticoïdes:

Les corticoïdes majorent le risque nosocomial et qui devient multiplié par 1,7 à 2 au delà de 1500 g de poids de naissance [18].

La corticothérapie est un facteur de risque d'IN [12], risque inconstamment retrouvé dans les données de la littérature [16]. Cela a été montré avec une augmentation significative du risque dans une étude rapportant l'utilisation des corticoïdes dans la dysplasie broncho-pulmonaire [12] qui est une maladie pulmonaire chronique fréquemment associée aux naissances très prématurées et définie comme le besoin en oxygène à 36 semaines d'âge gestationnel [21].

Bien que la dexaméthasone soit un des corticoïdes majeurs ayant le moins d'effet immunosuppresseur, Stoll *et al.* ont récemment rapporté une fréquence élevée d'IN chez des prématurés recevant ce traitement comparé à un groupe témoin (22 % versus 14 %) [16].

3.2.10. Antibiothérapie [12]:

Effet de l'antibiothérapie avant les IN:

Goldman a montré dans une étude prospective sur 5 ans que les septicémies nosocomiales en unité de réanimation néonatale étaient associées à un âge gestationnel bas, à des procédures invasives mais aussi à l'exposition prolongée à des ATB à large spectre.

Susan Landers a montré la même liaison chez des enfants porteurs d'un cathéter ombilical. L'antibiothérapie et la durée du traitement ATB étaient dans son étude des facteurs de risque significatifs de septicémie en analyse multi variée.

Khadilkar a rapporté dans son étude que l'utilisation d'une antibiothérapie au moment d'un épisode septique était un facteur de risque significatif d'IN.

Une étude ancienne réalisée par Goldmann de **1974** à **1977** sur l'ensemble des enfants de réanimation néonatale n'a pas montré que l'utilisation au préalable d'ATB était un facteur de risque d'IN au sens large. Par contre, la durée d'exposition aux ATB était plus longue chez ceux qui avaient présenté une IN.

3.2.11. Autres:

- Persistance du canal artériel [12]: est aussi un facteur rapporté de sepsis tardif, ainsi que la dysplasie broncho-pulmonaire. Il en est de même pour le risque lié à l'ECUN où le risque de sepsis tardif passe de 22 à 59%.

- Position en décubitus dorsal [12].

- Alimentation en bolus [12].

- Alimentation par la sonde nasogastrique [12].

- Sonde vésicale : est un facteur de risque rarement impliqué dans la septicémie [20].

- Race et sexe : Prenant l'exemple des septicémies néonatales, il y'a des études qui ont exploré la race et le sexe tant que facteurs de risque de la septicémie néonatale et dont le résultat suggère que le sexe n'a aucun lien avec le risque de septicémie chez les NNés, et que les risques apparemment plus élevés de sepsis tardive chez les nourrissons noirs étaient réduits et n'étaient plus statistiquement significatifs [17].

4. Agents pathogènes impliqués :

4.1. Bactéries aéro-anaérobies facultatifs :

4.1.1. Cocci à Gram positif :

4.1.1.1. *Streptococcus agalactiae*:

S. agalactiae ou encore SGB est une bactérie dont le réservoir est le tube digestif maternel, elle est responsable d'une colonisation asymptomatique intermittente du tractus génital. Le SGB colonise la peau ou les muqueuses. Des cas d'infection tardive à SGB ont été rattachés à une colonisation digestive par du lait maternel [6].

- Morphologie:

Les streptocoques sont des cocci de taille et de forme irrégulières, à Gram positif, groupés en diplocoques ou en chaînettes plus ou moins longues et flexueuses, immobiles, acapsulés, asporulés, de diamètre inférieur à 2 micromètre [22].

- Aspect cultureux

Les streptocoques sont des bactéries à métabolisme anaérobie mais aérobie tolérants et peuvent être cultivés en aérobiose in vitro. La température optimale de croissance est de 35 à 37°C et leur croissance peut être favorisée par une atmosphère de CO₂ ou en anaérobiose. Ce sont des germes relativement exigeants sur le plan nutritif, se développant bien sur des milieux riches, type gélose Columbia, additionnée de sang [22], en effet *S. agalactiae* produit une protéine diffusible extracellulaire (facteur CAMP (Christine-Atkins-Munch-Peterson-Test) : permet de distinguer entre les souches hémolytiques et les souches non hémolytiques) [23].

La culture peut être effectuée :

- Sur la gélose au sang additionnée d'ATB (tel l'azetronam, la colistine l'Ac nalidixique) lorsqu'il s'agit d'un prélèvement poly-microbien, la culture montre des colonies bêta-hémolytiques souvent étroites. Sur gélose Granada en anaérobie pendant 48h, on assiste à la présence de colonies oranges spécifiques de *S. agalactiae* [24].

-En bouillon, les streptocoques poussent en donnant des flocons et un dépôt au fond du tube dû aux longues chaînettes et évoquant de la mie de pain. Sur gélose au sang, ils donnent de petites colonies grisâtres, translucides, en grain de semoule, entourées d'une zone d'hémolyse [22].

- Pathogénicité et transmission :

On en connaît neuf sérotypes différents, en fonction de la structure antigénique de la capsule. Les souches particulièrement virulentes sont retrouvées majoritairement parmi les sérotypes I et III, particulièrement impliquées dans les infections néonatales [25]. La fréquence des IMF à SGB est dix fois plus élevée chez le prématuré de moins de 1500 g qu'à terme [10]. Le portage vaginal chez la femme enceinte peut être responsable d'infections urinaires, d'un travail prématuré, d'une chorioamniotite, d'une RPM, d'une endométrite du post-partum, ou encore d'une septicémie. Le risque de transmission maternofoetale est lié au sérotype en cause, à la densité de la colonisation maternelle : cette dernière est jugée importante par exemple lorsqu'existe une infection urinaire à SGB. Chez le NNé, le SGB peut être responsable d'une septicémie et d'un choc septique, d'une méningite, d'une pneumopathie, d'une infection urinaire, source de morbidité, voire de mortalité néonatale [25].

La transmission des SGB n'est pas uniquement maternofoetale mais aussi nosocomiale.

Une enquête suédoise a montré une éclosion nosocomiale de SGB chez des NNés prématurés, et qui est expliquée par une septicémie tardive [26].

4.1.1.2. *Streptococcus pneumoniae* :

- Morphologie [27]:

S. pneumoniae est une bactérie Gram-positive, catalase négative, facultativement anaérobie. Organisme qui se développe le plus souvent en tant que diplocoques «en forme de lancette», mais peut également se développer en tant que coccus ou en chaînes courtes. Sur la gélose au sang, les colonies sont hémolytiques, entourées d'une décoloration verte ou brune du milieu causée par une lyse partielle des globules rouges. Les isolats sont en outre identifiés par le sérotype basé sur le polysaccharide capsulaire (PC) entourant la paroi cellulaire. Quatre-vingt dix différents PC immunologiquement distincts ont été identifiés.

- Aspects culturels [28]:

Cette bactérie est anaérobie- aérotolérant, germe exigeant car sa culture nécessite des facteurs de croissance.

Son pH optimum est de 7.2, sa température est entre 20°C et 42°C avec un optimum de 35- 37°C. Sur des milieux enrichis (Gélose au sang du mouton), il pousse facilement après 18 heures à 37°C, sous 5% de CO₂. Son développement est accru par addition de glucose. Les colonies ont un aspect typique: un diamètre de 0,5 à 1,5 mm, sont transparentes, brillantes, non pigmentées, gouttes de rosée, ayant tendance à confluer, entourées d'une zone d'hémolyse incomplète ou α (pneumolysine). En anaérobiose l'hémolyse peut devenir complète (type β)

Les colonies jeunes forment en dôme. Plus les capsules sont grandes, plus les colonies sont grosses (type smooth ou S).

Au niveau des cultures âgées, une autolyse est observée dans la partie centrale de la colonie formant une dépression centrale.

- Pathogénicité :

S. pneumoniae, ou pneumocoque, est une cause bien connue de la charge de morbidité chez les enfants dans le monde entier, avec une vulnérabilité spécifique dans la population prématurée [27], cette bactérie peut être impliquée aussi bien dans les IMF que dans les INN [6]. Les pneumococcies invasives donne lieu à la méningite, la pneumonie, la septicémie / bactériémie [27], et celles non invasives donne lieu à l'otite moyenne aiguë et à la pneumonie [29]. En effet, cet agent pathogène peut coloniser le nourrisson d'une façon persistante pour une durée moyenne de 4 mois, la colonisation respiratoire asymptomatique joue un rôle clé dans l'infection à pneumocoque et sa propagation [27].

4.1.1.3. *Staphylococcus spp*:

Principalement associé à la peau, aux glandes et aux membranes muqueuses des mammifères. Souvent trouvé dans la bouche, le sang, les glandes mammaires, les voies intestinales et respiratoires de l'homme. Les espèces ont été isolées des produits alimentaires, de la poussière et de l'eau.

4.1.1.3.1. *Staphylococcus aureus*:

- Morphologie :

S. aureus ou staphylocoque doré autrement appelé Staphylocoque à coagulase positive est un CGP, regroupé en diplocoques ou en amas pour donner lieu à une morphologie en grappe de raisins [30], Il a une taille qui varie entre 0,8 et 1 µm, immobile et asporulé [31].

- Aspects culturels [31]:

On distingue deux sous espèces de *S. aureus* :

- **Sous espèce aureus** : après 48h d'incubation, les colonies sont circulaires, opaques, jaunâtre, de 0,5 à 2 mm de diamètre de type S (lisse), souvent hémolytique, sur gélose au sang, peut produire des capsules. Les souches encapsulées produisent généralement des colonies plus petites et plus convexes, plage de T°C pour la croissance 10-45°C mais l'optimum est de 30- 37°C Ils son facultativement anaérobies.

• **Sous espèce anaerobius** : les colonies sur gélose au sang sont blanches (non pigmentées), opaques, brillantes, entières lisses et convexes : 1-3 mm de diamètre après 2J d'incubation. La plage de température pour une croissance optimale, 30-40°C, aucune croissance à 20°C ou 45°C

- **Pathogénicité et transmission :**

Le contact avec des sources environnementales et la colonisation endogène avec *S. aureus* peuvent provoquer des infections potentiellement mortelles. Parmi les NNés prématurés, les infections invasives à staphylocoques entraînent une morbidité et une mortalité substantielles. La plupart des publications soulignant l'épidémiologie des infections à *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et aux infections à *S. aureus* sensibles à la méthicilline (SASM) parmi les NNés à très bas poids à la naissance (TBPN), ont décrit des grappes d'infections attribuées à des épidémies nosocomiales [32].

La transmission du SARM de mère à enfant avec infection ultérieure du NNé a déjà été décrite par les sécrétions génitales colonisées, la transmission placentaire et la mammite [33], la transmission du SARM aux nourrissons par le lait maternel a déjà été décrite comme provoquant une colonisation ou une infection profonde uniquement en cas de mammite maternelle ou d'abcès du sein [34].

La chorioamnionite maternelle n'a pas été considérée comme un facteur de risque pour les infections à prédominance tardive à *S. aureus* (bactériémies et/ou méningites) [32].

Les épidémies à SARM ont été attribuées à des cathéters intraveineux, à l'utilisation de gentamicine topique, à un surpeuplement (transmission familiale), à un manque de personnel et à une mauvaise hygiène de leurs mains, ce manque de propreté mène vers une colonisation de la peau du prématuré dans les 24 à 48h suivant la naissance [33].

S. aureus est responsable chez le prématuré de la septicémie et de la méningite qui représentent un fardeau réel. Les infections résultant d'abcès cutané [32] (tel l'ombilic, l'aîne, l'aisselle [33]) et des tissus mous (tel la narine antérieur, gorge [33]), de plaies chirurgicales, de pneumonie et de dissémination métastatique peuvent être accompagné d'isolement de l'organisme dans le sang et/ou dans le LCR [32]. Un large éventail d'autres manifestations cliniques de gravité de la maladie, dues a ce germes ont été décrits tel que les conjonctivites, les cellulites péri-orbital, syndrome de peau échaudé [34].

4.1.1.3.2. Staphylocoques à coagulase négative :

- Morphologie :

Tableau II: Caractéristiques morphologiques des espèces de Staphylocoques à coagulase négative responsables de l'infection chez le prématuré.

	Forme	Gram	Taille	Présence de spores	Mobilité	Disposition
<i>Staphylococcus epidermidis</i> [35]	Cocci	positive	0.5-1.5 µm	asporulé	immobile	En paires et tétrades
<i>S. haemolyticus</i> [36]	Cocci	positive	0.8-1.3 µm	asporulé	immobile	En paires et tétrades
<i>S. capitis</i> [37]	Cocci	positive	0.5-1.2 µm	asporulé	immobile	Isolés, en paires ou en grappes

- Aspects cultureux :

Tableau III: Caractéristiques cultureux des espèces de Staphylocoques à coagulase négative responsables de l'infection chez le prématuré.

<i>S. epidermidis</i> [35]	<ul style="list-style-type: none"> - Petites colonies blanches ou jaunes (généralement non pigmentées, gris ou blanc grisâtre) d'environ 2.5 à 4 mm de diamètre, non hémolytiques, de type 5. - La croissance dans le bouillon est d'abord trouble, puis plus claire, avec un dépôt fin ou légèrement mucoïde. - Facultativement anaérobies, température optimale de 26°C à 37°C (Plage de croissance de 15 à 45°C).
<i>S. haemolyticus</i> [36]	<ul style="list-style-type: none"> - Les colonies sont non pigmentées ou jaunâtres, lisses brillantes, opaques, hémolytiques à marges entières de 5 à 9mm de diamètre. L'hémolyse peut être parfois faible. -Facultativement anaérobies, mieux de développer en aérobie. Plage de température est entre 18 et 40 °C (optimum de 34 à 35°C). -bonne croissance sur les médias contenant 10% de NaCl. -croissance faible ou variable sur les médias contenant 15% de NaCl.
<i>S. capitis</i> [37]	<ul style="list-style-type: none"> - Les colonies sont lisses, légèrement convexes, brillantes, opaques et blanches ou blanches grisâtre. - Après stockage au froid (4-10°C). certaines souches deviennent Jaunâtres ou jaune-orangées. -Le diamètre des colonies est de 1 à 3 mm pour la sous espèce capitis Ou de 4.3 à 7.1 mm pour la sous espèce urealyticus. -L'hémolyse est variable, la température de croissance optimale est de 34-35°C. - se développe mieux en anaérobie.

- **Pathogénicité :**

Ce sont les germes les plus fréquemment responsables d'IN en France, et ils ne sont en cause que dans 1 % des IMF. Toutefois, leur responsabilité est probablement sous-estimée chez le grand prématuré [6].

Chez le prématuré de moins de 32 semaines, la colonisation à SCoN reste prédominante, voire exclusive pendant plus d'une semaine [10].

Les SCoN sont des commensaux omniprésents qui colonisent la peau et tractus gastro-intestinal de jusqu'à 99% des NNés au 3^{ème} jour de la vie. Comme la colonisation précède l'invasion, il n'est pas surprenant que le système immunitaire immature des prématurés soit vulnérable aux infections invasives à SCoN [38].

Ils ont également retenu l'attention, car il s'agit de la principale cause de la septicémie tardive dans les unités de soins intensifs néonataux (USIN), ils représentent jusqu'à la moitié des infections sanguines signalées chez les nourrissons de TBPN (<1500 g)

Les SCoN auraient été acquis après la naissance et parfois lors d'épidémies nosocomiales. L'intestin a récemment été décrit comme un réservoir de SCoN impliqué dans les infections tardives chez les prématurés et la distorsion du microbiote intestinal semblait être liée à la septicémie tardive.

La suspicion de l'allaitement comme origine de la colonisation de l'intestin du NNé par SCoN est expliquée par la forte prévalence de *S. epidermidis* dans le lait des femmes allaitantes [39]. Les SCoN posent un dilemme particulier car leur isolement d'une seule hémoculture chez un patient né en USIN (Unité de soins intensifs néonataux) peut refléter une contamination plutôt qu'une véritable bactériémie [38].

Les espèces les plus trouvés dans la littérature chez le prématuré sont :

- *S. epidermidis*
- *S. hemolyticus*
- *S. capitis*

4.1.1.4. Entérocoques :

- Morphologie :

Les entérocoques sont des bactéries à Gram positif, elles ont une taille de 0.6-2.0 µm sur 0.6-2.0, ce sont des Cocci sphériques ou ovoïdes, elles sont parfois mobile par les flagelles rares, elles n'ont pas de capsules évidentes et n'ont pas de spores, paraissent généralement par paires ou par de courtes chaînes dans des milieux liquides [40].

Tableau IV: Caractéristiques morphologiques des espèces d'entérocoques responsables
De l'infection chez le prématuré.

	Forme	mobilité	Disposition
<i>Enterococcus faecalis</i> [41]	ovoïdes	Généralement immobile	Allongées dans le sens de la chaîne Apparaissent séparément par paires ou en chaînes courtes.
<i>E. faecium</i> [42]	ovoïdes	Certaines souches sont mobiles	Allongées dans le sens de la chaîne groupées par paires ou par de courtes chaînes.

- Aspects cultureux :

Tableau V: Caractéristiques cultureux des espèces d'entérocoques responsables d'infections chez le prématuré.

<i>E. faecalis</i> [41]	<ul style="list-style-type: none"> - Les colonies sur gélose au sang ou sur gélose nutritive sont circulaires, lisses et entières. - La plupart des souches sont non hémolytiques, les souches présentent rarement une β-hémolyse. - les souches sont anaérobies facultatives [43]. - Les souches se développent à 10 et 45°C, survivent au chauffage à 60°C pendant 30 min et croissent dans du NaCl à 6,5 % à pH= 9,6
<i>E. faecium</i> [42]	<ul style="list-style-type: none"> - Les colonies sur gélose au sang ou sur gélose nutritive sont circulaires, lisses et entières et non pigmenté. - Certaines souches se développent à 10 et 50°C survivent au chauffage à 60°C pendant 30 min et se développent dans une solution à 6,5% de NaCl à pH= 9,6 et dans du lait à 0,1% de bleu de méthylène. - les souches sont aérobies ou anaérobies facultatives. - La croissance peut se produire en présence de téllurite à 0,04% et de tétrazolium à 0,01% (formation de colonies rouges) - la croissance peut se produire en présence de 0,1% d'acétates thalleux et de 0,02% d'azide de sodium et ne nécessite pas l'acide folique pour la croissance.

- **Pathogénicité et transmission :**

Les bactéries du genre *Enterococcus* sont des hôtes usuels de la flore digestive et font partie de la flore vaginale normale, mais elles peuvent proliférer anormalement dans le vagin en remplaçant totalement ou partiellement les lactobacilles et sont donc impliquées dans les IMF [44].

Les entérocoques font partie des premières bactéries qui colonisent le tractus gastro-intestinal néonatal à partir de la flore vaginale et gastro-intestinale de la mère lors de l'accouchement, de l'ingestion de lait maternel ou de l'association étroite avec la mère. Les deux voies d'infections possibles peuvent être de l'intestin maternel au flux sanguin maternel, puis transplacentaire au fœtus, ou de l'intestin à la cavité buccale néonatale pendant la parturition, puis au sang néonatal [45].

Parmi les espèces détectées à partir de l'écoulement vaginal des patientes ayant un travail prématuré ou chez celles avec une RPM, on peut citer : *E. avium*, *E. faecalis*, *E. faecium* [46].

Bien que la plupart des infections cliniques à entérocoques soient causées par

E. faecalis (80%), *E. faecium* est responsable de la plupart des infections à Entérocoques résistant à la vancomycine (ERV) [47].

Les deux espèces pathogènes d'entérocoques ont été isolées chez les NNés prématurés dans le cadre d'une septicémie tardive [48].

L'émergence des Entérocoques multirésistants, en particulier les ERV a provoqué la survenue de plusieurs écloisons nosocomiales dans le monde [45].

Ils sont classiquement liés à des endocardites, des infections des plaies et les voies urinaires [49]. Une étude Finlandaise a rapporté l'isolement d'*E. faecalis* parmi d'autres agents infectieux dans le cadre de l'ECUN du prématuré [50].

4.1.2. Bacilles à Gram négatif:

4.1.2.1. Entérobactéries :

4.1.2.1.1. *Escherichia coli* :

E. coli est un germe commensal saprophyte du tractus digestif (homme et animale) et secondairement génital, l'environnement est aussi un réservoir pour cette bactérie, elle peut se trouver dans l'eau et dans les aliments [22].

- Morphologie :

Bacille à Gram négatif, court et droit, asporulé, généralement mobile par un flagelle péritriche souvent fimbrié et survient seul ou par paires dans une culture liquide à croissance rapide, une capsule ou une microcapsule est souvent présente et quelques souches produisent une boue polysaccharidique abondante. Il a une taille de 1.1-1.5 micromètres par 2.0-6.0 micromètres [51].

- Aspects culturels :

E. coli est un anaérobie facultatif capable de métabolisme fermentatif et respiratoire. sa température optimale est de 37 ° C et il se développe facilement sur une large gamme de milieux de culture simples et sur des supports synthétiques simples. Dans des conditions de croissance anaérobie, sur un milieu solide, les colonies ne sont pas pigmentées et peuvent être lisses ou rugueuses. Les colonies sont généralement circulaires et lisses avec un bord entier. Certaines souches, en particulier celles isolées de patients atteints de fibrose kystique, produisent des colonies mucoïdes [51].

Une alpha-hémolysine soluble peut être mise en évidence dans un milieu contenant de l'érythrocyte et certaines souches possèdent une bêta-hémolysine associée à une cellule qui peut éventuellement être repoussée lorsque les cellules sont lysées [51].

- Pathogénicité et transmission :

C'est le plus fréquent des BGN [22]. Deuxième pathogène le plus fréquemment impliqué dans les IMF [10] surtout chez les prématurés avec un taux de mortalité néonatal élevé [25]. Il est aussi le germe le plus fréquemment retrouvé dans les infections urinaires. Il

atteint le fœtus, soit par voie hématogène, à l'occasion d'une bactériémie d'origine urinaire, soit par voie ascendante, surtout après RPPE, soit enfin lors du passage dans la filière pelvienne [22].

Il est capable de coloniser les femmes enceintes de manière asymptomatique. Les souches de sérotype capsulaire K1 semblent être les plus virulentes, les plus à risque de provoquer une infection chez le NNé et en particulier une méningite [25]. Dans l'étude de Warthen de la littérature sur la méningite chez les prématurés, *E. coli* a été cultivé dans 11 des 21 cas bactériologiquement prouvés [50].

À côté de l'IMF, *E. coli* est impliquée dans l'INN par transmission indirecte manuportée, la porte d'entrée à l'hôpital est digestive endogène, les principales pathologies nosocomiales à *E. coli* sont : Diarrhée, Suppuration, infections urinaires et génitales, bactériémie méningite et toxi-infections alimentaires [11].

4.1.2.1.2. *Proteus* :

- Morphologie :

Ce sont des BGN, sous forme de tiges, avec une taille de 0,4-0,8 micromètres par 1,0-3,0 micromètres, ils sont mobiles par des flagelles péritriches ; essaims (des groupes nombreux qui se déplacent) souvent, acapsulés et asporulés [52].

- Aspect culturaux:

La plupart des souches pullulent avec des cycles périodiques de migration produisant des zones concentriques ou s'étalant dans un film uniforme sur des surfaces humides. En outre, une odeur distincte existe. Facultativement anaérobie. Chimio-organotrophique, ayant un métabolisme à la fois respiratoire et fermentaire [52].

- Pathogénicité :

Proteus est parmi les BGN susceptibles de donner des IN notamment à *P. mirabilis*, *P. vulgaris* et *P. penneri* [11].

Les IMF à *proteus* s'installent plus volontiers après sélection chez les mamans d'une antibiothérapie locale ou générale [22] voire une multiantibiothérapie ou ayant parfois étaient

colonisées par des produits contaminés [7]. Il fait partie des bactéries à transmission hématogène et donc à risque d'infection néonatale [44]. L'infection peut survenir au cours ou après la première semaine de vie [10].

Les souches ombilicales néonatales contaminées par la bactérie *Proteus* peuvent entraîner une bactériémie et une méningite extrêmement mortelles. Dans des conditions appropriées, les bactéries *Proteus* peuvent être des envahisseurs opportunistes et causer des lésions septiques à d'autres endroits du corps. Ils ont été isolés des infections des plaies, des brûlures, des yeux, des oreilles, les voies respiratoires, la gorge [52], le sang, le fluide péritonéale et le LCR chez les prématurés, *Proteus* peut être à l'origine de l'ECUN, *P. mirabilis* était décrite parmi les espèces les plus fréquentes dans le cadre de l'ECUN [53]. Toujours chez les prématurés, *proteus* est une cause de mortalité suite à une septicémie, cette dernière peut être accompagnée par une culture positive du fluide cébrospinal [54]. En effet ce germe peut être également responsable d'abcès cérébraux primitifs en l'absence de méningite [10].

4.1.2.1.3. Klebsielles:

- Pathogénicité :

Ces bactéries font partie des entérobactéries de la flore bactérienne vaginale issue de la flore digestive à risque infectieux néonatal, en France ils sont impliqués (moins fréquemment[25]) dans les INBP certaines, celles-ci sont rencontrées surtout chez les patientes ayant reçu de multiples antibiothérapies ou ayant parfois été colonisées par des produits contaminés [44].

Dans le cadre des IN, cet organisme a une incidence élevée dans les PEVD (pays en voie de développement), il a été isolé au niveau des chauffeuses biberons, des biberons ainsi que dans les tire-lait [10]. Ils peuvent donner lieu à une pneumopathie nosocomiale [10] ou encore une septicémie mortelle, ils sont isolés dans des hémocultures chez les NNés prématurés, la septicémie peut se compliquer en une méningite, ce qui fait isolement du germe dans le LCR [54].

Une enquête française a montré que la méningite à *Klebsiella* est rare chez l'enfant, La littérature sur la méningite causée par cette bactérie chez les enfants est rare, avec aucune série de cas publiée et seulement quelques cas de méningite à *Klebsiella pneumoniae* chez des enfants de moins de 1 an. Dans la littérature, toutes les souches de *K. pneumoniae* responsables de la méningite chez les enfants de moins de 1 an étaient productrices de bêtalactamases à spectre élargie (BLSE).

Des abcès cérébraux ont été notés dans la plupart des rapports. Cependant, les résultats suggèrent que la méningite à *K. pneumoniae* et à *Klebsiella oxytoca* est associée à des résultats neurodéveloppementaux complexes: les séquelles neurologiques semblent être plus graves pour la méningite à *K. pneumoniae* et à *K. oxytoca* que pour la méningite à SGB ou à *E. coli*; cette différence peut être corrélée à une incidence plus élevée d'abcès cérébraux. Les abcès cérébraux causés par *Klebsiella* sont moins nécrosants que ceux causés par *Proteus spp.* et ne sont pas fortement symptomatiques aux premiers stades de l'infection; cette caractéristique peut être responsable d'un retard dans le diagnostic. Les résultats de l'enquête suggèrent que la méningite à *K. pneumoniae* étaient associée à un taux de mortalité élevé par rapport à d'autres agents pathogènes [55].

- **Morphologie :**

Ils s'agit de BGN, ils ont la forme de tiges uniques ou groupées par paires ou chaînes courtes. Ils ont une taille de 0,3 à 1,0 micromètres, non mobiles, capsulés et non sporulés [56].

- **Aspects culturels :**

La capsule est macroscopiquement visible, on voit couramment des colonies mucoïdes à consistance visqueuse. Le matériau capsulaire diffuse également librement dans le milieu liquide environnant en tant que matériau capsulaire extracellulaire.

Facultativement anaérobie. Chimioorganotrophe; types de métabolisme respiratoire et fermentaire[56].

4.1.2.1.4. Enterobacter :

- **Morphologie [57]:**

Il s'agit de BGN sous forme de tiges droites, avec une taille de 0,6-1,0 micromètres par 1,2-3,0 micromètres, certains sont mobiles par quatre à six flagelles péritriches et asporulés.

- **Aspects cultureux :**

Enterobacter spp. Croît rapidement sur les milieux entériques habituels. En général, les souches de sources environnementales croissent mieux à une température de 20 à 30 ° C, tandis que les souches de sources cliniques se développent mieux à une température de

37 ° C. La morphologie coloniale varie considérablement entre *Enterobacter spp.* Allant de colonies de type «chou-fleur» lisses, irrégulièrement arrondies à rugueuses [57]. Certaines de ses souches peuvent former des colonies fortement mucoïdes à la surface d'un milieu de culture solide [58].

E. cloacae est non pigmentés [59], alors que *E. aerogenes* a une couleur crème [60]. Ces deux dernières espèces sont anaérobies facultatives [61, 62].

- **Pathogénicité et transmission :**

Les espèces du genre *Enterobacter*, font partie de la flore bactérienne vaginale issue de la flore digestive à risque infectieux néonatal, ils sont plus fréquemment responsables d'IMF dans les PEVD [6], surtout après sélection d'une antibiothérapie maternelle locale ou générale, ou chez les mamans ayant parfois été colonisées par des produits contaminés [44].

E. aerogenes et *E. cloacae* en particulier, ont été associées à des épidémies nosocomiales et sont considérées comme des pathogènes opportunistes, elles peuvent causer de nombreux types d'infections, y compris abcès cérébraux, pneumonie, méningite, septicémie et infection de plaies, infections des voies urinaires (IVU) (en particulier celles liées à l'emploi d'un cathéter) et des infections de la cavité abdominale ou des intestins [63].

➤ ***E. cloacae* :**

Une étude a montré que *E. cloacae* est devenu un agent pathogène important dans les USIN, plusieurs épidémies ayant été signalées. Cet agent peut être transmis aux NNés par le biais des soins de santé (liquides intraveineux contaminés, de solutions de nutrition parentérale totale et des équipements). Les patients hospitalisés peuvent également jouer le rôle de réservoir. Le surpeuplement et le sous-effectif en période de crise accrue, la charge de travail a également été identifiée comme étant la cause d'épidémies nosocomiales dues à *Enterobacter spp.* en dehors de l'infection hospitalière [64], *E. cloacae* peut être transmis au

NNé via le lait maternel, Schanler et al. ont rapporté que presque tous les échantillons de lait avaient une croissance bactérienne, mais même lorsque des organismes Gram négatifs apparaissent sporadiquement dans le lait, le risque d'infection associé est faible. Néanmoins, des rapports décrivant des infections contractées à partir de lait maternel ont été rapportés. L'identification du contenu bactérien du lait maternel susceptible de présenter un risque pour le prématuré est problématique [65].

➤ ***E. aerogenes* :**

Est une cause importante, quoique peu fréquente, de bactériémie nosocomiale dans la population hospitalisée pédiatrique et néonatale. Selon un Rapport cet agent a été isolé pour la première fois dans une USIN à partir des hémocultures des NNés prématurés qui ont contracté une septicémie à *E. aerogenes*. La présentation clinique ne pouvait être distinguée de la septicémie causée par d'autres organismes Gram négatifs. Les complications rencontrées incluaient un sclérème, une diathèse hémorragique, une méningite et un choc. L'organisme a été isolé du sang et du LCR [66]. L'infection à *E. aerogenes* a une virulence élevée et cause la mortalité chez la majorité des nourrissons à TBPN [67].

4.1.2.1.5. Salmonelles :

- **Morphologie :**

Les bactéries du genre *Salmonella* sont des bacilles droits à Gram négatif, ils ont une taille de 0,7 à 1,5 micromètres par 2,0 à 5,0 micromètres, acapsulés, asporulés et mobiles par des flagelles péritricheuses, mais des mutants non mobiles peuvent se produire [68].

- **Aspects cultureux :**

Facultativement anaérobie. Chimioorganotrophique, ayant un métabolisme à la fois respiratoire et fermentaire. Le glucose et d'autres glucides sont catabolisés lors de la production d'acide et généralement le gaz. La plupart des espèces (sauf *Salmonella choleraesuis*, sous-espèce *typhi*) sont aérogènes. La plupart des espèces produisent de grandes colonies. De nombreuses colonies semblent opaques et translucides [68].

- **Pathogénicité :**

Chez la femme enceinte, Ce genre bactérien provoque la fièvre, nausée, diarrhée, la septicémie et la gastro-entérite [68].

Un rapport allemand a décrit le passage transplacentaire de la bactérie de la mère infectée au fœtus, la tachycardie et l'augmentation du travail sont des signes d'infection fœtale compliquée d'un accouchement prématuré par césarienne, Les cultures positives de l'utérus de la mère, du placenta, de la peau et du sang du NNé, ainsi que la mort suite à un choc septique seulement 4 heures après la naissance, indiquent toutes que le mode de l'infection doit avoir été par le placenta [69].

Un deuxième rapport Allemand a décrit l'isolement de *S. virchow* à partir des surfaces du cavum utérin et du NNé en présence de membranes fœtales intactes, dans le cadre d'une chorioamniotite. D'après Lynch en 1901, les endotoxines de *Salmonella* semblent assumer un premier rôle dans la pathogenèse du fœtus [70].

Un total de cas de salmonellose invasive à hémoculture positive pendant la grossesse a été rapporté dans la littérature. La plus grande série rapportée par Carles et al. et Seoud et al. comprenaient respectivement 21 et 14 femmes, qui avaient toutes contracté une infection à *S. typhi*. Le pronostic fœtal associé aux infections à *S. typhi* semble être meilleur que celui des infections non typhoïdiennes. Parmi les cas signalés, une infection à *S. typhi*, un avortement fœtal ou un accouchement prématuré avec décès, respectivement, ont eu lieu, aucun enfant n'ayant survécu parmi les cas signalés de salmonellose maternelle invasive non typhoïde du sang [69].

Un rapport Américain a décrit une épidémie nosocomiale à *S. tennessee* non accompagnée de maladie diarrhéique, dans une pépinière de prématurés. Ce germe a été prélevé par écouvillonnage rectale pour sa mise en évidence par culture. Le germe a été isolé à partir des unités de soins de nourrissons connus positifs, des unités vides nettoyées et prêtent à l'occupation, des mains des infirmières, des balances, des chariots de gavages, une table à pharmacie et divers instruments [71].

Un autre rapport a pu révéler que la salmonellose à *S. kottbus* donnant lieu à des diarrhées chez le prématuré, peut être transmise par le lait maternel collecté et stocké dans des banques de lait en milieu hospitalier. La contamination du lait était due au non respect des conditions hygiéniques de collecte et de stockage [72].

4.1.2.1.6. Autres entérobactéries :

D'autres genres d'entérobactéries ont été isolés chez les NNés prématurés :

- ***Serratia*** : fait partie de la flore vaginale issue de la flore digestive à risque infectieux néonatale [6], ce genre bactérien est plus souvent responsable d'INN que d'IMF [10], chez le prématuré l'espèce *S. marcescens* peut provoquer une septicémie [73], des conjonctivites purulentes, des infections urinaires et respiratoires [74], une méningite, hémorragie intracrânienne, des abcès cérébraux rarement observés à la première semaine de vie [75].

- ***Morganella*** : c'est un envahisseur secondaire opportuniste plutôt que d'un agent pathogène primaire [76], il est responsable d'IMF ce qui explique son isolement à partir du placenta, du LA et d'autres échantillons maternels. Ce bacille est impliqué dans la septicémie néonatale précoce qui est peu commune mais très fatale chez les NNés prématurés [77], il est rarement impliqué dans la méningite [74].

L'espèce principalement impliquée dans l'infection néonatale est *M. morganii*

- ***Citrobacter*** : est souvent isolé des échantillons cliniques en tant que pathogènes opportunistes [78]. Chez le prématuré ce genre de bactéries peut donner lieu à une maladie clinique, une septicémie ou encore une méningite qui peut se compliquer à un abcès cérébral. L'infection à *Citrobacter* est responsable de cas sporadiques issus d'une transmission verticale ou nosocomiale. *C. koseri* et *C. freundii* sont les deux espèces les plus importantes [79].

4.1.3. Bactéries non colorables au Gram :

4.1.3.1. Mycoplasmes :

Les principaux genres impliqués dans l'infection néonatales sont : *Mycoplasma* (dont l'espèce principale est *Mycoplasma hominis*) et *Ureaplasma* (*U. urealyticum* et *U. parvum* regroupés sous le terme *Ureaplasma spp*).

- Morphologie :

Le terme mycoplasme continue à être utilisé pour désigner l'ensemble des Mollicutes. De très petite taille, 300 à 850 nm, dépourvus de parois, les mycoplasmes rencontrés chez l'homme sont polymorphes, coccoïdes ou filamenteux et ne sont pas colorables par le Gram [22].

- Aspects culturels :

Bactéries anaérobies facultatifs, ils exigent des milieux complexes, renferment des stérols. Ils utilisent comme source principale d'énergie, le métabolisme du glucose ou de l'arginine (*Mycoplasma*) ou de l'urée (genre *Ureaplasma*). Leur croissance est difficile et lente pour certaines espèces, allant de 24 heures pour *Ureaplasma spp* à 6 à 20 jours pour *Mycoplasma spp*.

Leur croissance en milieu liquide se traduit par le virage d'un indicateur coloré. Sur gélose, ils donnent de petites colonies (50 à 300 micromètre) visibles à la loupe binoculaire, prenant pour *M. hominis* un aspect en œuf sur le plat, en raison de la pénétration des mycoplasmes dans la gélose, tandis que *Ureaplasma spp* forment des colonies noires punctiformes sur milieux solides [22].

- Pathogénicité :

La contamination par *M. hominis* est anté- ou perinatale. Ils sont associés à des chorioamniotites, des avortements, des accouchements prématurés et une augmentation de la morbidité et de la mortalité périnatale [6]. *M. hominis* et *U. urealyticum* sont les bactéries les plus répandues dans le LA de patientes présentant une amniocentèse génétique, un court col utérin, un accouchement prématuré spontanée, une RPM, insuffisance cervicale et chorioamniotite clinique [80]. Cependant une revue Américaine suggère que *U. urealyticum* dans le tractus génital inférieur n'est pas associé à une naissance prématurée, mais que sa présence dans le chorioamnion est faiblement associée à la prématurité et fortement associée à la chorioamnionite histologique [81].

La colonisation par *U. urealyticum* est habituellement asymptomatique. Toutefois, chez le NNé, une infection pulmonaire est possible, associant une hyperleucocytose élevée, à la détresse respiratoire et à des images radiologiques non spécifiques. Leur rôle favorisant dans la survenue de la maladie pulmonaire chronique du prématuré reste discuté. Des atteintes systémiques (septicémies ou localisées), infections oculaires et cutanées, ont également été rapportées. L'isolement d'*Ureaplasma* dans le LCR, peut rester asymptomatique. Toutefois, une méningite est possible, surtout le fait d'*U. parvum*, et peut se compliquer d'hydrocéphalie, voire d'abcès cérébral [6].

4.1.4. Coccobacilles à Gram négatif :

4.1.4.1. *Haemophilus spp*:

- Morphologie :

Ce sont des coccobacilles à Gram négatif, pléomorphes, sphériques, ovales, ou sous forme de petits bâtonnets formant parfois des fils ou des filaments. Ils ont une taille de 0,4-1,0 micromètres de diamètre sur 2,0 micromètres de longueur. Immobile, capsulés et la capsule est responsable de la pathogénèse chez certaines espèces, aide à la détermination de la spécificité de type et à la production d'immunité anti-infectieuse, asporulés [82].

- Aspects culturels :

Facultativement anaérobie; métabolisme de type fermentatif et respiratoire. Chimioorganotrophe. La croissance aérobie chez *H. influenzae* nécessite le facteur X et le facteur V (NAD) ou (NADP), tous deux présents dans les globules rouges lysés. Les colonies superficielles d'espèces d'*Haemophilus* sur un milieu suffisamment riche sont généralement non pigmentées ou légèrement jaunâtres, plates et convexes. La plupart des colonies lisses. D'autres souches produisent une légère croissance granulaire [82].

- Pathogénicité :

Les premières infections néonatales, périnatales et génitales dues à des souches d'*Haemophilus* ont été décrites au début des années **1900**, mais le nombre de cas, est en augmentation. Un tropisme spécifique de certaines souches d'*H. influenzae* à l'appareil génital a été suggéré à partir du biotypage et études de sérotypage; ceci n'est pas unanimement admis.

H. parainfluenzae s'est également révélé impliqué dans les maladies vénériennes. La grossesse, la naissance prématurée et la RPM étaient les principales causes de contamination amniotique et de l'infection néonatale [83].

H. influenzae et *H. parainfluenzae* sont des pathogènes opportunistes responsables, chez le NNé, d'atteintes cutanées parfois bulleuses, de septicémie, et surtout d'infections pulmonaires révélées par une détresse respiratoire précoce. La contamination est le plus souvent anténatale, par voie amniotique. Une contamination postnatale peut être responsable d'infections, en particulier ORL, pulmonaires et méningées [6].

4.2. Bactéries aérobies strictes :

4.2.1. Bacilles à Gram négatif :

4.2.1.1. *Pseudomonas*:

- Morphologie :

Le genre *Pseudomonas* englobe des espèces bactériennes à Gram négatif sous forme de tiges droites ou légèrement incurvées, mais non hélicoïdales avec une taille qui varie de 0,5 à 1,0 micromètre par 1,5 à 5,0 micromètres, mobiles par un ou plusieurs flagelles. Chez certaines d'entre elles, des flagelles latéraux plus courtes peuvent être formés, rarement immobiles, acapsulés et asporulés [84].

Pseudomonas aeruginosa a un aspect très fin, mobile grâce à un cil polaire. Souvent entouré d'une pseudocapsule ("slime"), éventuellement capsulé [85].

- Aspects culturels:

D'une façon générale, Certaines colonies de *pseudomonas* produisent un pigment hydrosoluble, la pyoverdine (jaune vert) ou la pyocyanine (Bleu vert), qui émet une fluorescence blanche à beige sous les rayons ultraviolets. Il existe d'autres pigments solubles et insolubles non-fluorescents. Ces colonies ne produisent pas de prosthèques et ne sont pas entourés de gaines.

Ce sont des aérobies, chimioorganotrophe ayant un métabolisme de type strictement respiratoire. L'oxygène agit en tant qu'accepteur d'électrons terminal principal. Dans certains cas, le nitrate peut être utilisé comme accepteur d'électrons alternatif, permettant ainsi une croissance anaérobie. Certaines espèces sont chimiolithotrophes facultatives, utilisant l'H₂ ou le CO comme source d'énergie[84].

P. aeruginosa a une odeur caractéristique : odeur de fleur de seringa (orthoaminoacétophénone), produits les deux pigments précédemment décrits.

Les cultures peuvent être dissociées sous trois formes [85]:

- Colonies La (Large) : grandes colonies isolées, bombées à contour irrégulier, à aspect métallique.
- Colonies Sm (Small) : petites, mates, bombées à contour régulier.
- Colonies M (Muqueuse) : bombées, opaques, visqueuses => aspect fréquent lors des infections chroniques.
- *P. aeruginosa* est aérobie stricte (mais respire les nitrates et peut se développer en anaérobie en leur présence).
- **Pathogénicité :**

Pseudomonas fait partie des BGN non fermentatifs, opportunistes [11], Bien que cet organisme soit relativement rare chez le NNé, les prématurés courent un plus grand risque d'infection, ce qui entraîne une mortalité significative [86].

Ce genre bactérien est responsable d'INN et d'IMF précauce et tardive, avec une implication prédominante dans l'INN. Dans le cadre des IMF, *Pseudomonas* fait partie de la flore vaginale d'origine digestive à risque infectieux néonatale, il est exceptionnellement isolé chez les patientes après sélection d'une antibiothérapie ou ayant parfois été colonisées par des produits contaminés. En France la mortalité des septicémies maternofoetales chez le prématuré est de 62% [10].

Dans le cadre des infections tardives primitives, *Pseudomonas* chez le prématuré peut être responsable d'infection cutanée bulleuse, d'infection ORL et/ou d'infection oculaire [10].

➤ *P. aeruginosa* :

Dans le cadre des INN, des archives américains d'ophtalmologie ont cité qu'au cours de l'hospitalisation prolongée des prématurés dans les pépinières de l'hôpital, ils sont exposés à *P. aeruginosa*, organisme que l'on trouve couramment dans le sol, l'eau, les eaux usées, les hôpitaux [87], et se rencontre occasionnellement dans le tractus intestinal et sur la peau des êtres humains sans preuve d'infection [88]. L'augmentation de l'humidité dans les pépinières de prématurées peut être un facteur de propagation de l'infection à *Pseudomonas*. La serpillière de l'hôpital contient presque toujours des *Pseudomonas* et le nettoyage des sols de l'hôpital peut aider à sa dissémination. Comme le NNé prématuré a très peu de résistance à l'infection, si les yeux sont en contact avec *Pseudomonas*, cet opportuniste normalement non pathogène peut envahir rapidement la conjonctive et la cornée. La collagénase sécrétée par *Pseudomonas* pourrait aider à briser les barrières tissulaires et conduire à une invasion vasculaire. L'implication de vaisseaux plus petits est caractéristique de l'infection à *Pseudomonas*. En cas de bactériémie, les endotoxines produites par les bactéries à Gram négatif peuvent provoquer un état de choc mal toléré pouvant être mortel chez un NNé prématuré. Bien que la conjonctivite du NNé à *Pseudomonas* est connu depuis longtemps, mais sa gravité n'a pas été suffisamment soulignée. Des épidémies d'infection à *Pseudomonas* dans des pépinières prématurées ont été notées, il y a eu des cas de conjonctivite pouvant se compliquer à des septicémies mortelles, des cas où le germe a été isolé dans les selles, du LCR et de l'œil, des cas de nécrose conjonctivale associée à une gangrène du visage, d'endophtalmie et d'endocardite[87].

Un rapport Britannique a montré que chez le prématuré, *P. aeruginosa* est une cause rare de vascularite ainsi que d'infections intra-utérines leur rareté peut être expliquée par la faible colonisation du tractus digestif maternelle. Il a décrit une infection mortelle à *P. aeruginosa* survenant chez un prématuré avec nécrose cutanée généralisée.

Les lésions cutanées apparaissant en association avec une infection systémique à *Pseudomonas* sont caractéristiques, formant initialement des macules érythémateuses dispersées, puis des pustules qui évoluent en ulcération et en nécrose. Ces lésions, connues sous le nom d'ecthyma gangrenosum, progressent rarement à un niveau aussi grave que celui

observé chez le patient prématuré. Une autre manifestation rare de l'infection à *Pseudomonas* chez le NNé est le noma neonatorum, un processus gangréneux affectant les membranes muqueuses et la jonction cutané-muqueuse, principalement dans les régions oronasale et périnatale, mais parfois dans le scrotum et les paupières. Cette affection est semblable à l'ecthyma gangrenosum en ce qu'elle affecte les bébés de faible poids à la naissance et les prématurés et généralement mortel 1 à 3 jours après le début [86].

4.2.2. Bacilles à Gram positif:

4.2.2.1. *Mycobacterium tuberculosis*:

- Morphologie :

Bien qu'elles ne soient pas perméables à la coloration de Gram (à cause d'une couche cireuse externe), *M. tuberculosis* est considérée comme une bactérie à Gram positif étant donné leur absence de membrane externe [89], c'est un bacille fin, rectiligne ou plus ou moins incurvé, aux extrémités arrondies, non capsulé, non sporulé, immobile. Dans les produits pathologiques, sous forme isolée ou en petits amas. En culture, formes coccoïdes ou filamenteuses possibles (cordes, torsades). Bacilles difficilement colorables par les colorants usuels. Coloration de Ziehl-Neelsen spécifique des mycobactéries qui apparaissent en rose sur fond bleu (bacilles acido-alcool résistants) [89].

- Aspects culturels :

La culture est réalisée sur des milieux spéciaux : milieux solides à l'œuf coagulé (Löwenstein-Jensen et Coletsos) ; milieux solides gélosés (7H10) ; milieux liquides (7H9, MGIT), elle est lente (2 à 4 semaines en milieu solide), plus rapide en milieu semi-liquide (8 à 15 jours) avec un besoin nutritif en glycérol. Atmosphère aérobie, humidité et CO₂ (10%) nécessaires à la culture sur milieux gélosés. La croissance est accélérée en présence de 10-20% de CO₂. Les colonies sont habituellement rugueuses (R), en chou-fleur, de couleur crème [89].

- Pathogénicité:

La tuberculose congénitale (TC) est une maladie rare causée par la transmission par la circulation maternelle à la circulation fœtale ou par aspiration et ingestion de sang maternel

ou de LA, Les signes cliniques de TC ne sont ni distinctifs ni spécifiques. De plus, toutes les mères qui accouchent avec une tuberculose congénitale ne sont diagnostiquées que lorsque leurs bébés sont diagnostiqués [90].

Elle s'oppose à la contamination postnatale par voie aérienne, le plus souvent d'origine maternelle [6]. Les signes les plus courantes de TC sont : la fièvre, distension abdominale et hépatosplénomégalie. Une étude thaïlandaise a rapporté chez une fille prématurée accouchée par voie basse, en plus de ces signes cliniques courants, un choc, une Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), un syndrome hémophagocytaire et une hypercalcémie (premier cas d'hypercalcémie rapporté à une tuberculose néonatale) [91].

Une mauvaise prise du biberon, des signes respiratoires (polypnée, toux) sont ainsi rapporté [6]. La tuberculose peut être responsable d'épidémies d'infections néonatales, dans le cadre d'une transmission nosocomiale [92].

Ce germe peut être sous sa forme latente, il peut être la cause d'une méningite tuberculeuse voire une maladie miliaire [93].

4.2.3. Coccobacilles à Gram négatif:

4.2.3.1. *Acinetobacter*:

- Morphologie :

Il s'agit de bacilles coccoïdes(généralement en diplobacille ou diplocoque) à Gram négatif, sous forme de tiges, avec une taille de 0,9-1,6 micromètres par 1,5-2,5 micromètres, mobiles par contraction due à la présence de fimbriaes polaires, de nombreuses souches sont encapsulées et peuvent être vues dans les montures humides à l'encre de Chine, ils sont asporulés [94].

- Aspects cultureux:

Acinetobacter se cultive sur les milieux non sélectifs habituels (gélose trypticase soja), à une température de 30-37°C, (*Acinetobacter baumannii* se développe à 44°C). Leur isolement est possible sur les milieux sélectifs des bactéries Gram négatives (SS, Hektoen, Drigalski, Mac Conkey...). Un pH compris entre 5,5 et 6 favorise leur croissance [95]. Une étude de

comparaison de la croissance d'*Acinetobacter* sur des cultures de surveillance de patients a révélé que sur milieu CHROMagar *Acinetobacter*, toutes les espèces sont apparues sous forme de colonies rouge vif du saumon au bout de 24h. La morphologie des colonies multirésistantes et non multirésistantes aux ATB apparues sous forme de colonies de saumon rouge vif au bout de 24h. La morphologie des colonies est indiscernable sur CHROMagar *Acinetobacter* [96].

De point de vue métabolisme, ce genre de bactéries est Chimio-organohétérotrophique avec un métabolisme de type respiratoire. La plupart des souches peuvent se développer avec un minimum de sels avec de l'acétate, de l'éthanol ou du lactate. Peu de souches utilisent le glucose [94].

- Pathogénicité :

Il s'agit de coccobacilles non fermentatives à Gram négatif [11], L'infection à *Acinetobacter* peut se produire chez le prématuré en per partum [22], ce genre est rarement impliqué dans l'infection vaginale chez les patientes ayant reçu de multiples antibiothérapies ou ayant parfois été colonisées par des produits contaminés [7] et donc rarement impliqué dans l'IMF.

Acinetobacter joue un rôle important dans les INN [11], ils sont des organismes répandus et relativement inoffensifs capables de persister dans le milieu hospitalier pendant de longues périodes [97], ses espèces sont isolées dans les dispositifs utilisés dans les USIN ainsi que dans la flore digestive du NNé et dans les mains [98], et sont multi résistantes aux ATB ce qui rend le traitement difficile [11], elles peuvent entraîner une méningite mortelle, une conjonctivite [99] une septicémie, une endocardite, un abcès cérébral, un abcès pulmonaire, une pneumonie, un empyème et des IVU, ainsi que d'autres manifestations cliniques [94].

Parmi les espèces responsables de l'infection chez le prématuré, *A. baumannii* est l'espèce dominante [100]. La société de l'épidémiologie de la santé de l'Amérique (society for healthcare epidemiology of America) a rapporté une émergence de souches d'*A. Baumannii* multirésistantes (MR) et très résistantes aux médicaments dans les établissements de santé, ce qui rend cette espèce redoutable. Les infections à *A. baumannii* sont associées à

des résultats cliniques défavorables, notamment des taux élevés de morbidité et de mortalité chez les prématurés qui ont un TBPN, une hospitalisation prolongée et des dépenses de santé importantes [101].

4.3. Bactéries anaérobies:

La fréquence des bactéries anaérobies dans les liquides amniotiques infectés varie de 0 à 30% selon les auteurs. Ces variations semblent tenir à la grande fragilité de ces germes face aux conditions extérieures habituelles. Les bactéries rencontrées appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Fusobactérium* ou *Peptococcus* [22].

En France les IMF à anaérobies sont rares et les facteurs favorisants ne sont pas spécifiques. L'odeur fétide du LA et du NNé est évocatrice. Au-delà de la première semaine de vie, les infections aux bactéries anaérobies compliquent une pathologie digestive (occlusion, entérocolite, etc.) et sont secondaires à une translocation. Les deux espèces les plus fréquemment en cause sont *Bacteroides fragilis* et *Peptococcus* [6].

Les bactéries anaérobies sont des saprophytes des voies digestives et génitales, ils sont fréquemment retrouvés, à condition d'utiliser une technique bactériologique spécifique. Responsables d'une colonisation périphérique, parfois d'une bactériémie transitoire, leur pathogénicité paraît relativement faible, bien que des cas de mort in utero, de septicémie et de méningite précoce aient été rapportés. On peut citer ici *Clostridium* et *bacteroides* [22].

4.3.1. Bacilles à Gram négatif :

4.3.1.1. *Bacteroides* :

- Morphologie :

Ce sont des bacilles ou des coccobacilles à Gram négatif [102], *B. fragilis* apparaît arrondi aux deux extrémités, avec des vacuoles visibles ou une tache plus foncée aux extrémités. Les cellules mesurent environ 0,8 à 1,8 μm \times 1,6 à 0,8 μm lorsqu'elles sont cultivées dans un bouillon de glucose. Les cellules peuvent être simples ou en paires, elles ne forment pas de spores [103].

- Aspects culturels :

Ce genre de bactérie est obligatoirement anaérobie, chimio-hétérotrophes et peuvent utiliser des glucides, de la peptone et d'autres métabolites bactériens intermédiaires [102].

B. fragilis a une croissance bonne à importante avec des colonies grises cernées de zones de couleur marron à noire [104], convexes qui ressemblent par ailleurs à celles des bacilles entériques à Gram négatif [105]. Arrondies, lisses, translucides ou semi-transparentes sur gélose au sang, et a une taille d'environ 1 à 3mm de diamètre [102].

B. fragilis fait partie des bactéries anaérobies modérées qui sont incapables de se multiplier à une concentration d'oxygène supérieure à 2-8 % mais capables de survivre à une exposition de 80 minutes à l'air ambiant [106].

- Pathogénicité :

L'apparition de *Bacteroides spp* peut avoir lieu en cas d'une dysbiose du microbiome vaginal dans le cadre de la VB qui peut être impliquée dans l'accouchement prématuré [107].

Parmi les espèces *bacteroides* détectées chez des patientes avec RPM ou chez lesquelles un accouchement prématuré a eu lieu, *B. fragilis* est l'espèce la plus commune. Les organismes du genre *Bacteroides* sont opportunistes et répandus sur les muqueuses et beaucoup produisent des facteurs de virulence qui contribuent à la pathogénèse. Les produits finaux du métabolisme anaérobie, tels que le butyrate et le succinate, sont cytotoxiques. Les infections anaérobies ou mixtes résultent d'une perturbation des surfaces muqueuses et de l'introduction de bactéries anaérobies dans une vision normalement stérile. L'infection anaérobie se caractérise par la formation d'abcès et la destruction des tissus [105].

Les membres du groupe des *B. fragilis* font partie des micro-organismes les plus fréquemment rencontrés dans les cas d'infections cliniques chez l'homme [108], ils représentent moins de 1% de la flore intestinale normale [105]. Il est important de détecter et d'identifier rapidement ces microorganismes car ils se sont révélés plus résistants à la thérapie antimicrobienne que les autres bactéries anaérobies. *B. fragilis* et *B. thetaiotaomicron* sont les espèces les plus importantes sur le plan clinique [108].

Des études ont révélé que la bactériémie à *B. fragilis* est souvent observée chez les femmes au cours de la période puerpérale et est rarement observée en tant que cause de septicémie chez le NNé, Cependant, malgré sa rareté clinique, *B. fragilis* était la troisième cause de bactériémie néonatale dans un rapport et le quatrième isolat le plus fréquent dans un autre. L'incidence des infections anaérobies néonatales peut être sous-estimée cliniquement, car les techniques spécifiques permettant de mieux récupérer et d'isoler les bactéries anaérobies ne sont souvent pas utilisées systématiquement dans le cadre des investigations sur le sepsis néonatal. Etant donné que la plupart des espèces de *bacteroides* sont résistantes aux ATB utilisés systématiquement de manière empirique pour traiter le sepsis et la méningite néonatale, la détermination des facteurs de risque qui prédisposent à la bactériémie anaérobie néonatale permettrait de modifier le traitement ATB empirique afin de couvrir à la fois les organismes aérobies et anaérobies. Chow et al. ont découvert que la prématurité, les scores d'Apgar à 1 minute d'âge, une odeur fétide à la naissance, une détresse respiratoire, une rupture prématurée des membranes placentaires et une amnionite maternelle sont les facteurs les plus souvent associés [109].

4.3.1.2. *Fusobacterium* :

- Morphologie :

Il s'agit de BGN, ils ont une forme de tiges généralement en forme de broche, ils peuvent présenter ou non une morphologie fusiforme caractéristique, leurs taille est variable, ils ont une mobilité occasionnelle assurée par des flagelles péritriches, mais habituellement aucune mobilité ne se produit, acapsulés parfois sporulés, les cultures doivent être colorés pour les spores. Les colonies mesurent 1 à 2 mm et sont circulaires à légèrement irrégulières. Ils peuvent être convexes à pulvinaires, translucides, affichant souvent un aspect chiné lorsqu'ils sont visualisés en lumière transmise [110].

- Aspects culturels:

Les bactéries anaérobies strictes, à quelques exceptions près étant microaérophiles, chimioorganotrophe, Métabolise les peptones ou les glucides. Non ou faiblement fermentatif. Le produit principal du métabolisme est le butyrate. *Fusobacterium spp.* ne se développent pas à la surface des plaques de gélose incubées en aérobiose ni dans de l'air enrichi à 5-10% avec du CO₂ [110].

- Pathogénicité :

Le genre *Fusobacterium* comprend plusieurs espèces dont deux sont d'isolement important en pathologie infectieuse [106].

F. necrophorum : L'infestation du parodonte par cette bactérie peut se compliquer en une septicémie qui est responsable au cours de la grossesse d'un passage hématogène ce qui donne lieu à un travail d'accouchement prématuré, des hémocultures et des cultures de placenta positives pour ce germe [111].

F. nucleatum : est un hôte ubiquitaire de la cavité orale est retrouvé fréquemment dans les infections de la sphère buccale, ORL et pulmonaire et serait incriminé dans les infections survenant pendant la grossesse [106]. En outre, cette bactérie orale, est supposée voyager dans la cavité utérine et contribuer à un accouchement prématuré, comme indiqué en utilisant un modèle murin. Agaard et al. ont utilisé le séquençage de la sous unité 16 (16S) et le séquençage complet des génomes bactériens dans les biopsies placentaires à terme et prématurées. Les espèces *Fusobacterium* ont été parmi les bactéries identifiées. Dans une étude ultérieure, le même groupe a profilé le microbiome de la membrane fœtale des patients atteints de chorioamniotite et de naissance prématurée spontanée et a découvert qu'elle contenait les espèces précédemment identifiées. Un certain nombre d'études ont montré que la VB peut être caractérisée par l'apparition de ce genre bactérien impliqué dans l'accouchement prématuré [107].

4.3.1.3. *Porphyromonas gingivalis* :

- Morphologie :

P. gingivalis est un bacille ou coccobacilles, à Gram négatif, immobile, encapsulé de 1 µm de long pour 0,4 µm de diamètre [112].

- Aspects culturels :

Ce sont des bactéries obligatoirement anaérobies, qui forment des colonies noires pigmentées sur des plaques de gélose au sang d'où leurs noms '*Porphyromonas*' qui signifie cellule de porphyrine, la coloration noirâtre prends lieu après 6 à 10 jours en raison de l'accumulation de l'hème [113].

Sur milieu de culture solide une hémolyse bêta est une caractéristique de confirmation de *P. gingivalis*. L'hémolyse est classée en alpha (partielle ou incomplète) où les colonies semblent opaques et semi-translucides, bêta (complète) où les colonies apparaissent transparentes et gamma (aucune hémolyse) [114].

- Pathogénicité :

Chez des patients atteints de parodontite des études ont suggéré que *P. gingivalis* pourrait être un élément important de l'association de la parodontite à la prématurité. La chorioamnionite et l'inflammation fœtale sont considérées comme des caractéristiques essentielles des origines de nombreux cas d' et de lésion fœtale. Une étude Américaine a montré la présence de *P. gingivalis* dans le LA chez les femmes enceintes présentant un diagnostic d' accouchement prématuré menacé [115].

Une étude a mis en évidence l'effet de *P. gingivalis* sur les trophoblastes extravilloux humains, il a été observé qu'il entraînait l'apoptose et l'inflammation ainsi qu'une activation de la PKB. De plus, lorsque l'activation était inhibée, l'apoptose et l'inflammation augmentaient de manière significative. Ce mécanisme contribue au BPN chez les prématurés [116].

4.3.2. Bacilles à Gram positif:

4.3.2.1. Clostridium :

- Morphologie :

Ce sont des bacilles qui se colorent généralement à Gram positif, au moins au tout premier stade de croissance, les cellules de la plupart des souches se présentent sous forme de bâtonnets droits ou légèrement incurvés. Ils ont une taille de 0,3-2,0 micromètres par 1,5-20,0 micromètres de longueur, une mobilité qui se produit par des flagelles péritriches, acapsulés.

Clostridium spp. Forment des endospores ovales ou sphériques qui distendent généralement la cellule. La plupart ont des extrémités arrondies et effilées ; les longs filaments son formés par certaines espèces [117].

- Aspects culturels :

Les Clostridies ne possèdent aucune morphologie typique des colonies. Il s'agit généralement d'une grande colonie (> 2 mm) à bords irréguliers ou à croissance grouillante. Certains Clostridies forment de petites colonies convexes non hémolytiques au bord lisse. D'autres Clostridies produisent plusieurs types de colonies d'aspect différent, de sorte que la culture semble mixte. Quelques *Clostridium spp.* ont des caractéristiques de colonie distinctes. *Clostridium perfringens* produit habituellement une double zone de bêta-hémolyse. La zone interne montre une hémolyse complète, alors que la zone externe peut présenter une hémolyse partielle. Obligatoirement anaérobie, bien que certaines souches (par exemple *C.perfringens*) puissent respirer le nitrate [117].

- Pathogénicité :

Clostridium spp. est d'importance médicale, appartient à la flore vaginale issue de la flore digestive à risque infectieux néonatale [7], ils sont moins fréquents dans le cadre des IMF [25].

Leur pathogénicité paraît relativement faible, bien que des cas de mort in utero, de septicémie et de méningite précoce aient été rapportés [22]. Des cas d'infection à *C. perfringens* pelvien mortels ont suivi des événements tels que des fausses couches, mortinatalité, avortement et procédures cervicales [118]. *Clostridium spp* et les toxines associées sont souvent présentes en abondance dans les selles des NNés atteints d'ECUN et ont été associées à des conséquences plus graves et une progression plus rapide de la maladie, bien qu'ils fassent partie du microbiome commensal des NNés prématurés [119].

Selon une étude, l'incidence de l'infection à *Clostridium* était généralement plus élevée chez les NNés avec un âge gestationnel <29 SA. En outre, l'incidence de la colonisation était plus élevée chez les personnes nées dans l'une des trois USIN participant à l'étude. Celle-ci rapporte une incidence moyenne de colonisation élevée durant l'hospitalisation, puisque environ 80% des prématurés ont été colonisés [120].

De nombreuses espèces étant responsables de plusieurs maladies chez les prématurés. Les infections à *Clostridium* sont soit exogènes, telles que les maladies d'origine alimentaire (*C. perfringens* ou *C. botulinum*), des infections de plaies (*C. perfringens*), infections contractées à l'hôpital (diarrhée associée à un ATB pour *C. difficile* ou colite pseudo-membraneuse), ou provenant du microbiote endogène de l'hôte. Ces dernières infections à *Clostridium*, souvent en association avec diverses espèces bactériennes, ont tendance à être plus graves que des infections comparables sans clostridies [120]

➤ **Espèces responsables de l'ECUN :**

Les Clostridies sont supposés être impliqués dans l'ECUN chez les prématurés, avec une morbidité et une mortalité élevées. Cependant, les données récentes ne confirment pas l'association de Clostridies et ECUN. Néanmoins, *C. perfringens*, *C. butyricum* ou

C. paraputrificum ont été isolés du sang, des matières fécales et des liquides péritonéaux de prématuré souffrant d'ECUN. La colonisation intestinale précoce par *C. perfringens* a été associée à l'ECUN et à *Clostridium* néonatale lors d'une éclosion d'ECUN. De plus, il a été démontré que les trois espèces précédemment citées étaient responsables de lésions ressemblant à des ECUN caecales par le biais de produits de fermentation bactériennes dans un modèle final d'ECUN. Smith et al. ont rapporté une corrélation entre la présence de *C. butyricum* et *C. paraputrificum* et pneumatose intestinale dans les échantillons de tissus des Prématurés avec ECUN. Dans l'ensemble, ces rapports suggèrent que les clostridies pourraient être soit des agents pathogènes primaires ou envahisseurs secondaires dans l'ECUN. Cependant, malgré les similitudes entre l'infection ECUN et l'infection à *Clostridium*, l'isolement de Clostridies est rarement effectué systématiquement chez le prématuré. Si le microbiote intestinal de ce dernier a été étudié, les données sur la colonisation de l'intestin par *Clostridium* chez le prématuré sont rares [120].

➤ **Espèce responsable du tétanos :**

C. tetani est responsables du tétanos néonatal, La porte d'entrée est le plus fréquemment ombilicale (contamination immédiate due a la section du cordon ombilical par un instrument souillé ou lors de soins rituels de l'ombilic). La forme végétative du bacille agit à distance en produisant des exotoxines: tétanolysine et tétanospasmine. Cette dernière a une action

synaptique inhibitrice susceptible de conduire à des contractions musculaires incontrôlées. L'incubation moyenne de la maladie est de cinq à sept jours. Une hyperexcitabilité, des difficultés de succion ou d'alimentation, un rejet de la tétée en arrière sont les signes d'alarme. En 24 à 48 heures se constitue le tableau de tétanos généralisé avec trismus et contractures permanentes des membres compliquées de spasmes toniques et risque de paralysie des muscles respiratoires. Des convulsions, une déshydratation ou une dénutrition liée aux difficultés d'alimentation peuvent survenir. Le pronostic reste d'autant plus sévère que l'incubation est plus courte [10].

➤ **Espèces responsables de colites et/ou de diarrhées :**

Les données concernant la colonisation par *C. difficile* chez les prématurés sont rares bien qu'elles présentent de multiples facteurs de risque pour les fréquences et les niveaux élevés de colonisation par *C. difficile*. En outre, il a été démontré que *C. difficile* était l'une des trois espèces de Clostridies les plus fréquemment isolées à partir d'échantillons fécaux de prématurés [121].

La période d'incubation pour le *C. difficile* chez le prématuré varie de 3 à 10 jours.

La diarrhée est le symptôme le plus courant de l'infection par *C. difficile*, et se définit comme un changement d'habitudes intestinales avec au moins trois selles molles ou liquides par jour pendant au moins deux jours consécutifs ou plus de huit selles molles ou liquides en moins de 48 heures; Chez les enfants, la plupart des cas manifestent une diarrhée légère à modérée durant deux à neuf jours. Dans les cas sévères, une colite pseudomembraneuse peut avoir lieu. Quant aux formes les plus compliquées, on peut assister à une perforation, un iléus sévère avec mégacôlon toxique voire une septicémie [122].

4.3.3. Cocci à Gram positif :

4.3.3.1. *Peptostreptococcus*:

- Morphologie :

Il s'agit de bactéries CGP, sphériques, parfois ovoïdes; leur arrangement est variable: par paires, tétrades, touffes ou chaînes, ils ont une taille allant de 0,5 micromètre à 1,2 micromètre, immobiles, acapsulés et asporulés [123].

- Aspects culturels :

Ce sont des bactéries anaérobies, chimio-organotrophiques avec un métabolisme de type fermentatif. L'acide est produit à partir de glucose et d'autres glucides. Nécessitent un média riche en nutrition. Les colonies varient de surélevée, terne, lisse, non hémolytique à convexe et terne. Les colonies présentent souvent un pigment légèrement jaune [123].

- Pathogénicité :

C'est la deuxième bactérie anaérobie la plus répandue isolée des échantillons cliniques. Bien que ces organismes causent rarement des infections par eux-mêmes, ils se sont avérés renforcer la virulence d'autres bactéries aérobies et anaérobies lors d'infections mixtes. Les organismes les plus couramment isolés avec *Pepetostreptococcus* étaient *Bacteroides* spp, *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *E. coli* et *S. aureus*.

La prématurité est l'une des conditions prédisposant à l'infection par *Pepetostreptococcus*, chez l'enfant les *Pepetostreptococcus* ont été isolés à partir d'abcès, d'oreilles, de liquide péritonéal, d'infections pulmonaires, d'os et de sinus [124].

Les isolats cliniques les plus courants sont *P. magnus*, *P. anaerobius*, et *P. asaccharolyticus* [123]. Selon la description de Socransky, l'espèce *P. micros* fait partie des espèces bactériennes parodontales associées à la naissance prématurée. En effet le faible poids à la naissance est expliqué par l'hypothèse suggérant que les microorganismes eux-mêmes ou leurs facteurs de virulence y compris les antigènes lipopolysaccharidiques passent de la cavité buccale et sont introduits dans la cavité utérine pendant la grossesse par une bactériémie et activent la libération de TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 et PGE2 dans le placenta et leurs effets anti-inflammatoires sont le facteur déclencheur de la prématurité [125].

4.3.4. Coccobacilles à Gram positif :

4.3.4.1. *Listeria monocytogenes* :

- Morphologie :

L. monocytogenes sont des tiges ou coccobacilles à Gram positif (parfois à Gram négatif, en particulier dans des cultures plus anciennes), ils ont une taille de 0.4-0.5/ 1-3 μm , aux extrémités arrondies. Des formes coccoïdes sont parfois observées. Ils se produisent

généralement seuls ou en chaînes courtes, en paires en forme de V ou de Y ou en parallèle. Dans des cultures plus anciennes ou rugueuses et dans les milieux contenant de fortes concentrations de NaCl, des filaments d'une longueur maximale de 96 µm peuvent se développer. Ils sont non poreux, non encapsulé et mobile par 2 à 6 flagelles péritriches lorsqu'il est cultivé à moins de 30°C mais à plus de 20°C [126] alors que la bactérie est immobile à 37 °C, elle a un tropisme intracellulaire [22]. La motilité peut également être démontrée dans de la gélose semi-solide dans des tubes en " U ". La turbidité maximale dans la gélose liquide et semi-solide est de 2 à 3 mm sous la surface, en forme de parapluie [126].

- Aspects cultureux:

L. monocytogenes est une bactérie anaérobie facultatif, avec un métabolisme chimio-organotrophe, Sur des milieux solides contenant du sang pendant une nuit, les colonies sont translucides, légèrement surélevées, non pigmentées, d'un diamètre de 1 à 2 mm avec un aspect cristallin « En verre dépoilé », au centre ont une consistance aqueuse et facilement émulsifiable. Les formes rugueuses ont des colonies plus grandes et plus plates avec un bord dentelé et sont en ombelle avec cratère central friable et difficile à émulsifier, elles forment des zones de bêta-hémolyse. Toutes les cultures ont un caractère doux, odeur de babeurre. La croissance dans le bouillon est médiocre, mais elle est améliorée par l'ajout de 0,5 à 10% de glucose [126].

- Pathogénicité et transmission :

Bien que ce genre bactérien est très souvent cité dans la littérature occidentale, est très rarement retrouvé en Afrique [127].

Selon une étude Marocaine, deux cas de septicémie à *listéria* (spp et *monocytogenes*) ont été isolées, ce qui confirme la rareté de cette bactérie au Maroc [128].

L'infection à *L. monocytogenes* se fait à partir des produits alimentaires contaminés : lait, crème, fromage, viande. Toutefois, elle peut être transmise par la poussière ou être interhumaine, car *Listeria* est retrouvée dans la flore fécale et les voies génitales. Des contaminations postnatales par le personnel hospitalier à partir d'une mère infectée, par le matériel contaminé en salle de travail, ou par le lait maternel sont également possibles. L'infection maternelle succède à une contamination pharyngée ou digestive qui entraîne une

infection placentaire, puis fœtale ; une contamination par voie ascendante du fœtus semble possible [6]. Les manifestations fœtales sont très précoces : souffrance fœtale, détresse respiratoire, hépatosplénomégalie, éruption maculo-papuleuse évocatrice. L'examen du placenta montre une infiltration de petits nodules blancs correspondant à de micro abcès disséminés. Il a été décrit une forme tardive qui réalise, comme le SGB, une méningite purulente vers la 3^{ème} - 4^{ème} semaine de vie et dont le mode de contamination, per ou post natal n'est pas élucidé [22].

4.4. Bactéries intracellulaires strictes :

4.4.1. Cocci à Gram négatif :

4.4.1.1. *Chlamydia trachomatis* :

- Pathogénicité :

C'est une bactérie sexuellement transmissible, est identifiée dans le vagin des femmes enceintes, elle peut rester soit asymptomatique soit donner des manifestations cliniques (urétrite, lésions du col, leucorrhées). La transmission est habituellement perinatale ce qui est responsable de l'inoculation oculaire par les sécrétions vaginales. Une conjonctivite à inclusions est la manifestation clinique initiale et une pneumopathie fait souvent suite. Une hyperleucocytose à polynucléaires avec hyperéosinophilie (supérieure à 300/mm³) n'est ni sensible ni spécifique et peut s'associer à une hypergammaglobulinémie [6].

- Morphologie :

C. trachomatis est une bactérie arrondie [129], à Gram négatif, immobile, intracellulaire obligatoire. Sa forme dormante est appelée corps élémentaire [130], il mesure 0,3 µm de diamètre, une fois dans la cellule hôte, il va subir une transformation en un corps intermédiaire puis en corps réticulé mesurant 0,6 à 1 µm [131].

- Aspects culturels :

Chlamydia étant incapable de se multiplier sur milieu de culture synthétique, se développent aussi bien sur des membranes vitellines de l'œuf de l'embryon que sur culture cellulaire [132].

4.5. Bactéries micro-aérobies:

4.5.1. Bactéries prenant mal le Gram :

4.5.1.1. *Treponema pallidum* :

- Morphologie :

C'est une bactérie de la famille des Spirochètes, d'une longueur de 20 à 30 microns, spiralée, serrée et régulière, très fin : observation au microscope à fond noir ou par coloration argentique, « prenant mal » le Gram (d'où le nom de *T. pallidum* ou "pâle"), paroi de type Gram négatif, mobile par un ensemble de flagelles internes situés entre la cellule bactérienne et une enveloppe s'apparentant à la paroi des Gram négatifs, adaptée aux milieux visqueux par ondulation et mouvements spiralés très caractéristiques. Elle possède différents types d'antigènes (cardiolipide, Antigène lipoprotéique d'enveloppe spécifique) [133].

- Aspects culturels:

C'est une bactérie micro-aérobie, non cultivable, mais se multiplie dans le testicule de lapin (culture in vivo) [134].

- Pathogénicité :

T. pallidum est la cause de la syphilis maternelle, cette pathologie responsable d'avortements ou de mort-nés, de prématurés ou de NNés de BPN. La syphilis non traitée au début de la grossesse entraîne l'avortement et la syphilis congénitale. La contamination peut être la conséquence d'une atteinte transplacentaire hématogène ou par le LA, ou d'une contamination par les sécrétions cervicovaginales infectées. Les signes cliniques de la syphilis congénitale sont : Rhinite érosive, pemphigus bulleux palmoplantaire, éruption cutanée persistante (siège), adénopathies, hépatomégalie, ictère, pneumopathie, syndrome néphrotique, atteinte osseuse (périostite, ostéochondrite). Ces signes peuvent être d'apparition tardive et dont 60 % sont symptomatiques : atteintes méningées, ostéoarticulaires, cutanées, auditives [6].

5. Distribution géographique :

5.1.A l'échelle internationale [10]:

L'incidence des infections néonatales bactériennes primitives varie de 0,4 à 1% des naissances. Elle est plus élevée chez le prématuré, atteignant 2,2 à 6 %, ainsi que chez les NNés de faible poids de naissance. Cette incidence est variable en fonction des pays et de la prise en compte ou non de l'infection probable, non confirmée par un prélèvement bactériologique. D'après l'OMS, 5 millions d'enfants décèdent chaque année d'infection néonatale, 98 % de ces décès surviennent dans les PEVD. L'incidence des IMF est estimée de 0,6 à 1/mille naissances, ces infections sont responsables de 12% de la mortalité périnatale, de 9% de la mortalité néonatale précoce et de 12% de la mortalité néonatale tardive.

L'incidence des INN dans les pays industriels est surtout élevée en surveillance continue et en réanimation néonatale ; elle est inversement corrélée à l'âge gestationnel et au poids de naissance. La densité d'incidence (DI), qui rapporte le nombre d'infections au nombre de jours d'exposition au CVC ou ventilation artificielle, est très variable d'un centre à l'autre ; elle est inversement corrélée à l'âge gestationnel et au poids de naissance. Ainsi, la DI des septicémies associées à un CVC est de 11,2 pour 1000 j-CVC, intervalle de confiance (IC) 95 % [10,0–12,5]. Elle est de 20,8 pour 1000 chez les prématurés dont le poids de naissance est inférieur à 750 g et de 5,8 pour 1000 chez les NNés dont le poids de naissance est supérieur à 2500 g. Les septicémies associées aux CVO ont également une DI élevée, 2,9 pour 1000 j-CVO, IC 95 % [1,9–3,8].

Dans les PEVD, les INN ont atteint 52 % à 68,5 % dans certains pays.

5.2.Au Maroc :

5.2.1. Infection néonatale bactérienne précoce [128]:

L'INBP représente la 3^{ème} cause de mortalité après l'asphyxie périnatale et la prématurité selon l'enquête nationale sur la population et la santé de la famille (ENPSF 2004) réalisée par le ministère de la santé.

L'épidémiologie bactérienne varie selon les périodes, les pays et même les régions, ce qui empêche d'extrapoler les propositions thérapeutiques faites à partir de l'expérience d'un centre hospitalier, tant pour les protocoles curatifs que préventifs.

Une étude rétrospective sur une période de 13 ans allant du 1^{er} janvier **1999** jusqu'au 31 Décembre **2011**, menée à l'hôpital d'Enfants Abderrahim Harouchi (centre hospitalier universitaire Ibn Rochd de Casablanca, Maroc), avait pour objectif d'identifier les germes les plus fréquemment en cause dans l'infection néonatale précoce dans son contexte, ainsi que leur sensibilité aux ATB habituellement prescrits. Dans cette étude le pourcentage des prématurés, était de 23%. Sur le plan bactériologique, aucune notion de portage vaginal à SGB n'a été enregistrée. En effet, le dépistage de portage vaginal de SGB n'est pas de pratique systématique par certaines équipes d'obstétrique au Maroc et mérite d'être discuté au moins dans les situations à risque comme une MAP, un antécédent d'infection maternofoetale à SGB. Les BGN ont représenté 62% des germes retrouvés chez les prématurés avec prédominance de *E. coli* isolée chez 38% des patients. Les CGP ont été dominés par le SGB identifié chez 34% des cas versus 28% chez les prématurés. Ces données sont concordantes avec les données de la littérature. Chez l'ensemble des NNés (à terme et prématurés) objets de l'étude, De nombreux germes sont susceptibles de donner plus rarement une infection comme les autres streptocoques et les entérocoques (8%), *listéria* (2%), *S. aureus*, *Haemophilus*, *S. pneumoniae* et des germes plus inhabituels tels que *K. pneumoniae*, *A. baumannii*...

Les BGN ont représenté 50,4% des germes isolés avec une nette prédominance de *E. Coli* suivi par l'infection à *K. pneumoniae* Alors que les Cocci à Gram positif ont représenté 46,7% des germes isolés, avec une grande prédominance du SGB. L'évaluation de l'épidémiologie de l'INBP du service est concordante avec la littérature, dominée par les infections à SGB et *E. Coli* qui ont représenté respectivement 33% et 25,2% des cas d'IMF certaines.

Seules trois souches de bacilles à Gram positif ont été enregistrées dans cette série, deux cas de septicémie *listéria* (*sp* et *monocytogenes*) ont été isolées, ce qui confirme la rareté de ce germe au Maghreb. Cinq infections à pneumocoque, 3 méningites isolées et 2 cas de septicémie confirmant aussi la rareté de ce germe à la période néonatale précoce. Une

vingtaine d'observations d'infection à *pneumocoque* ont été publiées entre **1977** et **2010**. Les souches de *S. pneumoniae* isolées, avaient une résistance à l'ampicilline chez deux malades soit 40% des cas, une sensibilité de 60% aux C3G et à la vancomycine.

Dans Cette série, il a été noté qu'il y avait 11 cas (10,4%) de méningite néonatale isolée sans isolement du germe au niveau du sang, dominé par les cocci à Gram positif (6,5%). Et les germes en cause étaient le SGB (3,7%) et le pneumocoque (2,8%).

5.2.2. Infections nosocomiales néonatales [135]:

Une étude prospective portant sur une cohorte de NNés (prématurés et à terme) âgés de 0 à 28 jours hospitalisés et séjournant plus de 48 heures au service de néonatalogie et de réanimation néonatale, du centre hospitalier universitaire Ibn Rochd de Casablanca (Maroc), sur une période de 12 mois allant du 1er décembre **2010** au 30 novembre **2011**, suggère que les INN ont atteint une incidence de 7,5 % et la DI pour 1000 jours-patients a été de 7,1 pour 1000 jours d'hospitalisation. La bactériémie représentait 31,4 % des infections avec un taux d'incidence de 2,4 %. Les pneumopathies nosocomiales représentent 40 % des épisodes infectieux avec une incidence de 3,1 % et une DI de 2,8 pour 1000 jours de ventilation mécanique. La présence d'un cathéter intravasculaire central majore le risque de septicémie avec un OR de 3,81 à 7. L'infection sur cathéter dans cette série a été objectivée chez cinq malades avec des signes cliniques de sepsis et le taux d'incidence a été de 1. Ce taux est expliqué par le faible recours aux cathéters veineux ombilicaux dans cette structure. Le sondage urinaire constitue le facteur de risque principal des infections urinaires nosocomiales. Dans cette série, le taux d'incidence de l'infection urinaire a été de 1 %, cela s'explique par le très faible nombre de patients ayant bénéficié d'un sondage vésical, attitude faisant partie de notre stratégie de prévention des INN.

Les BGN étaient isolées dans 51,4 % des cas. Ils étaient dominés par *K. pneumoniae* (37 %), sécrétrice de bêtalactamases à spectre élargi. Les CGP, isolés chez quatre malades, soit 11,6 % des cas, étaient dominés par *Enterococcus spp.* isolé chez un malade opéré pour duplication digestive

et Streptocoques du groupe D identifié à l'hémoculture chez un NNé prématuré compliqué d'ECUN.

III. Physiopathologie :

1. Physiopathologie des infections maternofoetales :

Les mécanismes par lesquels une infection bactérienne intra-utérine accélère le travail prématuré sont clairs (Fig. 6). Le fait de placer soit des organismes vivants, soit des endotoxines bactériennes dans l'utérus de l'animal dans des conditions expérimentales accélère le travail prématuré de la même manière que chez l'homme qui possède des organismes acquis naturellement. Dans les deux cas, l'infection intra-utérine induit une réponse immunitaire qui inclut une production croissante de diverses cytokines, prostaglandines, et les métalloprotéinases. Ces produits chimiques sont capables de provoquer des contractions, un ramollissement du col utérin et une rupture de la membrane, qui aboutissent finalement à une naissance prématurée spontanée [136].

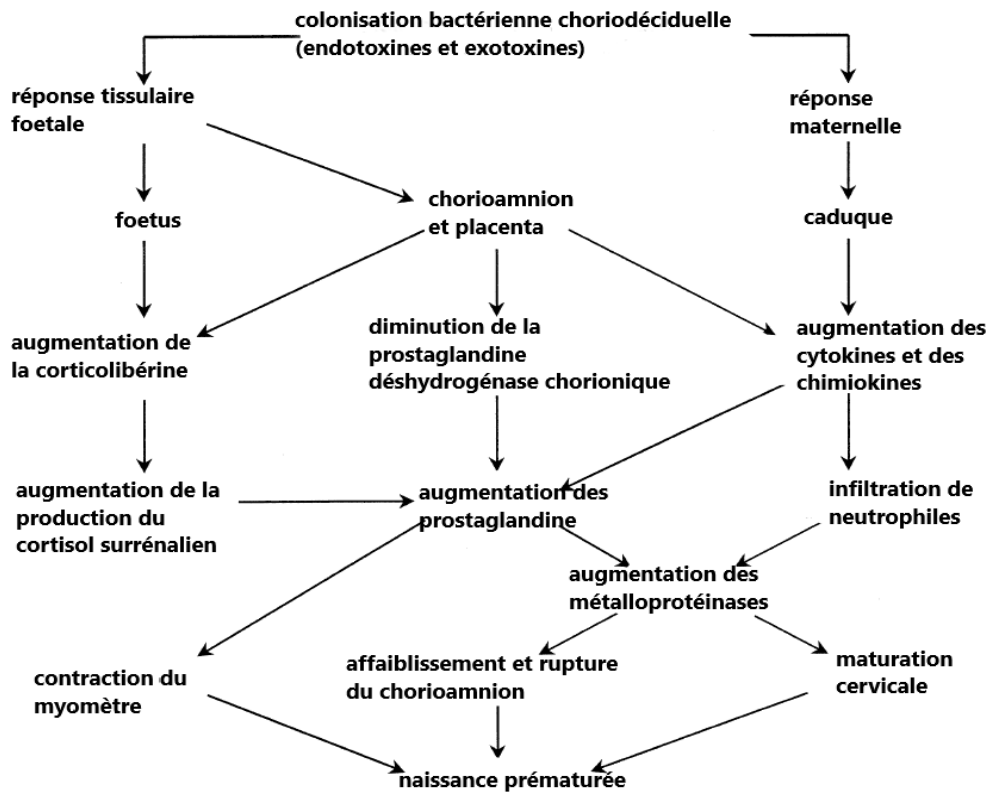


Figure 6: Voies de la colonisation bactérienne choriociduaire menant à l'accouchement prématuré [136].

L'infection et l'inflammation sont des mécanismes putatifs impliqués dans le travail prématuré. Ils ont été parmi les mécanismes utilisés pour illustrer le corpus croissant de preuves selon lesquelles, il existe différentes mécanismes conduisant aux voies communes du déclenchement du travail. Ces mécanismes suggèrent fortement que les prostaglandines et les cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle central dans le processus d'initiation.

Ainsi, l'augmentation des niveaux de cytokines fœtales tels que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) peut augmenter l'expression de l'interleukine-6 (IL-6) amniochorionique et déciduale, entraînant la production de prostanoides. Alternativement, les leucocytes polymorphonucléaires et de nombreux organismes Gram négatifs produisent l'enzyme phospholipase A2, qui hydrolyse l'acide arachidonique estérifié, étape limitante de la synthèse des prostanoides. Ces derniers augmentent la concentration de récepteurs de l'ocytocine, et donc une accélération du travail [137].

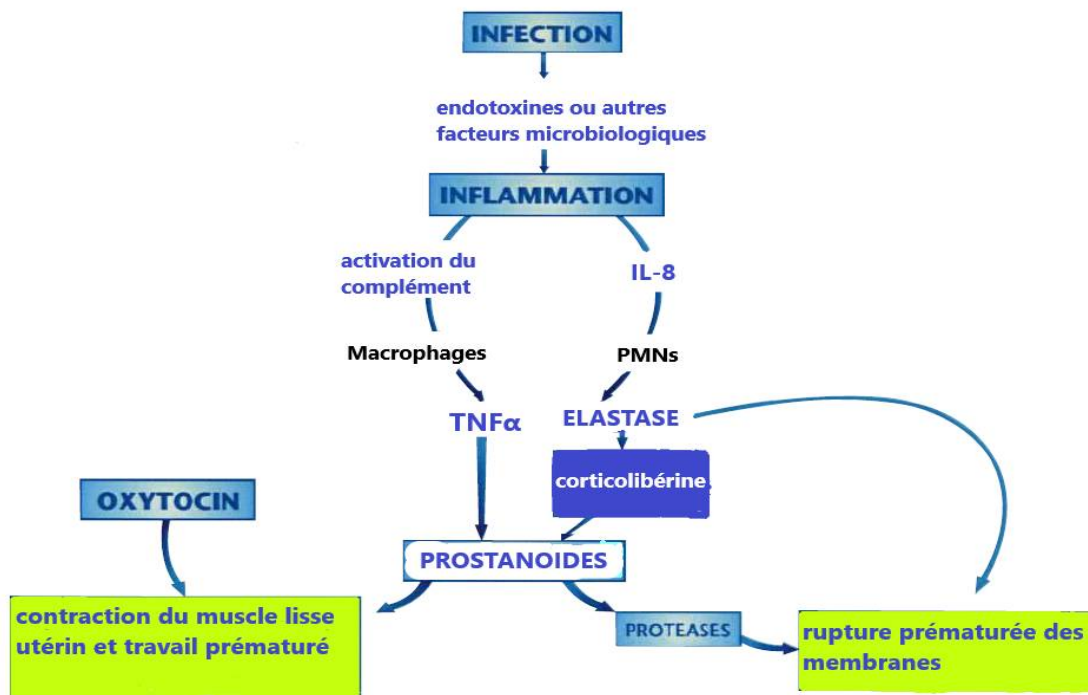


Figure 7: Schéma simplifié de quelques mécanismes putatifs impliqués dans le travail prématuré et la Rupture prématurée des membranes [137].

2. Physiopathologie des infections nosocomiales néonatales:

Deux modes de contamination des prothèses (sonde trachéale ou urinaire, drain et surtout CVO et CVC) sont possibles, exogène et endogène.

- **Contamination exogène** : est le fait d'une contamination puis d'une colonisation de la prothèse (préparation ou mise en place d'une alimentation parentérale, injection de médicaments « en Y »). Ce type de contamination peut se faire par Le lait qui peut être directement contaminé lors de la fabrication, ou par l'intermédiaire des pompes électriques lors du recueil du lait maternel ou du gavage: une concentration de bactéries à Gram négatif supérieure à 10^6 /ml entraîne un risque élevé de sepsis chez le prématuré [138].

- **Contamination endogène** : est en règle à point de départ digestif et secondaire à une translocation, favorisée par une antibiothérapie orale ou parentérale et/ou à une stase intestinale [6] et de retard de l'alimentation, Une concentration élevée d'une espèce bactérienne supérieure à 10^8 - 10^9 germes/g de selles peut se compliquer d'une septicémie [138]; plus rarement la translocation est à point de départ cutané en particulier chez l'extrême prématuré [6], par rupture des barrières épithéliales fragilisée par l'ischémie mésentérique et une immaturité des défenses immunitaires locales (IgAs) et générales [138]. Chez le grand prématuré, la colonisation à staphylocoque coagulase négative (SCoN) reste prédominante, voire exclusive pendant plus d'une semaine. Un mécanisme en deux temps est possible, en particulier avec les SCoN : une translocation digestive initiale induit une bactériémie pauci-asymptomatique qui colonise le CVC ; secondairement une multiplication du germe sur la paroi interne du cathéter est responsable d'une bactériémie symptomatique. La comparaison des concentrations de germes prélevés au travers du CVC et dans l'hémoculture périphérique permet théoriquement de préciser l'origine de la contamination ; cette recherche est rarement possible avec les cathéters en silastic utilisés en néonatalogie [6].

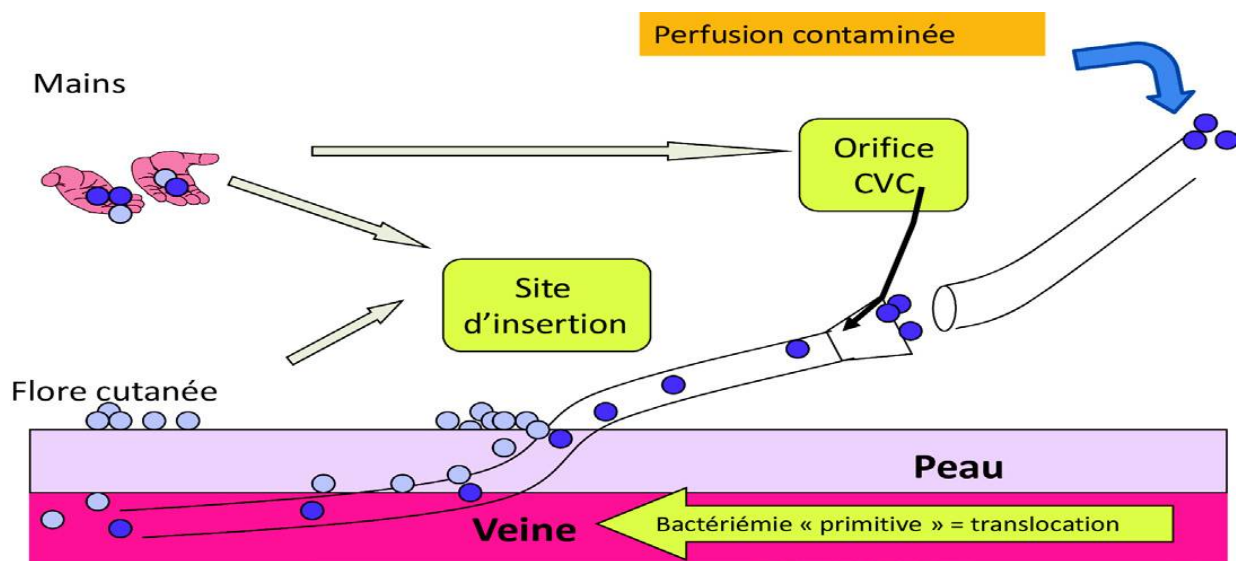


Figure 8: Mécanismes de colonisation des cathéters veineux centraux [10].

IV. Étude clinique [10]:

1. Signes cliniques des Infections maternofoetales :

Quel que soit l'agent microbien en cause, il n'existe pas de signe clinique spécifique d'IMF. Les données anamnestiques maternelles sont inconstantes et, même lorsqu'elles traduisent une infection maternelle locale ou systémique, celle-ci ne se complique pas obligatoirement d'infection néonatale. Les signes évocateurs de chorioamniotite sont : fièvre (38,5–39°C), sensibilité/douleurs utérines, LA teinté et tachycardie fœtale. Une rupture prolongée de la poche des eaux accroît le risque d'IMF avec un odds ratio (OR) = 5,9–7,2 pour une durée supérieure à 18 h et un OR = 26,2 si elle est supérieure à 20 h. Les signes cliniques d'infection chez le NNé sont reconnus dans les 24 à 48 premières heures de vie, mais ils sont, en réalité, souvent présents dès la naissance. Les plus fréquents sont une détresse respiratoire avec signes de lutte, un météorisme abdominal et des anomalies de la circulation périphérique, avec allongement du temps de recoloration cutanée, ou centrale avec hypotension et tachycardie, souvent associés à un teint gris. L'ictère précoce, avant H24, est rare. Le purpura est en règle associé à une thrombopénie compliquant l'infection.

L'hépatomégalie est inconstante de même que la splénomégalie, plus fréquente dans les infections virales que dans les infections bactériennes. À ces signes classiques, deux autres marqueurs ont été récemment ajoutés : un profil anormal du rythme cardiaque – avec une perte de variabilité et des décélérations transitoires; une saturation transcutanée en oxygène (SaO₂) inférieure à 95 % avant 12 h de vie et sans amélioration 2 h plus tard. La SaO₂ permet de détecter les cardiopathies congénitales cyanogènes ; elle est pathologique dans 0,8 % des cas mais 41 % d'entre eux révèlent une infection avec ou sans localisation pulmonaire.

Ces anomalies ne sont pas spécifiques car elles peuvent s'observer au cours des souffrances neurologiques, de certains troubles congénitaux du métabolisme, en particulier ceux associés à une acidose. La fièvre est rare mais est un signe d'alerte, en particulier lorsqu'elle est supérieure à la fièvre maternelle éventuelle.

Remarque : La difficulté diagnostique de l'IMF est accrue chez le prématuré en raison de la fréquence des pathologies non infectieuses en particulier respiratoires [10].

Tableau VI: Signes cliniques évocateurs d'infections chez le nouveau-né [10]

Signes cliniques	Sensibilité
- Détresse respiratoire	33 - 43 %
- Apnées/bradycardies	19 - 36 %
- Hypotension artérielle	22 %* versus 23 %**
- Augmentation du temps de recoloration cutanée	22 %* versus 44 %**
- Fièvre	12 %* versus 1 %**
- Hypo-/hyperthermie	3,4 - 51 %
- Purpura	26 %
- Augmentation du foie/ de la rate	33 %
- Météorisme abdominal	17 %
- Refus du biberon/ vomissements	25 - 28 %
- Hypotonie/ hyporéactivité	25 - 48 %
- Irritabilité	16 %
- Cyanose	24 %
- Ictère	35 %

*Nouveau né à terme ** Prématuré

Tableau VII: Signes cliniques évocateurs d'infections maternofoetales [10].

Signes cliniques
- Prématurité inexpliquée
- Détresse vitale (hémodynamique, respiratoire) avec ou sans assistance respiratoire
- Hépatomégalie, splénomégalie
- Ictère avant H24
- Météorisme abdominal
- Troubles neurologiques (hyporéactivité, mouvements anormaux, convulsions)
- Purpura
- Anomalies thermiques (fièvre > 37,5 - 38°C ; hypothermie < 36°C)
- Troubles digestifs (refus d'alimentation, vomissements)
- Signes focaux d'infections (peau, articulations)

1.1.Détresses respiratoires d'origine infectieuse :

Elles traduisent habituellement une atteinte parenchymateuse pulmonaire et plus rarement une atteinte des voies aériennes supérieures. L'expression clinique des pneumopathies congénitales est une polypnée associée à des signes de lutte (score de Silverman). Elles se compliquent d'hypoxémie dont l'importance, évaluée par la SaO₂, est variable : inférieure à 90–92 %, elle implique une supplémentation nasale en oxygène. Les signes radiologiques les plus évocateurs d'infection sont des opacités micro- et macronodulaires réparties irrégulièrement dans les deux champs pulmonaires ; les images de foyer sont rares. Toutefois, ces infections pulmonaires peuvent avoir une traduction radiologique trompeuse, évoquant un retard de résorption, une inhalation de LA, voire une maladie des membranes hyalines.

L'atteinte parenchymateuse peut s'associer à une atteinte pleurale, sous forme de ligne bordante ou d'épanchement plus important réalisant, au maximum, un aspect de poumon(s) opaque(s). Les abcès pulmonaires sont exceptionnels dans les premiers jours de vie. Les laryngites néonatales sont rares, d'origine virale (herpès) ou bactérienne (*Haemophilus*, pneumocoque). Elles se traduisent par une détresse respiratoire associée à un tirage sus-sternal et une modification des cris.

1.2.Hypoxémie réfractaire :

Conséquence d'une hypertension artérielle pulmonaire, l'infection, en particulier à

SGB, en est la cause la plus fréquente. Elle est associée, ou non, à des anomalies pulmonaires parenchymateuses sur la radiographie. L'hypoxémie est résistante à l'oxygénothérapie. Le diagnostic repose sur l'échocardiographie qui confirme le niveau élevé de résistances pulmonaires. L'évolution est péjorative en l'absence de traitement spécifique – monoxyde d'azote, hyperventilation, associée à l'antibiothérapie.

1.3.Choc septique :

Le choc infectieux est moins fréquent que la tachycardie avec ou sans hypotension ; il est secondaire à une incompetence myocardique que met en évidence l'échocardiographie ; les résistances vasculaires sont souvent normales, voire élevées, au début du choc, puis rapidement effondrées. Les troubles tensionnels s'associent à un allongement du temps de recoloration cutané, une polypnée, une oligurie et une hyporéactivité. Le choc s'observe avec tous les germes, cocci à Gram positif et entérobactéries. Son évolution, malgré un traitement anti-infectieux précoce, est souvent rapidement fatale, ce qui, dans ce cas, fait évoquer une souche bactérienne hypervirulente et/ou des troubles de l'immunité plus souvent innée qu'acquise.

1.4.Détresse neurologique

Les signes neurologiques sont très inconstants dans les premières heures d'une IMF.

Ce sont des troubles de la réactivité, des mouvements anormaux, des convulsions, des anomalies du tonus, un mauvais contact, des réflexes archaïques dissociés.

Ces signes, dans un contexte clinico-biologique de sepsis, font évoquer une méningite et implique de réaliser une ponction lombaire (PL) ; toutefois, 30 % des méningites bactériennes néonatales ne présentent pas de signe neurologique. Le diagnostic précoce de méningite, outre son impact thérapeutique et son intérêt pronostique, permet d'établir un protocole ciblé de surveillance basé sur l'évolution clinique dépistant des mouvements anormaux, des troubles de conscience, une instabilité hémodynamiques, des signes d'inconfort et de douleur. Les complications, en particulier les convulsions, sont en effet fréquentes et la mortalité reste élevée.

Les difficultés du diagnostic précoce des IMF ont fait proposer des scores diagnostiques, associant des paramètres cliniques et biologiques, dont la spécificité est meilleure que celle d'un seul paramètre. C'est la combinaison de ces paramètres et surtout leur évolution au cours des 24 à 48 premières heures de vie qui – associées aux résultats bactériologiques – permettent de confirmer ou d'infirmier la suspicion diagnostique initiale, et donc de débiter puis de poursuivre ou d'arrêter l'antibiothérapie.

Chez les NNés proches du terme et à terme et initialement asymptomatiques, une grille de surveillance, dans les premières heures de vie (à la naissance puis H1, H2, H4, H6, H8, H10 et H12), à l'aide d'indicateurs simples codés de 0 à 3 – température, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, existence ou non d'une détresse respiratoire, niveau de conscience/réactivité, glycémie évaluer à la bandelette – permet d'objectiver rapidement une détérioration et donc un risque infectieux.

2. Signes cliniques des infections tardives primitives :

Les signes les plus fréquents en faveur d'une infection bactérienne sont la fièvre, plus fréquente que l'hypothermie, quel qu'en soit le degré, et les troubles du comportement : refus ou mauvaise prise des biberons, enfant décrit comme fatigué, endormi, dont le comportement a changé. Un ictère qui, au lieu de disparaître, s'est aggravé. Ces signes sont habituellement reconnus par les parents qu'il ne faut pas faussement rassurer car ils peuvent révéler une infection bactérienne, systémique avec ou sans atteinte méningée ou focale, en particulier urinaire, cutanée ou ostéoarticulaire. Ces infections tardives sont le plus souvent virales, respiratoires ou digestives.

La détresse respiratoire est de gravité variable, avec ou sans hypoxémie, et peut s'associer à des apnées centrales. Ces infections tardives, surtout lorsqu'elles surviennent dans un contexte fébrile, impliquent l'envoi de l'enfant aux urgences et la réalisation d'un bilan infectieux incluant une PL, qu'il y ait ou non des signes neurologiques.

3. Signes cliniques des infections nosocomiales

Ce sont des infections tardives qui se révèlent cliniquement par une modification de l'état clinique antérieur. Les signes les plus fréquents sont une modification de la fréquence

cardiaque (brady / tachycardie), une hypotension, un météorisme abdominal, une dégradation de la coloration avec un allongement du temps de recoloration cutané. L'hépatomégalie, la splénomégalie et une aggravation d'un ictère sont rares dans ce contexte. L'hyperglycémie (bandelette), conséquence indirecte de l'acidose, est fréquente. La constatation de ces anomalies impose un bilan clinico-biologique complété par une radiographie pulmonaire et un ASP (Abdomen sans préparation) à la recherche de signes d'entéropathie, voire d'entérocolite.

V. Diagnostic de l'infection bactérienne néonatale :

1. Données anamnestiques [9]:

Les critères anamnestiques de risque d'IMF: Ils ont été classés selon l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) 2002 en deux groupes par ordre décroissant de risque, mais cette classification ne préjuge pas d'une attitude thérapeutique systématique.

Tableau VIII: Critères anamnestiques de risque d'infections maternofoetales [9]:

Grade A	Grade B
<ul style="list-style-type: none"> - Tableau évocateur de chorioamniotite - Jumeau atteint d'une infection maternofoetale - Température maternelle avant ou en début de travail supérieure à 38°C - Prématurité spontanée < à 35 SA - Durée d'ouverture de la poche des eaux dépassant les 18h - Rupture prématurée des membranes avant 37 SA - En dehors d'une antibioprofylaxie maternelle complète: <ul style="list-style-type: none"> • Antécédent d'infection maternofoetale à SGB • Portage vaginal de SGB chez la mère • Bactériurie à SGB chez la mère pendant la grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> - Durée d'ouverture prolongée de la poche des eaux dépassant les 12h mais moins de 18h. - Prématurité spontanée moins de 37 SA mais plus de 35 SA - Anomalies du rythme cardiaque ou asphyxie foetale non expliquée - Liquide amniotique teinté ou méconial

❖ Critères majeurs :

Les critères majeurs (grade A), fortement liés à une infection néonatale et sont peu fréquents.

❖ Critères mineurs :

Les critères mineurs (grade B), peu liés à une infection néonatale, sont relativement plus fréquents. L'existence d'un de ces critères nécessite une surveillance clinique, particulièrement rapprochée pendant les 24 premières heures.

❖ Validité de ces critères :

Selon l'étude prospective de Blond M et coll réalisée à Tours, en **1992**, dans le but d'étudier la validité des critères anamnestiques d'IMF, en dehors du portage vaginal du SGB qui n'était alors pas systématiquement dépisté, Ces critères permettent de reconnaître un risque infectieux lors de l'accouchement ; ils sont considérés globalement comme un test de dépistage. Les résultats globaux indiquent une sensibilité de 79,5 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 97,6 %.

2. Marqueurs biologiques de l'infection :

2.1. Marqueurs biochimiques :

2.1.1. Protéine C réactive (CRP) [10]:

En présence d'une infection, la libération par les macrophages de cytokines pro-inflammatoires, en particulier d'IL6 et du TNF, induit la synthèse hépatique de protéines pro-inflammatoires dont la CRP. Globuline synthétisée par le foie, la CRP ne passe pas la barrière placentaire.

- **Cinétique:** Presque indétectable à la naissance (Moyenne = 0,1 mg/l), sa concentration physiologique augmente pour atteindre un maximum entre H24 et H36. Le 95e percentile est très proche de 10 mg/l, chez le prématuré comme chez le NNé à terme. Son taux ne baisse que très faiblement ensuite, le 95e percentile restant entre 8 et 10 mg/l (Figure 9).

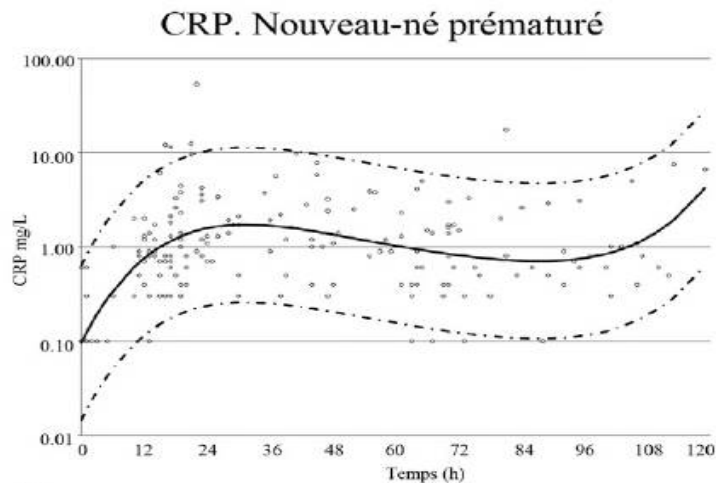


Figure 9: Évolution des concentrations de la protéine C réactive en fonction de l'âge postnatal [10].

En cas d'infection, un délai de six à 12 heures est observé entre le début du processus infectieux et l'augmentation de la CRP, ce qui explique la possibilité de faux négatifs en cas de prélèvement précoce, à la naissance, lorsque l'infection est immédiatement anténatale.

- **Délai de dosage:** Une détermination séquentielle, 12 à 24 heures plus tard, permet de confirmer le syndrome inflammatoire et la suspicion d'infection. Aussi, en l'absence de sepsis symptomatique, le premier dosage chez le NNé asymptomatique mais à risque (prématuré, colonisation maternelle à SGB, difficultés d'adaptation en salle de naissance) est décalé à H12, sous surveillance clinique, avec éventuellement un deuxième dosage entre H24 et H48, ce qui permet de réduire le nombre de déterminations.

- **Inconvénients :** résident dans les faux positifs dues à l'inhalation méconiale, nécrose tissulaire ou instillation de surfactant exogène naturel (qui élève la CRP vers 20-40 mg/l), et les faux négatifs due à un test précoce (+++) et à une infection à staphylocoque ou à *candida albicans* [139].

- **Sensibilité et spécificité :** Il est à noter qu'elles sont mauvaises durant les 12 à 24 premières heures de vie [139]. En cas d'infection bactérienne, la sensibilité est de 73 % et sa spécificité de 97,5 % sur les deux premiers dosages.

- **Valeurs normales chez le NNé :** < à 15mg/l entre H24 et H48, < à 10mg/l à partir de j3 [139]

- **CRP et traitement ATB :** Une VPN, à deux déterminations successives, supérieure ou égale à 90 %, permet de ne pas débiter ou d'arrêter l'antibiothérapie. La CRP se normalise rapidement sous traitement. Toutefois, la durée de l'antibiothérapie est plus le fait de protocoles préétablis que calquée sur la normalisation des paramètres inflammatoires [10].

- **Chez le prématuré :** il a été montré qu'une CRP > 10mg/l est au-delà de la valeur normale chez le prématuré [140].

2.1.2. Procalcitonine :

La sécrétion de la procalcitonine (PCT) est ubiquitaire, pluritissulaire, avec une fonction mixte, prohormonale et pro-inflammatoire l'ayant fait classer en « hormokine ».

- **Cinétique [10]:** Comme la CRP, son taux, à la naissance, est quasi indétectable. Chez le prématuré, il est de 0,07 (0,01–0,56) µg/l. Il augmente dans les 24 à 36 premières de vie avec un pic, chez le prématuré à 6,5 (0,9–48,4) µg/l. La concentration baisse assez rapidement dans les 48 heures suivantes.

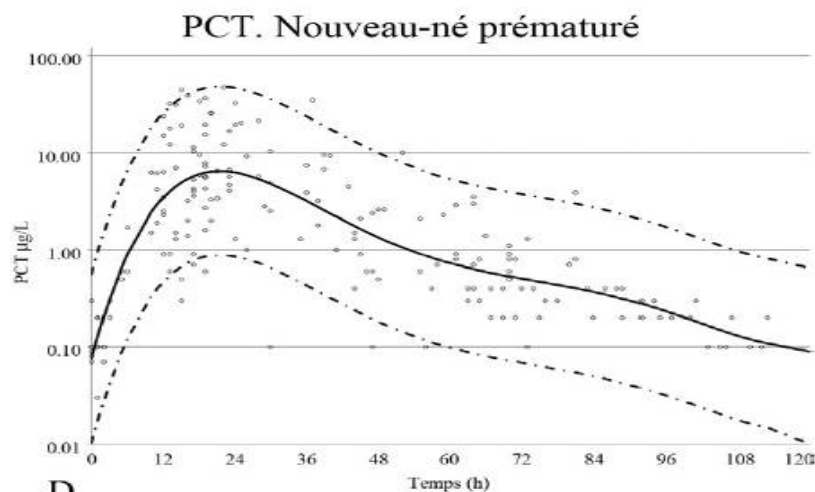


Figure 10: Évolution des concentrations de la procalcitonine en fonction de l'âge postnatal [10].

En cas d'infection Son élévation est plus précoce que celle de la CRP en cas d'infection bactérienne.

- **Délai de dosage** [10]: Avec un premier dosage de la PCT avant H3, pour un seuil pathologique à 0,215 µg/l (et à 3,78 µg/l à H12), la VPN est de 83,8 % ; elle est bien corrélée avec la CRP à H12, ce qui permet de réduire le nombre de NNés a- ou pauci-symptomatiques traités inutilement.

- **Interprétation** [10]: Une concentration supérieure à 5 µg/l dans les 48 premières de vie est évocatrice d'infection bactérienne. Le dosage de la PCT au cordon a été récemment proposé dans le but de dépister les infections a priori bactériennes et qui ont débuté au moins six heures avant la naissance. Une concentration supérieure à 0,6 µg/l est pathologique et en faveur d'une infection bactérienne précoce. Inversement, un taux normal permet d'exclure une infection ayant débuté dans ces délais mais n'élimine pas les infections perinatales, voire immédiatement prénatales, ce que confirme une sensibilité à 87,5%. En cas de signes de sepsis maternelle (chorioamniotite), de NNés symptomatiques ainsi qu'en cas de prématurité inexplicée, un dosage de la PCT en salle de naissance, permet de réduire le nombre et la durée des antibiothérapies non justifiées.

- **Chez le prématuré** [140]: il a été démontré qu'une concentration de PCT > 2,3-2,4 ng / ml est au-delà du seuil normal chez le prématuré.

- **Sensibilité et la spécificité de la PCT** [10]: Elles semblent meilleures que celles de la CRP dans les infections materno-foetales (IMF) certaines à la naissance : sensibilité : 82 % (52–95 %) versus 73 % (43–90 %); spécificité : 95 % (89–98 %) versus 83 % (75–89 %).

- **PCT versus VPN** [10]: Dans les infections secondaires, la PCT est plus discriminante que la CRP pour distinguer les infections bactériennes des infections virales.

2.1.3. Interleukines:

Parmi les interleukines, l'IL-6 est la mieux validée. Son élévation précoce permet un diagnostic précoce de l'infection, notamment sur sang de cordon ou dans les 12 premières heures de vie ; et son utilisation est complémentaire du dosage de la CRP dont l'élévation est plus tardive [141]. Ainsi, actuellement le dosage combiné de la CRP et de l'IL6 apparaît

comme le plus fiable pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'IMF bactérienne [7]. Toutefois, l'IL-6 ne constitue pas un examen de routine. Une valeur élevée d'IL-6 au cordon (>39pg/ml) permet de détecter une infection néonatale avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 81 %. De même, dans une étude évaluant l'association entre le taux d'IL-6 au cordon ombilical et la morbidité néonatale chez les prématurés entre 24 et 32 SA, il a été montré qu'un taux d'IL-6 au cordon supérieur au 90^e percentile (516,6pg/ml) est significativement associé à l'apparition de leucomalacies périventriculaires (OR 15,95 %, IC95 % [2–149]) et d'entérocolites nécrosantes (OR 6,95 %, IC95 % [1,1–33]) [141].

2.1.4. Autres marqueurs biochimiques :

De nombreux marqueurs biochimiques ont été proposés pour le diagnostic des infections précoces et tardives [10].

Tableau IX: Autres marqueurs biochimiques de l'infection bactérienne néonatale [10].

Marqueurs abandonnés :	Marqueurs en cours d'évaluation :
<ul style="list-style-type: none"> - Fibrinogène : Les faiblesses de ce marqueur sont la lenteur de sa cinétique qui ne permet pas de l'utiliser comme marqueur précoce d'infection, la réduction de sa spécificité avec le temps en raison de son augmentation physiologique dans les premiers jours et l'existence de faux négatifs lors d'association à certaines pathologies (hypofibrinogénémie en cas de CIVD) [7]. - Orosomucoïde : son élévation dans les infections est lente et souvent modérée [7]. 	<p>Isolés ou plus souvent combinés à des marqueurs classiques, leur sensibilité et leur spécificité varient entre 60 et 100 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> - amyloïde A - cytokines pro-inflammatoires - interleukines 1b, 6, 8 et 10, TNFα - polynucléaires neutrophiles CD11b et CD64 - interféron γ.
<p>CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée. TNFα : Tumor necrosis factor alpha.</p>	<p>CD 11b: cluster de différenciation 11b. CD 64 : Cluster de différenciation.</p>

Le choix des paramètres biochimiques utilisables dépend :

- des disponibilités du laboratoire local ;
- de leur sensibilité et leur spécificité en fonction de l'APN ;
- du rapport coût/bénéfice des dosages.

La CRP, associée à l'hémogramme et aux prélèvements bactériologiques, est la combinaison la plus utilisée. La place de la PCT, le plus souvent associée à la CRP, est intéressante dans le diagnostic précoce des IMF, en particulier au cordon, mais aussi dans le diagnostic des infections tardives, qu'elles soient primitives ou nosocomiales.

L'interprétation des concentrations de la CRP et de la PCT implique de connaître leurs variations physiologiques: un taux supérieur au 95e percentile est très en faveur d'une infection a priori bactérienne.

2.2. Marqueurs hématologiques :

2.2.1. Leucocytes :

Les leucocytes sont des marqueurs de l'infection, en pratique un taux de globules blancs (GB) inférieur à 5000–6000/mm³ ou supérieur à 25–30 000/mm³ dans les 48 à 72 premières heures de vie est anormal [10].

Les taux de leucocytes chez le prématuré en bonne santé (tableau X), varient en fonction de l'âge gestationnel et en fonction de l'APN [142]. Une étude récente [142] a mis en évidence l'évolution postnatale des paramètres sanguins en fonction de l'âge gestationnel chez trois groupes de prématurés (G1, G2 et G3), le G1 représente le groupe des NNés extrêmement prématurés nés moins de 28 SG, le G2 représente le groupe des NNés très prématurés nés entre 28 et 32 SG et en fin le G3 représentant les NNés peu prématurés nés entre 32 et <37 SG.

L'évolution des leucocytes dans les trois groupes était comme suit :

Groupe G1 : La lignée de GB a suivi une évolution temporelle différente, avec une augmentation physiologique de la leucocytose atteignant son apogée autour du 15^{ème} jour postnatal, coïncidant avec l'augmentation du nombre de neutrophiles. En revanche, le nombre absolu de lymphocytes est resté stable. Une monocytose a été observée au cours des 3 premiers jours de la vie.

Groupe G2 : la leucocytose physiologique était également beaucoup moins prononcée que chez G1, se produisant généralement vers le 15^{ème} jour après la naissance, avec une augmentation des neutrophiles. La lymphocytose semble être plus importante dans ce groupe à partir de la 2^{ème} semaine de vie, alors que l'apparition d'une monocytose a été observée au cours des trois premiers jours de la vie, comme chez G1. Aucune modification postnatale de la numération des basophiles n'a été observée.

Groupe G3 : aucun pic de leucocytose physiologique n'a été observé au cours du premier mois de la vie, une neutropénie relative étant observée à la 5^{ème} semaine de la vie. Les lignées de monocytes, basophiles et éosinophiles n'ont montré aucun changement dans le temps.

Tableau X: Changement des paramètres de la ligné blanche chez trois groupes de prématurés en bonne santé [142].

Changement des paramètres du G1 (AG<28 SEM) durant les 5 premières semaines de vie							
	à la naissance (n=16) Moy ± DS	1-3 jours (n=10) Moy± DS	4-7 jours (n=6) Moy± DS	2 ^{ème} SEM (n=11) Moy ± DS	3 ^{ème} SEM (n=5) Moy ± DS	4 ^{ème} SEM (n=3) Moy ± DS	5 ^{ème} SEM
Globules blancs (G/L)	9,28± 8,25	12,08±13,38	15,49±18,08	20,88±8,62	14,16±5,08	10,51±7,33	-
Neutrophiles (G/L)	3,64±4,74	7,14±9,79	8,54±14,60	10,13±5,84	6,6±4,23	5,09±4,02	-
Eosinophiles (G/L)	0,2±0,17	0,33±0,49	0,63±0,48	0,23±0,21	0,42±0,11	0,7±0,53	-
Basophiles (G/L)	0,02±0,04	0,02±0,04	0,07±0,05	0,14±0,19	0,04±0,05	0,01±0,01	-
Lymphocytes (G/L)	4,21±2,35	3,27±1,74	3,44±1,11	5,17±0,85	5,18±1,62	3,31±1,95	-
Monocytes (G/L)	0,75±0,68	1,08±1,24	1,79±1,64	4,06±2,96	1,89±0,76	1,28±0,93	-
Changement des paramètres du G2 (28 <AG <32 SEM) durant les 5 premières semaines de vie							
	à la naissance (n=46) Moy±DS	1-3 jours (n=23) Moy±DS	4-7 jours (n=8) Moy±DS	2 ^{ème} SEM (n=24) Moy±DS	3 ^{ème} SEM (n=16) Moy±DS	4 ^{ème} SEM (n=10) Moy±DS	5 ^{ème} SEM (n=6) Moy±DS
Globules blancs (G/L)	7,32±2,82	8,56±3,32	11,68±7,91	13,57±5,94	10,54±2,63	10,07± 3,03	8,68±2,54
Neutrophiles (G/L)	2,76±1,80	4,04±2,38	4,14±3,72	4,53±1,77	3,48±1,94	2,58±1,48	1,79±1,66
Eosinophiles (G/L)	0,13±0,10	0,24±0,26	0,73±0,89	0,81±1,14	0,59±0,39	0,32±0,19	0,41±0,27
Basophiles (G/L)	0,04±0,05	0,05±0,06	0,07±0,09	0,13±0,09	0,08±0,09	0,08±0,06	0,15±0,17
Lymphocytes (G/L)	3,65±1,15	2,90±0,93	4,41±1,43	5,83±2,09	5,29±0,94	6,08±1,63	5,59±1,63
Monocytes (G/L)	0,67±0,49	1,29±1,01	2,22±2,01	2,11±1,44	1,08±0,49	0,99±0,35	0,73±0,17
Changement des paramètres du G3 (AG≥ 32 SEM) durant les 5 premières semaines de vie							
	à la naissance (n=120) Moy±DS	1-3 jours (n=87) Moy±DS	4-7 jours (n=20) Moy±DS	2 ^{ème} SEM (n=31) Moy±DS	3 ^{ème} SEM (n=30) Moy±DS	4 ^{ème} SEM (n=4) Moy±DS	5 ^{ème} SEM (n=7) Moy±DS
Globules blancs (G/L)	12,66±4,33	12,20± 5,30	8,87±2,58	12,97±3,76	10,92±2,20	9,41±1,55	8,12±1,84
Neutrophiles (G/L)	6,94±3,73	6,82±4,15	3,18±1,48	4,95±2,66	2,81±1,22	2,73±0,95	1,43±0,60
Eosinophiles (G/L)	0,23±0,24	0,29±0,32	0,50±0,22	0,61±0,39	0,59±0,40	0,59±0,29	0,49±0,29
Basphiles (G/L)	0,05±0,05	0,05±0,06	0,03±0,02	0,06±0,06	0,08±0,09	0,07±0,04	0,04±0,04
Lymphocytes (G/L)	4,21±1,56	3,75±1,33	4,01± 1,37	5,90±1,46	6,30±1,47	5,25±1,43	5,4 ±1,37
Monocytes (G/L)	1,16±0,62	1,24±0,69	1,12±0,44	1,41±0,60	1,11±0,42	0,83±0,59	0,77±0,60

n: taille d'échantillon de prématurés Moy: la moyenne DS: déviation standard AG:âge gestationnel
Remarque: 1G/L=10^{^3}/mm³

2.2.2. Rapport cellules immatures sur polynucléaires neutrophiles (I/PN) [10]:

Le rapport de cellules immatures (I) (myélocytes + métamyélocytes) sur les polynucléaires neutrophiles ou sur le nombre total de leucocytes (I/GB), supérieur à 16–20 % est en faveur d'une infection bactérienne dans les 24 premières heures de vie.

L'association d'une myélémie et d'une leucopénie est très évocatrice d'infection bactérienne, mais rare.

- Sensibilité, spécificité [10]:

La sensibilité d'une leucocytose inférieure à 5000 ou supérieure à 30 000/mm³ et/ou d'un rapport I/PN de plus de 20 % à la naissance est de 41% et la spécificité de 73 %. En revanche, des taux normaux à H12/H24 ont une bonne VPN.

Des scores hématologiques d'infection ont été proposés. Un pourcentage de formes immatures (I/PN ou I/GB) de plus de 30 % a le meilleur rapport sensibilité/spécificité.

2.2.3. Rapport neutrophiles/lymphocytes (RNL) [143]:

Une étude turque récente, avait pour but d'évaluer la relation entre la positivité de la culture et le RNL dans les cas où la cause de l'infection était prise en compte, et de prévoir une idée des agents actifs. Pour atteindre ce but, la méthodologie suivante a été adoptée : Les NNés prématurés dont le poids de naissance était inférieur ou égal à 1 500 g et / ou inférieur à 32 SG étaient admissibles à cette étude. L'APN de tous les nourrissons inclus était supérieur à 3 jours et présentait des signes cliniques et de laboratoire de l'infection. Selon les résultats des hémocultures, tous les nourrissons inscrits ont été classés en 2 groupes: les nourrissons septiques ayant fait leurs preuves en culture et les nourrissons présumés septiques. Le RNL a été calculé. Les analyses de laboratoire initiales comprenaient le nombre de GB, le nombre de plaquettes (PLQ), la CRP et les hémocultures.

L'analyse de la courbe de fonctionnement du récepteur pour RNL et CRP a été calculée. L'aire sous la courbe correspond à 0,78 ± 0,04 (RNL) contre 0,55 ± 0,05 (CRP). En utilisant un seuil de 1,77 pour le RNL, la sensibilité était de 0,73, la spécificité était de 0,78 et le taux de précision de 0,76.

A la fin, Il a été conclu que le rapport RNL est une méthode simple, peu coûteuse et rapide, associée à la CRP au cours de la période néonatale pour le diagnostic de l'infection tardive chez le prématuré, et sera plus efficace pour détecter une infection prouvée en culture et pour réduire l'antibiothérapie non nécessaire.

2.2.4. Plaquettes (PLQ) :

- **Valeur normale des PLQ chez les prématurés en bonne santé :**

Fogel et al ont rapporté les résultats des numérations plaquettaires en série effectuées à des intervalles de 4 jours chez 73 nourrissons prématurés sélectionnés au hasard. Les bébés dont le poids de naissance était inférieur à 1700 g avaient une numération plaquettaire allant de 140 000 à 380 000 mm^3 avec moyenne de 191 000 à 243 000 mm^3 Les nourrissons pesant plus de 1 700 g avaient des valeurs allant de 272 000 à 389 000 mm^3 , Les auteurs concluent que la plupart des nourrissons nés prématurés ne présentent pas de numération plaquettaire $<100\ 000$ par mm^3 et que leur numérations sont presque toujours dans la fourchette adulte normale [144].

- **Valeur pathologique :**

Il a été montré qu'une numération plaquettaire $<100\ 000$ / ml est au-delà des valeurs normales chez le prématuré [140]. Et c'est un marqueur biologique de l'infection. Une thrombopénie inférieure à $100\ 000\ \text{mm}^3$ a une sensibilité diagnostique de 14 % [10].

2.2.5. Combinaison des paramètres :

La combinaison d'un taux bas de leucocytes totaux et de polynucléaires neutrophiles, d'un rapport élevé de I/PN et d'une thrombopénie inférieure à $100\ 000/\text{mm}^3$ a une meilleure sensibilité que chaque paramètre isolément mais surtout une meilleure VPN : seulement 0,6 % des NNés ayant ce profil hématologique ont une hémoculture positive [10].

3. Diagnostic bactériologiques :

3.1. Prélèvements périphériques (PP) :

La France à titre d'exemple, donne aux PP (en particulier : nasaux, auriculaires, rectaux et gastriques) réalisés en salle de naissance une large place dans la décision d'instaurer et d'adapter le traitement ATB. La valeur des PP dans le diagnostic des INBP a fait l'objet de peu d'études prospectives sur de grande population en maternité [9]. Mais il faut suggérer qu'il y'a une tendance actuelle à réduire, voire d'abandonner, ces PP [10].

3.1.1. Indication des prélèvements périphériques :

Tableau XI: Indications maternelles et néonatales des prélèvements périphérique selon l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) [145].

Indication maternelles	Indications néonatales
<ul style="list-style-type: none">- Portage de SGB urinaire ou vaginal pendant la grossesse.-Antécédent d'infection bactérienne. néonatale dans la fratrie.- RPPE supérieure ou égale à 12 h.- Fièvre maternelle supérieure à 38,8°C en début de travail ou à 38,58°C en fin de travail- Chorioamniotite maternelle avérée ou suspectée.- Infection urinaire des derniers jours non traitée ou traitée mais non contrôlée.- Grossesse non suivie.- Accouchement à domicile.- LA nauséabond ou méconial.	<ul style="list-style-type: none">- Prématurité- Mauvaise adaptation à la vie extra-utérine- Fièvre néonatale supérieure ou égale à 38,8°C.
SGB : streptocoque groupe B RPPE : rupture prématurée de la poche des eaux LA : liquide amniotique	

3.1.2. Types de prélèvements périphériques et leur réalisation :

Les PP diffèrent en fonction de la localisation des infections, dans les travaux publiés, les conditions techniques de réalisation des PP (matériel utilisé, moment par rapport à la naissance, conditions de transport) sont très imprécises. Ils doivent être réalisés le plus près possible de l'accouchement en salle de travail [9].

3.1.2.1. Prélèvement vaginale (PV) :

Il est recommandé de réaliser un PV [10]:

- En cas de signes cliniques de vaginite chez une femme enceinte : prurit vulvaire, sensations de brûlures cervicovaginales, leucorrhées colorées ou malodorantes ;
- en cas de MAP, de RPM ou de suspicion de chorioamniotite ;
- En début de grossesse pour recherche de VB en cas d'antécédent d'accouchement prématuré, car il a été montré que, dans ce groupe à risque, le traitement des VB asymptomatiques diminue le taux de RPM et d'accouchement prématuré [25].

• Réalisation :

Le prélèvement est pratiqué à l'écouvillon après la pose d'un spéculum stérile, non lubrifié et sans antiseptique. Un seul écouvillon suffit pour réaliser les tests : examen à l'état frais, coloration de Gram, cultures [25].

• Transport :

Si un milieu de transport est utilisé pour la conservation des germes (laboratoire éloigné, réalisation retardée de l'analyse), sa compatibilité avec la préservation des cellules et la qualité de la coloration de Gram devra être validée [25].

3.1.2.2. Prélèvement du liquide gastrique [10]:

La culture du liquide gastrique n'est interprétable que dans les quatre à six premières heures de vie. La coloration de Gram du liquide gastrique n'est positive que si la concentration bactérienne est supérieure ou égale à 10^5 colonies/ml ; sa négativité ne préjuge donc pas du résultat de la culture ; malgré cela, sa VPN est excellente. Positive, elle ne reflète que la colonisation anténatale du LA et ne préjuge pas d'une infection.

Toutefois, la très faible sensibilité des hémocultures et l'évolution préoccupante des résistances bactériennes, en particulier des entérobactéries, justifient de maintenir le prélèvement gastrique dans les cas de suspicions d'IMF, en particulier chez le prématuré. Cet examen est, en effet, le seul moyen de réaliser une « veille épidémiologique bactérienne », dont la connaissance est la base du choix de l'antibiothérapie de première intention, probabiliste. Il permet l'adaptation du traitement en cas de souche résistante.

- **Réalisation :**

Le liquide gastrique qui est du LA à la naissance est recueilli par sondage gastrique, quelques millilitres de liquide sont aspirés et mis dans un récipient stérile. La conservation s'effectue à 4 °C.

3.1.2.3. Prélèvement auriculaire [10]:

La culture du liquide auriculaire avait pour but de compenser certains faux négatifs de la culture du liquide gastrique en cas de sécrétion précoce de liquide gastrique acide ; elle n'est plus systématique.

- **Réalisation :** écouvillonnage du conduit auditif externe.

3.1.2.4. Prélèvement cutané [10]:

Un prélèvement cutané n'est indiqué qu'en cas de lésion visible.

- **Réalisation :** écouvillonnage de la peau

3.1.2.5. Frottis et biopsie placentaires [9]:

Ces examens sont préconisés depuis les années **1970** pour permettre un diagnostic rapide de l'infection hémotogène à *L. monocytogenes*, au cours de laquelle l'examen direct des frottis placentaires s'est révélé efficace. Il est couplé avec celui du liquide gastrique et des prélèvements périphériques.

- **Réalisation des frottis placentaires :**

Ils sont réalisés en salle de travail. L'excès de sang est éliminé avec une compresse stérile aussi bien sur la face maternelle que fœtale du placenta. Avec le petit bord d'une lame, on racle la face amniotique du placenta de l'insertion du cordon vers les membranes et on étale le produit de raclage grossièrement et en couche épaisse sur une seconde lame. On pratique de la même façon sur la face maternelle. Les deux lames sont séchées à l'air libre et déposées dans un porte-lame.

- **Réalisation de la biopsie placentaire:**

Une biopsie de placenta d'environ 1 cm² de surface portant sur toute l'épaisseur du placenta, en plein centre des lésions si des abcès sont visibles (listériose par exemple) ou près de l'insertion du cordon si le placenta est apparemment normal, est réalisée.

- **Réalisation de la culture du placenta :**

Le morceau de placenta recueilli est déposé dans un flacon stérile et conservé si nécessaire à 4°C. Comme pour le liquide gastrique, et compte tenu des bactéries que l'on doit pouvoir mettre en évidence, les milieux minimaux à ensemerer comportent une gélose au sang de cheval incubée en anaérobiose, une gélose au sang cuit incubée sous 5 à 8 % de CO₂ et une gélose au sang de mouton base Columbia, incubée en anaérobiose. Les difficultés et règles d'interprétation bactériologiques sont comparables à celles du liquide gastrique.

- **Recommandations de l'ANAES:**

Les frottis placentaires (étalement épais sur une lame du produit de raclage obtenu avec le petit bord d'une autre lame sur les faces maternelles et fœtales du placenta) et les cultures d'une biopsie du placenta effectuée près de l'insertion du cordon sont réservés aux infections supposées hématogènes (infection à *L. monocytogenes*, pyélonéphrite gravidique, fièvre maternelle). Pour cette raison, des hémocultures maternelles seront pratiquées parallèlement.

3.1.2.6. Autres sites de prélèvements [9]:

Les narines, l'anus, les yeux, l'ombilic et la bouche

-Réalisation : écouvillonnage.

3.1.3. Mise en culture des prélèvements périphériques :

L'ensemencement d'une gélose au sang incubée en aérobie est quasiment toujours utilisé. Compte tenu de la grande diversité des bactéries à identifier, l'utilisation de ce seul milieu ne paraît pas suffisante. L'utilisation d'une gélose au sang cuit incubée sous 5 à 8 % de CO₂ est fréquente et justifiée par la fréquence des bactéries capnophiles en particulier des bactéries du genre *Haemophilus*. Une gélose au sang incubée en anaérobiose additionnée ou non d'ATB peut être conseillée. Elle se justifie en raison de la place importante des bactéries anaérobies dans l'étiologie des chorioamniotites car le liquide gastrique est aussi un moyen de documenter cette pathologie pour orienter le traitement maternel dans le post-partum. En outre, la pureté de la culture en atmosphère anaérobie aide le bactériologiste à mieux porter le diagnostic de colonisation naturelle du NNé (flore poly-bactérienne en anaérobiose) alors que les géloses aérobies pourraient laisser penser à une culture mono-bactérienne [9].

3.1.4. Interprétation des résultats des prélèvements périphériques :

La contribution de liquide gastrique et des prélèvements superficiels au diagnostic d'infection bactérienne est extrêmement discutée dans la littérature anglo-saxonne ; dans la mesure où le liquide gastrique et le LA sont, à la naissance, éventuellement « surcolonisés » au passage de la filière génitale et sur le périnée, on comprend bien les difficultés que l'on peut rencontrer pour interpréter les résultats de ce prélèvement. Cette situation est sans doute en partie à l'origine de la variabilité des résultats obtenus dans les diverses études en ce qui concerne la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive (VPP) de cet examen bactériologique. Inversement, la VPN du liquide gastrique paraît bonne pour la plupart des auteurs. Cette bonne VPN suggère que les résultats de ce bilan peuvent aider à décider [9]:

- de ne pas prescrire un traitement chez un NNé cliniquement normal mais en situation à risque infectieux ;
- d'interrompre le traitement lorsque l'état infectieux ne se confirme pas cliniquement et biologiquement.

3.2. Prélèvements centraux :

3.2.1. Hémoculture :

Les hémocultures sont le moyen de diagnostic de référence (gold standard [146]) pour documenter la diffusion hématogène des bactéries à risque infectieux d'origine maternelle bien que des estimations soupçonnent une faible sensibilité des hémocultures. Au présent, Les milieux utilisés et la détection plus précoce des flacons positifs par des automates ont probablement amélioré les performances [9].

• Objectifs de la prescription d'hémoculture [9]:

- 1) Établir le diagnostic étiologique des syndromes fébriles.
- 2) Évaluer le pronostic clinique d'une infection et le risque de diffusion métastatique.
- 3) Guider la thérapeutique ATB.

• **Mode de prélèvement** [9]: Chez le NNé, il est admis de longue date que la réalisation d'une seule hémoculture est suffisante. Elle est réalisée si possible avant tout traitement ATB. Le prélèvement est effectué sur une veine périphérique ou à partir du cathéter ombilical (les 2 ou 3 premiers jours) après désinfection (par la biseptine uniquement[147]). Les hémocultures réalisées avec du sang capillaire ne sont pas recommandées. La désinfection cutanée est d'importance chez ces NNés qui peuvent être fortement colonisés en surface par des bactéries vaginales à haut risque infectieux comme le SGB et *E. coli*. Dans ces circonstances, ces bactéries peuvent contaminer le flacon lors de la ponction et donc être responsable de faux positifs.

• **Type de flacon utilisé pour le prélèvement** : flacon aérobie (opercule rose) et flacon anaérobie (opercule violet) [147].

• **Volume de prélèvement** : les résultats expérimentaux suggèrent qu'avec les automates actuels d'hémoculture, 1 ml de sang est un minimum nécessaire pour détecter des inocula bactériens faibles. Les résultats des études in vivo suggèrent qu'avec 0,5 ml, voire 1 ml, la proportion de bactéries non détectées serait relativement conséquente [9].

Chez le prématuré, on prélève idéalement : 1 à 3 ml de sang/flacon qu'on ensemence idéalement dans les 2 flacons, mais si difficulté on prélève au moins 0,5 ml et on n'ensemence que le flacon aérobie [147].

• **Contraintes de prélèvement** : Les prélèvements biologiques réduisent la masse sanguine ce qui favorise l'anémie et le risque de transfusion. Or le volume sanguin total d'un enfant est de 80 ml/kg. Chez un NNé prématuré de 1500g, 1 ml de sang représente donc presque 1% de sa masse sanguine totale. De plus, la chute d'hémoglobine (Hb) est plus importante chez le prématuré que chez un enfant né à terme [148].

• **Durée d'incubation** : au moins 5J ce qui constitue une contrainte [149].

L'hémoculture aérobie, avec 1 à 2 ml de sang, est systématique lors de tout bilan infectieux des infections néonatales primitives et secondaires ; elle n'est complétée par une hémoculture anaérobie qu'en cas de signe d'appel clinique : odeur fétide du LA ou du NNé à la naissance ou troubles digestifs dans les infections secondaires [10].

• **Délai de positivité des cultures** : est de 24 à 48 heures. Il est plus court (< 12 h) avec des systèmes automatisés. Des techniques de spectrométrie de masse permettent de raccourcir le délai d'identification d'une hémoculture positive (≤ 4 heures) [10].

• **Causes de faible sensibilité des hémocultures dans les suspicions d'IMF** [10] :

- 1) Un volume de sang prélevé trop faible, inférieur à 1 ml de sang ; un volume minimum d'au moins 1 % de la masse sanguine (= 0,8 ml/kg) est recommandé, ce qui n'est pas toujours possible.
- 2) Une sensibilité variable en fonction des techniques utilisées ; habituellement faible, elle suppose un volume de 10 ml de sang chez l'adulte, ce qui est impossible chez le NNé. Toutefois, le faible volume de sang prélevé chez le NNé est compensé en partie par le niveau de bactériémie parfois très élevé, pouvant dépasser 10³ bactéries/ml de sang notamment au cours des méningites.
- 3) Le caractère intermittent des bactériémies (libération intermittente d'une faible quantité de bactéries provenant de foyers infectieux dans le sang [146]), ce qui implique, mais cela est rarement fait de répéter l'hémoculture.
- 4) Une antibiothérapie maternelle per-partum.
- 5) L'excès de suspicion diagnostique dû à la sensibilité et à la spécificité insuffisantes des scores clinico-biologiques.

3.2.2. Examen bactériologique du liquide céphalo-rachidien:

Pour confirmer le diagnostic de méningite néonatale, une PL est nécessaire pour prélever le LCR. Une croissance positive sur la culture de LCR permet l'identification de l'organisme en cause et permet d'affiner le traitement. La PL est souvent différée pendant le traitement septique en raison de craintes d'aggravation de la détérioration clinique du nourrisson malade [10].

• **Effectuer ou reporter la PL** : Dans la mesure où cet examen invasif peut être traumatique ou difficile à réaliser pour obtenir un prélèvement de qualité, la PL chez le NNé doit être la moins fréquente possible [9].

Il est difficile de déterminer quel nourrisson devrait recevoir une PL dans le cadre du traitement septique. Parmi les nourrissons dont les cultures de sang sont positives, jusqu'à 30% auront une culture de LCR positive simultanée. Cependant, chez les nourrissons atteints de méningite confirmés, 15-38% auront une hémoculture négative. Dans de rares cas, les cultures de sang et de LCR peuvent être discordantes. Les approches dans lesquelles seuls les nourrissons présentant une bactériémie confirmée sont évalués pour la méningite aboutissent à des diagnostics manqués de méningite.

L'incidence de la méningite chez les nourrissons asymptomatiques présentant des facteurs de risque est très faible (<1%). Lorsque des signes cliniques peuvent être attribués à des causes non infectieuses, telles que le syndrome de détresse respiratoire ou la tachypnée transitoire du NNé, un jugement clinique est nécessaire pour décider du moment opportun pour effectuer une PL [150].

• **Indications de la PL** : dans le bilan d'une infection néonatale les indications de la PL restent discutées chez le NNé à terme comme chez le prématuré [6].

Selon les Recommandations de l'ANAES **2002**: La PL chez les enfants de moins de 72 heures est indiquée en cas d'altération de l'état général, de signes cliniques neurologiques ou de signes de sepsis (dès que l'état de l'enfant le permet), et secondairement en cas d'hémoculture positive. En cas de méningite, une PL de contrôle est faite 48 heures plus tard [9].

Selon le CDC **2010** : La recommandation est d'effectuer une PL sur tous les nourrissons cliniquement stables suspectés d'avoir une septicémie à début précoce ou tardive et qui présentent des signes d'infection [151].

Dans la mesure du possible, la PL doit être effectué avant l'administration d'ATB [150]. La PL peut être éventuellement, si le syndrome inflammatoire est important. Aucun seuil de CRP n'a toutefois été défini, mais son élévation étant proportionnelle à la durée du syndrome infectieux, une CRP élevée de plus de 60–80 mg/l témoigne d'un délai important entre le début du processus infectieux et le premier prélèvement et accentue théoriquement le risque de localisation méningée [10].

• **Paramètres caractérisant le LCR normal chez le NNé :** Les indices de LCR varient en fonction de l'âge, les valeurs normales chez les nourrissons étant mal définies [150].

Le LCR normal du NNé comprend 0 à 50 GB/mm³. Le pourcentage de polynucléaires est très variable mais les travaux qui ont exclu toute infection par PCR (Polymerase chain reaction), montrent que 88 % des NNés n'ont pas de polynucléaires neutrophiles dans le LCR. La glycorrachie se situe en moyenne à 50 mg/dl (34 à 119 mg/dl) soit 2,77 mmol/l (1,89 mmol/l à 6,60 mmol/l) et la protéinorachie à 0,64 g/l (0,15 à 1,7 g/l) [9].

Tableau XII: Caractéristiques du liquide céphalo-rachidien normal et pathologique du prématuré [9].

	LCR normal (valeurs limites)	LCR dans la méningite
	Prématurés	
Aspect du LCR	jaune/rosé	Puriforme
Protéines (g/l)	1,5	→
Glucose (mmol/l)	2,2	→
Glucose LCR/sang	0,5	→
Leucocytes (/mm ³)	50	→ Poly. Neuro. Altérés
Germes Antigènes solubles	Absents	Présents (dir.) Cult. Test latex (⊕) (Strep.B)

Des données plus récentes suggèrent qu'en général, les prématurés sans méningite ont ≤ 20 GB/ μ l (un cinquième peut être constitué de polynucléaires) dans leur LCR. La protéinorachie en l'absence de méningite est plus variable ; les prématurés présentent des taux allant jusqu'à 150 mg/dl. Les taux de glucose du LCR en l'absence de méningite sont $> 75\%$ de la valeur sérique mesurée au même moment. Ces taux peuvent s'abaisser à 20 à 30 mg/dl (1,1 à 1,7 mmol/l). Des méningites bactériennes ont été identifiées par la culture chez des NNés qui avaient des indices du LCR normaux, démontrant que des paramètres normaux du LCR ne permettent pas d'exclure un diagnostic de méningite [152].

• **Interprétation des paramètres du LCR :**

Les nourrissons sont souvent exposés à des ATB intrapartum ou empiriques avant de recevoir une PL, ce qui peut entraîner des cultures de LCR faussement négatives chez ceux atteints de méningite. Dans ces cas, les paramètres de LCR sont utilisés pour aider à déterminer la probabilité d'une méningite [150]. Le nombre de leucocytes présent à l'état physiologique dans le LCR des NNés prématurés ne diffère pas significativement de celui des

NNés à terme [153]. Selon la pratique courante, un nombre de leucocytes $\geq 20 / \text{mm}^3$ dans le LCR suggère une méningite bactérienne chez le nourrisson [150]. Une étude suggère qu'en cas de méningite bactérienne survenant chez un NNé prématuré la médiane des leucocytes est de $110 / \text{mm}^3$ [153]. Tandis que des études antérieures avaient examiné les NNés prématurés séparément des NNés à terme, le nombre de GB dans le LCR est influencé par l'APN plutôt que l'âge gestationnel. Une autre étude combinant les NNés à terme et ceux prématurés a montré que les nourrissons âgés de moins de 28 jours sans méningite bactérienne présentaient un nombre médian de leucocytes dans le LCR de $3 / \text{mm}^3$ et une valeur au 95^e centile de $19 / \text{mm}^3$. Cependant, dans une étude évaluant des nourrissons âgés de ≥ 34 semaines d'âge gestationnel, l'utilisation de $20 / \text{mm}^3$ comme seuil a entraîné l'absence de diagnostic chez 13% des nourrissons atteints de méningite confirmée. Plusieurs nourrissons avec une méningite confirmée avaient des paramètres de LCR normaux sans bactériémie. La protéine CSF et le glucose étaient considérés comme de mauvais prédictors de la méningite en raison du chevauchement considérable des valeurs entre les nourrissons avec et sans méningite confirmée. Une étude portant sur des nourrissons âgés de moins de 34 semaines a abouti à des conclusions similaires dans la population prématurée. Il est très difficile de prédire le diagnostic de la méningite uniquement sur la base des paramètres du LCR, ce qui suggère que la culture du LCR reste le modèle de référence en matière de diagnostic [150].

• **Répétition de la PL :** La nécessité d'une répétition d'une PL pendant le traitement chez un NNé présentant une méningite confirmée a été débattue. Certains experts recommandent de répéter systématiquement une PL chez tous les patients à 48 heures, alors que d'autres suggèrent de répéter cette PL uniquement si l'état clinique ne s'améliore pas 24 à 72 heures après le début du traitement [150].

3.2.3. Examen cyto bactériologique des urines :

Les infections urinaires du NNé surviennent dans la très grande majorité des cas après 5 à 7 jours de vie. En dehors de certaines situations à risque (sondage, opération sur les voies urinaires notamment pour des valves de l'urètre postérieur...) il est donc inutile de réaliser un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) dans les premiers jours de vie chez un NNé suspect d'infection [153].

• **Réalisation** : Le mode de prélèvement des urines chez le jeune nourrisson est considéré comme la référence est la ponction sus-pubienne, seule garante d'une absence de contamination des urines et permettant une interprétation optimale. En pratique ce type de prélèvement est rarement réalisé. Le recueil d'urines sur poche, en raison de sa praticabilité, a été largement utilisé. Ce mode de recueil est reconnu comme inadéquate avec un taux de contamination inacceptable et toutes les sociétés de pédiatrie déconseillent formellement son utilisation pour la réalisation d'un ECBU. À défaut de pouvoir réaliser une ponction sus-pubienne le seul mode de recueil acceptable chez le jeune nourrisson est le sondage aller-retour. S'il est relativement aisé chez la petite fille, il ne doit être réalisé chez le petit garçon que par un pédiatre ou une infirmière expérimentée formés spécifiquement à ce geste en raison des risques potentiels de lésions urétrales. Chez le NNé mâle ce risque est majoré et la seule alternative est donc la ponction sus-pubienne. En cas d'échec, le recueil sur poche pourra alors être réalisé. Alternativement des équipes ont développé des techniques permettant de déclencher une miction chez le NNé et de recueillir les urines « à la volée ». Ainsi, une équipe espagnole a montré que 25 min après la prise d'un biberon de 10 ml, un tapotement pré-vésicale de 30 sec puis un massage lombaire de 30 sec, une miction se déclenche dans plus de 80 % des cas en moins de 5 min [153].

4. Diagnostic Immunologique :

4.1. Antigènes solubles bactériens [10]:

Dont le résultat est obtenu en moins d'une heure, sont disponibles pour les SGB et les *E. coli* porteurs de l'antigène K1. Leur sensibilité dans le sang est très faible, ce qui explique leur abandon. Dans les urines, leur sensibilité varie de 57 à 100 % et leur spécificité de 94 à 100 % leur présence ne permet pas de discriminer infection et colonisation ; ils ont été abandonnés.

Dans le LCR, en revanche, une recherche positive d'antigènes du SGB ou d'*E. coli* K1 est le témoin probable d'une méningite. Toutefois, la sensibilité du test est faible (Proche de l'examen direct, ce qui en limite l'intérêt) et des faux positifs ne sont pas exclus. Cette technique devrait être abandonnée au profit de technique moléculaire.

4.2. Anticorps monoclonaux :

Ils représentent le seuil le plus sensible, mais ne sont pas de pratique courante. Leur recherche est faite dans le LCR ou les urine, leurs résultats sont rapides, une heure, confirmée par une lecture de 2 heures [9].

5. Diagnostic moléculaire :

Le diagnostic des IBN est susceptible de bénéficier de nouvelles méthodes moléculaires, en particulier de la PCR universelle ou de PCR multiplexe, pour l'ensemble de ces approches moléculaires, la sensibilité reste à l'heure actuelle insuffisante car elle est au maximum de 90 % [10].

Tableau XIII: Techniques de diagnostic moléculaire de l'infection bactérienne néonatale [10].

PCR universelle	PCR multiplexe
<ul style="list-style-type: none">-Cible une partie commune du gène codant l'ARN 16S.-En cas de positivité le séquençage de l'amplicon permet de déterminer l'espèce bactérienne en cause.- Résultat de spécificité et de sensibilité sont discordants, ce qui est probablement en rapport avec l'absence de méthode de référence.- Elles sont respectivement 79 et 96 % chez des NNés et des nourrissons de moins de trois mois.- Dans les infections tardives, on retrouve une sensibilité de 100 %, une spécificité de 95,4 % et une VPN de 100 %.	<ul style="list-style-type: none">- Technique d'amplification qui cible plusieurs pathogènes en même temps.- Elle ne nécessite pas de séquençage secondaire.- plus rapide que la PCR universelle- Le panel de micro-organismes détectables est moins important. Par rapport aux hémocultures, la sensibilité rapportée est de 93 % avec une VPN de 96 % et une concordance avec les hémocultures de 90 %.- Un kit diagnostic qui permet la détection de 25 agents pathogènes existe Actuellement.-Ce kit a permis de documenter jusqu'à 40 % des sepsis à hémocultures négatives, le test était toutefois négatif dans 10 % des sepsis néonatales confirmés par hémoculture.
ARN : Acide ribonucléique PCR : Polymerase Chain Reaction VPN : Valeur prédictive négative	

PCR en temps réel :

Une étude chinoise, avait pour objectif d'évaluer l'utilité de test de réaction en chaîne de la polymérase quantitatif (qPCR) basé sur une sonde de Gram spécifique pour la détection et la différenciation rapides de l'infection bactérienne à circulation sanguine à Gram négatif et à Gram positif chez les NNés prématurés. Les résultats de cette étude ont suggéré que ce test avait des avantages et des limites [146]:

➤ **Avantages de la qPCR :**

- Est hautement spécifique et fournit de très bonnes valeurs prédictives positives et négatives pour différencier une infection bactérienne systémique Gram-négative et Gram-positif au début de la présentation clinique chez le NNé prématuré.

- Aucun des épisodes avec un test de qPCR positif n'a été classé dans la mauvaise catégorie de coloration de Gram. Cela implique que, si le test qPCR est positif, les chances d'être une véritable infection sont de 97,2%.

- Est relativement plus sensible à la détection des organismes à Gram négatif (86,4%) par rapport aux organismes à Gram positif (73,7%), Cette découverte a été rapportée par plusieurs enquêteurs et la raison pourrait être liée à une destruction inefficace de la paroi cellulaire élastique dans ce groupe d'organismes.

- Permet l'identification d'une infection à Gram négatif menaçant le pronostic vital à un stade précoce.

- Peut aider cliniquement à séparer la septicémie à Gram négatif sévère mais moins commune de la bactériémie à SCoN plus commune mais moins virulente

- Malgré une hémoculture négative, le test de qPCR peut détecter la catégorie Gram spécifique de l'organisme responsable dans le sang des prématurés atteints d'une infection intra-abdominale sévère, comprenant une péritonite bactérienne et un abcès hépatosplénique et donc prévenir le décès.

- Il peut être également être utilisé pour détecter l'ADN bactérien dans des fluides corporels autres que le sang.

- A un délai qui peut être réduit à 17h, par rapport au délai d'une hémoculture positive accompagnée d'une notification par téléphone et qui est de l'ordre de 44,4 heures.

- Présente un avantage distinct par rapport à la méthode traditionnelle de coloration à Gram négatif en laboratoire en ce que la première technique est très spécifique, alors que la dernière procédure est subjective et dépend de l'opérateur.

- A une très haute spécificité (97%) de la détection de la septicémie bactérienne par qPCR. Ainsi, un test de qPCR positif indique un risque très élevé que l'épisode suspecté soit une véritable infection et, en outre, fournit des informations cruciales sur la classification des bactéries par Gram.

- Contrairement aux bio-marqueurs inflammatoires non spécifiques très sensibles, tels que les cytokines et les antigènes de la surface des cellules, qui conviennent le mieux pour «exclure» un sepsis, le test qPCR spécifique de Gram, hautement spécifique, est utile pour «éliminer» le sepsis. .

- Il ne changerait pas la pratique actuelle consistant à administrer des ATB à large spectre immédiatement après le dépistage de la septicémie

- S'il est positif, il renforcera la confiance des néonatalogistes dans la poursuite d'un traitement complet malgré des hémocultures négatives, ou ajouterait facilement une autre classe d'agents antimicrobiens au cours de la détérioration clinique, en particulier dans les cas d'infection à Gram négatif, car des organismes résistants sont fréquemment rencontrés le cadre des soins intensifs.

- Son résultat pourrait également servir de guide pour prédire la virulence de l'organisme en cause et la gravité de l'infection en fonction de sa catégorie de Gram spécifique.

➤ **Limites de la qPCR :**

- Dans le cadre de cette étude, 42 épisodes de culture positive étaient négatifs pour la qPCR. Par conséquent, il n'est pas assez sensible pour être utilisé comme un outil définitif pour «exclure» une septicémie néonatale, mais peut être utilisé comme un moyen de dépistage rapide pour «éliminer» l'infection bactérienne dans le sang, en particulier la septicémie bactérienne à Gram négatif, au stade initial.

- Les organismes Gram-négatifs et Gram-positifs rares non inclus dans la séquence génétique de l'amorce / des sondes échapperaient à la détection.

- Les protocoles actuellement disponibles pour la détection de l'ADN des bactéries à Gram positif reste insatisfaisant malgré les procédures modifiées pour casser la paroi cellulaire bactérienne et extraire l'ADN.

- Les auteurs de cette étude ont rapporté le nombre de copies de l'ADNr 16S bactérien en passant par l'ADN standard parallèle de *S. aureus* et *E. coli*.

- Une faible taille de l'échantillon étudié et le petit nombre de copies, ne permettent pas d'établir une liaison concluante entre la septicémie et la CIVD qui constitue un signe de mauvais pronostic, Et donc une tendance non significative d'augmentation du nombre de copies avec une bactériémie détectable par qPCR chez les nourrissons atteints de CIVD, a été mise en évidence.

6. Diagnostic radiologique [10]:

Les signes radiologiques des infections pulmonaires sont parfois évocateurs d'infection devant des images type foyer segmentaire ou lobaire, opacités micro- et macronodulaires ou infiltrats dans les deux champs – mais sont souvent non spécifiques. Toutefois, l'infection pulmonaire ou la localisation pulmonaire d'une infection systémique peut revêtir tous les aspects radiologiques et une radiographie pulmonaire normale, alors qu'existe une détresse respiratoire, n'exclut pas une infection pulmonaire.

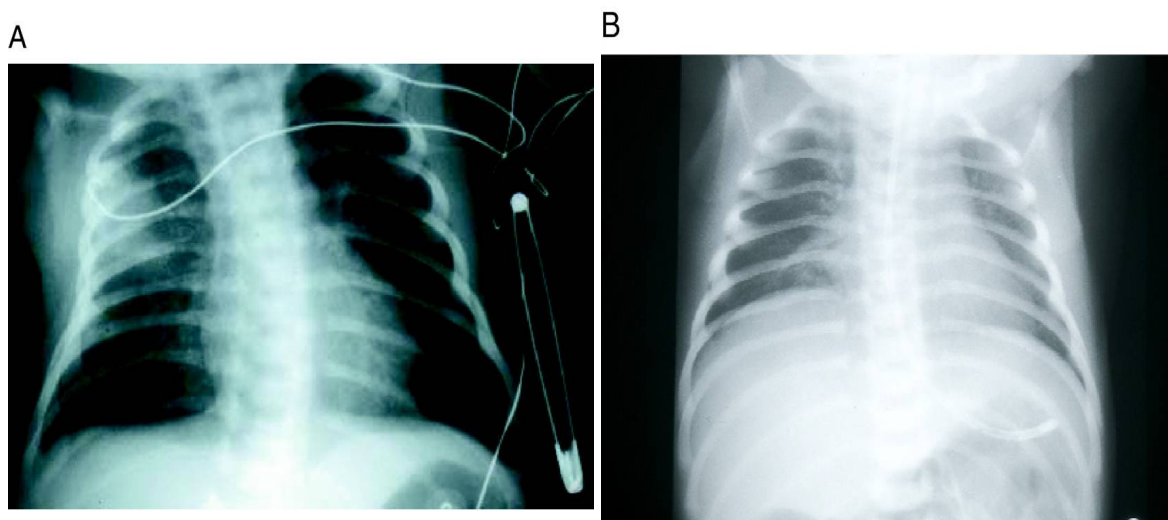


Figure 11: Radiographies pulmonaires. Pneumopathie bactérienne.

A. Foyer segmentaire (*E. coli*). **B.** Foyer du lobe moyen + opacités trabéculaires (*S. agalactiae*) [10].

7. Autres examens paracliniques [10]:

Le bilan infectieux des infections néonatales associe en outre la recherche :

- d'une acidose métabolique qui, en l'absence d'hypoxie per-natale, peut être associée à une infection bactérienne.
- d'une hyperglycémie transitoire qui est surtout observée dans les infections secondaires.

8. Scores clinico-biologiques :

Des scores « d'alerte clinique » ont été proposés. Le diagnostic d'infection néonatale repose sur une combinaison de marqueurs diagnostiques associant à l'anamnèse et aux données cliniques initiales des paramètres biochimiques et hématologiques.

La spécificité et la sensibilité insuffisantes de chaque paramètre, sont liées en partie aux variations physiologiques en fonction de l'APN et de l'âge gestationnel, ont fait proposer de les réunir en scores diagnostiques.

La positivité des prélèvements bactériologiques centraux permet de discriminer les infections certaines – avec hémoculture, LCR ou urines positifs – des infections probables dans lesquelles ces prélèvements sont négatifs mais dont le profil clinico-biologique est compatible avec celui d'une infection bactérienne. Enfin, le concept d'infection « possible » sans support biologique est à abandonner.

VI. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel se pose avec toutes les autres affections. Devant la multiplicité et l'absence de spécificité des signes et en raison de la gravité des infections secondaires, il faut toujours évoquer ce diagnostic et pratiquer les examens complémentaires nécessaires [127].

Sachant que la symptomatologie clinique pouvant indiquer une INBP est variable, plusieurs diagnostics différentiels peuvent être posés. Les signes cliniques les plus fréquemment observés en période postnatale immédiate sont respiratoires, donc devant une détresse respiratoire du NNé, il faudra éliminer tout d'abord une urgence chirurgicale qui peut être à l'origine de cette détresse, un syndrome d'inhalation du LA méconial, une maladie des membranes hyalines, et en fin une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine ou une tachypnée transitoire. Le diagnostic différentiel pourra aussi se poser devant des troubles digestifs, des troubles cardiovasculaires, et des troubles hémorragiques. Devant des signes neurologiques il faudra éliminer une hémorragie cérébrale chez le prématuré et des troubles héréditaires du métabolisme chez le NNé à terme.

Mais en fait le vrai problème est de méconnaître une infection bactérienne devant un enfant qui va mal, il faut y penser avant d'envisager un autre diagnostic [154].

Dans le cadre des méningites, le diagnostic différentiel peut se poser avec une méningite virale ou à candida, parfois avec une hémorragie méningée [127].

Dans le cadre de la pneumonie nosocomiale, un diagnostic précis peut être très difficile chez les prématurés parce que les modifications radiographiques peuvent être dues à une atélectasie ou à des maladies non infectieuses telles que la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) plutôt qu'une infection, et que les enfants subissent rarement des procédures de diagnostic invasives telles que la bronchoscopie [155].

Le diagnostic différentiel de l'IBN peut se poser avec des infections virales tel que les embryo-fœtopathies secondaires à une infection TORCH (toxoplasmose, rubéole, CMV (Cytomégalovirus), herpes), syphilis et VIH (Virus de l'immunodéficience humaine), ou encore avec des infections parasitaires : paludisme congénital ou néonatale et toxoplasmose congénitale [156].

VII. Évolution et pronostic :

1. Évolution et pronostic des infections maternofoetales:

Le taux de mortalité des IMF est très variable selon les pays, les localisations infectieuses, le germe et l'âge gestationnel. Trois facteurs, en dehors d'un traitement inefficace ou retardé, sont associés à une mortalité élevée [10]:

- une virulence particulière de certaines souches, responsables de formes fulminantes à début très précoce : SGB et *E. coli* K1 dans les méningites ;
- une localisation méningée dont la mortalité est de 10 % à 15 % ;
- une prématurité pour laquelle, au-delà des âges gestationnels extrêmes, l'infection bactérienne reste la première cause de mortalité.

La mortalité des septicémies chez le prématuré est de 11 % pour les SGB, 41 % pour les *E. coli*, 62 % pour les *Pseudomonas*. Les séquelles sont surtout importantes en cas de localisations méningées et s'observent chez 20 % à 50 % des enfants atteints de méningite à SGB : déficits moteurs et/ou sensoriels et/ou intellectuels, troubles du langage, crises convulsives, hydrocéphalie [10]. Les décès par infection maternofoetale sont observés essentiellement chez les NNés symptomatiques avant H12, d'où l'importance d'un traitement précoce [7].

Dans les pays industriels, Le taux de mortalité des IMF certaines est de 10 à 15 %. Il est plus élevé chez les prématurés, 26 %, qu'à terme, et dans les premières 24 heures de vie, qu'entre j1 et j7. La mortalité est plus élevée, au-delà de j1 pour les infections à entérobactéries qu'à SGB. Les IMF, responsables d'un syndrome inflammatoire, augmentent le risque de séquelles neuro-développementales chez le prématuré [10]. Dans ces pays et grâce à une meilleure reconnaissance et aux progrès thérapeutique, la mortalité néonatale due aux IMF a décru de plus de 50% au décours des dernière décennies [9].

2. Évolution et pronostic des infections nosocomiales néonatales [157]:

Les INN sont responsables d'une mortalité importante. Leur taux de mortalité varie de 11,9% à 63,6% dans la littérature. La mortalité était particulièrement plus élevée chez les NNés d'un poids < 1500g. Dans une série marocaine, la morbidité secondaire liée aux IN était responsable d'un allongement de la durée d'hospitalisation, ceci est ainsi observé dans plusieurs études de la littérature. Hmamouchi et al. avaient rapporté une médiane de séjour de 6 jours (globale) versus 21,8 jours pour les cas d'IN. De même que N. Ben Jaballah et al. avaient rapporté une élévation de la durée de séjour en cas d'IN, qui était de 14,6 jours contre 7,8 jours chez les patients non infectés. Dans l'étude de Mahieu et al. la durée moyenne de séjour supplémentaire des NNés présentant l'IN était de 24 jours (54 jours versus 30 jours pour les non infectés). Le choc septique est une évolution grave de l'IN, et cela quelque soit le site. Il constituait la cause la plus fréquente du décès dans divers études de la littérature. Les complications ont été plus fréquemment observées chez les NNés de faible poids et chez les grands prématurés. Les plus importantes étaient les Entérocolites nécrosantes, les maladies chroniques pulmonaires, l'hémorragie et les lésions périventriculaires. L'hémorragie pulmonaire et l'hémorragie ventriculaire ont été les plus observées dans l'étude de Boukadida et al. Le collapsus cardiovasculaire également constituait un des retentissements majeurs de l'infection. Malgré la mortalité importante liée aux IN dans notre série et dans la littérature, toute la responsabilité ne peut pas leur être imputée étant donné les conditions initiales de ces NNés hospitalisés en soins intensifs néonataux.

Dans les pays industriels, si la mortalité des septicémies nosocomiales à SCoN reste faible, elle est plus élevée pour les entérobactéries et surtout les *Pseudomonas*. De plus, les IN, comme les IMF, aggravent le pronostic neurologique des prématurés.

3. Cas des pays à faible revenu [10]:

Les infections bactériennes sont la première cause d'admissions néonatales dans les hôpitaux des pays à faible revenu et très probablement la première cause de morbidité au sein des communautés. D'après les études les plus importantes, elles contribuent à 4–56 % des

décès néonataux hospitaliers et à 8–84 % des décès néonataux en communautés. Ces données conduisent à une estimation annuelle de un à deux millions de décès néonataux en relation avec une infection bactérienne. Les estimations de l'OMS suggèrent que les septicémies, les pneumonies, les diarrhées et le tétanos sont responsables de 32 % des décès néonataux, ce qui recoupe les données des organisations humanitaires travaillant dans ce domaine comme Médecins sans frontières (33 %). Pour les méningites, la mortalité est estimée à 40–58 % contre 12 % dans les pays développés. Elle est plus élevée chez le prématuré qu'à terme, les facteurs associés à une évolution fatale sont la prématurité, les convulsions avant et après le début du traitement, un état de choc initial. Au plan biologique, un taux très élevé de protéines ou très abaissé de glucose dans le LCR initial et un LCR non stérilisé lors de la première PL de contrôle à H48 sont péjoratifs. Une concentration bactérienne élevée dans le LCR initial, supérieure à 10^6 germes/ml est associée à un mauvais pronostic.

Les complications cérébrales sont fréquentes :

- infarctus ischémo-hémorragiques, secondaires à une artérite ou un thrombus infectieux et révélés par un état de mal convulsif ;
- ventriculites, suspectées devant une hypoglycorachie persistante ou un LCR de contrôle non stérile et diagnostiquées par l'imagerie, en particulier l'échographie transfontanellaire qui révèle une dilatation ventriculaire, un épaissement des parois ventriculaires voire des images « floconneuses » dans la lumière ventriculaire (Figure 12) ;
- abcès et empyèmes sous-duraux qui peuvent s'associer à un syndrome inflammatoire persistant voire qui se ré-aggrave. Souvent asymptomatiques au début de l'évolution, ils sont dépistés par l'imagerie cérébrale séquentielle, moins les échographies transfontanellaires que le scanner, ou mieux l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection qui est recommandée, en l'absence de signe d'appel, vers les 8^{ème} –10^{ème} jours d'évolution (Figure 13).

Les rechutes et les récurrences ont été décrites avec les *S. agalactiae* et *E. coli*. Elles témoignent soit d'un traitement de durée insuffisante, soit d'une réinfection au même germe, en particulier à partir du lait de la mère, soit d'une anomalie anatomique de la base du crâne

ou cochléaire (malformation de Mondini), soit d'un déficit immunitaire, en particulier en complément. En cas de récurrence, l'identité des souches est affirmée par biologie moléculaire. Elle implique la recherche d'un foyer septique paraméningé (IRM + scintigraphie) et une reprise complète du traitement.

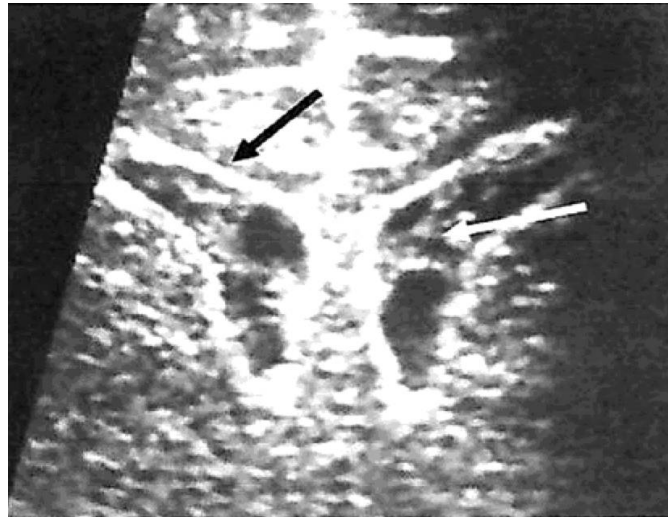


Figure 12: Méningite à *S. agalactiae*. Ventriculite (échographie transfontanelle): dilatation modérée des ventricules ; épaississement des parois ventriculaires ; dépôts « floconneux » de pus dans les lumières ventriculaires [10].

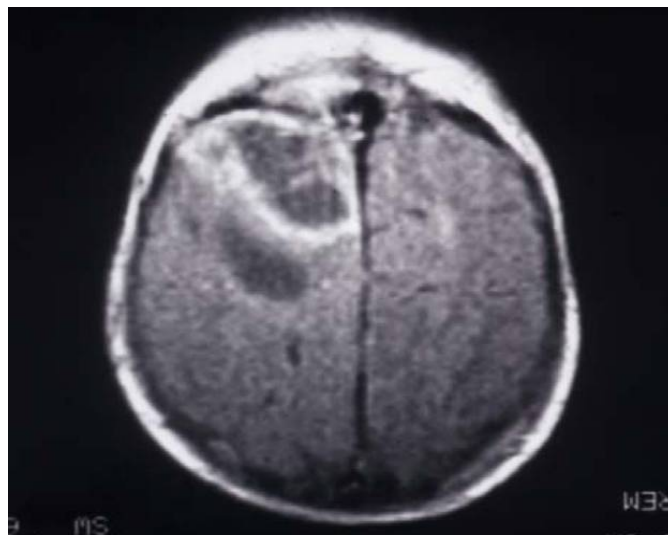


Figure 13: Méningite à *E. coli*. Abcès cérébral (imagerie par résonance magnétique). Large collection abcédée frontale avec parois de refend et effet de masse [10].

Le taux de complications à long terme varie : séquelles neurosensorielles, motrices, intellectuelles, psychologiques, comitialité, retard de langage, difficultés de scolarisation, modérées ou sévères. Aux conséquences de la méningite se surajoutent celles de la prématurité éventuelle. Ces données justifient une surveillance prolongée de ces enfants quels que soient le terme, le germe et les complications initiales.

La résistance aux ATB communément utilisés dans les PEVD est aujourd'hui un problème global tant au niveau communautaire que dans les hôpitaux secondaires ou tertiaires, mais avec de grandes variations régionales. Les taux de résistance élevés suivent ceux des pays développés, ce qui aggrave le pronostic des IBN des pays pauvres y compris lorsqu'elles ont pu bénéficier d'un diagnostic et d'un traitement rapides. Plus de 40 % des infections néonatales sont dues à des pathogènes résistants à la fois aux associations pénicilline/ampicilline + gentamycine et aux céphalosporines de troisième génération utilisées de façon exponentielle comme traitement alternatif dans ces contextes. Une révision des recommandations internationales pour l'antibiothérapie de deuxième ligne des pays à faible revenu est une nécessité urgente et s'annonce une tâche difficile. Elle passe de façon obligatoire par l'amélioration de la surveillance bactériologique et des profils de résistance dans les hôpitaux de districts et régionaux des zones rurales des PEVD.

VIII. Traitement :

1. Antibiothérapie :

1.1. Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (≥ 34 SA) [158]:

1.1.1. Stratégie thérapeutique (HAS 2017) :

En 2017 la HAS a publié ses recommandations pour la prise en charge de L'INBP, mais seulement pour une tranche d'âge ≥ 34 SA, et qui ne comprend donc que les prématurés dont l'âge gestationnel est compris entre 34 et 36 SA. La stratégie thérapeutique pour cette catégorie est la suivante :

En première intention en cas de suspicion d'INBP chez le prématuré symptomatique et sans signes de gravité :

- Amoxicilline 100 mg/kg/24h en 2 injections (intraveineuses lentes) IVL 20 min ou IVD (intraveineuses directes)
- Gentamicine en 1 injection IVL 30 min, 6 mg/kg/24h

En cas de signes de gravité (troubles hémodynamiques ou signes cliniques neurologiques) possiblement attribuables à l'infection :

- Céfotaxime 200 mg/kg/24h en 2 injections IVL 20 min ou IVD
- Gentamicine en 1 injection IVL 30 min 6 mg/kg/24h
- Si une listériose est évoquée, ajouter de l'amoxicilline à la posologie de 100 mg/kg/24h en 2 injections IVL 20 min ou IVD

En cas d'infection maternelle en cours documentée (ECBU, hémoculture) à une autre bactérie que le SGB, il est recommandé de prendre en compte la bactérie isolée et son antibiogramme afin d'adapter l'antibiothérapie de première intention chez le nouveau-né :

- Si ECBU ou hémoculture maternels positifs à *Escherichia coli* : une bithérapie par céfotaxime (100 mg/kg/24h en 2 injections IVL 20 min ou IVD) + gentamicine en injection IVL 30 min
- Si ECBU ou hémoculture maternels positifs à *Escherichia coli* BLSE : solliciter un avis spécialisé pour décider de l'antibiothérapie la plus adaptée.

L'utilisation de la ceftriaxone chez le nouveau-né dans le cadre de la prise en charge de l'INBP est contre-indiquée.

Remarque : la posologie d'antibiothérapie pour les autres tranches d'âge de prématurés est indiquée dans la partie (1.6. Dosage des antibiotiques chez le prématuré)

1.1.2. Adaptation secondaire de l'antibiothérapie probabiliste initiale (HAS 2017) :

Toujours pour les prématurés de 34-36 SA, L'arrêt de l'antibiothérapie doit être envisagé dès 48 heures après le début du

- Traitement. La poursuite du traitement antibiotique n'est pas justifiée si l'hémoculture est stérile, si l'examen clinique est normal et si stabilité ou diminution de la valeur de la CRP.

- L'arrêt de l'antibiothérapie, 48 heures après le début du traitement doit être accompagné d'une surveillance clinique pendant 24 à 48 heures supplémentaires à l'appréciation du clinicien.

- La poursuite de l'antibiothérapie pour les formes avec signes de gravité initiaux (troubles hémodynamiques ou signes cliniques neurologiques) possiblement attribuables à l'infection en l'absence de documentation bactériologique devra se faire selon l'appréciation de la situation par le pédiatre.

- Chez l'enfant dont l'état clinique, sans signe de gravité initial, était fortement évocateur d'une infection en l'absence de documentation bactériologique à 48 heures du début du traitement, la poursuite de l'antibiothérapie devra se faire selon l'appréciation de la situation par le pédiatre.

- L'antibiothérapie doit être poursuivie si une infection est documentée par l'hémoculture ou le liquide céphalo-rachidien en l'adaptant à la bactérie identifiée.

- En cas d'infection confirmée avec hémoculture positive et en l'absence de localisation méningée : arrêt de la gentamicine après deux doses et poursuite du traitement par bêtalactamines :

- Si hémoculture positive à *Streptococcus agalactiae* : amoxicilline 100 mg/kg/24h en 2 injections ILV 20 min ou IVD pendant 7 jours.

- Si hémoculture positive à *Escherichia coli* (même si ampicilline sensible) : céfotaxime 100 mg/kg/24h en 2 injections IVL 20 min ou IVD pendant 7 jours.

- Si hémoculture positive à un autre germe : prendre un avis spécialisé.

- En cas de méningite, la gentamicine sera administrée pendant 2 à 5 jours et le traitement par bêtalactamines poursuivi :

- En cas de méningite à *Streptococcus agalactiae* : amoxicilline 200 mg/kg/24h en 2 injections IVL 20 min ou IVD jusqu'à 7 jours de vie puis amoxicilline 200 mg/kg/24h en 3 injections IVL 20 min ou IVD pour une durée totale de traitement de 14 jours.

- En cas de méningite à *Escherichia coli* : céfotaxime 200mg/kg/24h en 2 injections IVL 20 min ou IVD jusqu'à 7 jours de vie puis céfotaxime 200 mg/kg/24h en 4 injections IVL 20 min ou IVD pour une durée totale de 21 jours.

- En cas de méningite à un autre germe : prendre un avis spécialisé.

- Un relais oral n'est pas recommandé dans ces situations d'infections documentées par l'hémoculture ou le liquide céphalo-rachidien. Toutefois, la nécessité de la pose d'un cathéter central pour poursuite de l'administration de l'antibiothérapie fera mettre en balance les risques de complications d'un cathéter central avec une antibiothérapie par voie orale.

1.1.3. Durée de l'antibiothérapie de l'INBP (HAS 2017) :

Chez le prématuré de 34-36 SA et En l'absence de données nouvelles, il est recommandé d'appliquer les durées d'antibiothérapie suivantes :

- 7 jours en cas de bactériémie
- 14 jours en cas de méningite à SGB
- 21 jours en cas de méningite à bactérie Gram négatif

L'antibiothérapie étant débutée sur des signes cliniques non spécifiques, la poursuite ou non du traitement antibiotique repose sur la réévaluation de l'examen clinique, les résultats bactériologiques (hémoculture et éventuellement culture du LCR), et biologiques (CRP) au bout de 48 heures de traitement.

Dans le cas d'un examen clinique normal, d'une hémoculture négative et d'une stabilité ou d'une décroissance de la valeur de la CRP, il est recommandé un arrêt de l'antibiothérapie à 48 heures de traitement.

1.2. Traitement de l'infection nosocomiale néonatale [159]:

Les bactéries les plus fréquemment incriminées sont des SCoN, responsables de plus de la moitié des septicémies, dont *S. epidermidis*, qui présente la première cause d'IN chez le prématuré. Dès la suspicion d'une IN, souvent confirmée par l'augmentation de la CRP et du nombre de leucocytes, un traitement ATB probabiliste est instauré.

- En présence d'un cathéter : association de vancomycine et d'amikacine pendant 48h,
- En l'absence de cathéter : association d'amoxicilline et d'amikacine pendant 48h,
- En cas de signe digestif : association de vancomycine et de céfotaxime pendant 48h.

Après contrôle de la NFS à 24h et 48h de traitement et en cas de sepsis confirmé par les résultats bactériologiques, l'antibiothérapie documentée en fonction du germe isolé :

- SCoN : vancomycine pendant 8j et amikacine pendant 3j,
- Bacilles à Gram négatif : céfotaxime et amikacine pendant 10j,
- Entérocoque : amoxicilline et amikacine pendant 8j.

La survenue d'une ECUN est la complication digestive la plus redoutée.

1.3. Prise en charge de l'entéocolite ulcéronécrosante [159]:

Lorsque l'on détecte des signes d'ECUN, on les classe selon le système de classification de Bell en fonction de leur gravité. Le stade 1 est lorsque l'on soupçonne un cas d'ECUN. En règle générale, on administrera des ATB, on cessera l'alimentation gastro-intestinale et on nourrira le bébé par voie intraveineuse. Souvent, trois jours d'ATB seront suffisants pour renverser le problème et arrêter la mort des tissus. On passe au stade 2 si on confirme le diagnostic.

Selon la gravité du cas, il est possible que l'on poursuive les ATB et l'alimentation par voie intraveineuse jusqu'à deux semaines. On évaluera si la condition persiste, s'est résorbée ou empire à l'aide d'une analyse et une gazométrie sanguines ainsi qu'un rayon X. Le stade 3 de Bell concerne des cas qui causent une maladie grave accompagnée d'autres complications. À ce stade, si les symptômes persistent, il se peut que l'on envisage la chirurgie.

L'ECUN se manifeste chez environ 5 % de tous les prématurés. Cependant, seulement un tiers des cas d'ECUN environ sont traités à l'aide de la chirurgie. Si on effectue une chirurgie, plusieurs options sont offertes selon la gravité du cas. Le fait que le ventre se distende, que les intestins soient enflammés et que les selles aient de la difficulté à passer ou ne passent pas du tout sont une des conséquences de l'ECUN. Une des options chirurgicales consiste à installer un drain dans l'intestin afin d'évacuer les selles et les autres liquides qui s'y sont accumulés. Cette stratégie est généralement utilisée chez les plus petits prématurés et elle est efficace pour évacuer ces liquides ainsi que pour décompresser l'abdomen, ce qui peut souvent favoriser la respiration. Étant donné que le bébé sera nourri par la circulation sanguine, cette stratégie de drainage peut aider à créer des conditions favorisant la guérison de l'intestin.

1.4. Antibiothérapie empirique et sa gestion chez le prématuré :

Un traitement ATB précoce est courant chez les prématurés en raison de leur risque important de septicémie précoce et de ses conséquences, mais une exposition prolongée aux ATB en l'absence d'infection prouvée est également associée à une morbidité et une mortalité importantes d'où la nécessité d'intensifier les efforts de gestion des antimicrobiens dans l'USIN, où l'utilisation d'ATB reste élevée dans une population exposée à un risque important de conséquences d'expositions potentiellement évitables. Une approche idéale pour une antibiothérapie empirique précoce serait une approche qui identifie et traite avec précision les personnes à risque élevé tout en épargnant celles à faible risque [160].

Flannery et al. ont réalisé une étude sur la pratique de prescription des ATB chez les NNés à TBPN et chez ceux à Extrême bas poids à la naissance (EBPN), et Trois grands thèmes découlent de leurs résultats [160]:

- la majorité des prématurés des deux catégories sont exposés aux ATB au cours des premiers jours de leur vie.
- une proportion significative des nourrissons des deux catégories reçoivent une antibiothérapie précoce pendant plus de 5 jours.
- il existe une variabilité marquée de la proportion de nourrissons recevant un régime de traitement prolongé.

Il a été observé qu'un nourrisson de faible poids à la naissance sur quatre et un nourrisson sur trois au sein de la cohorte à l'étude avaient été exposés à une antibiothérapie précoce prolongée, et bien que la raison derrière chaque traitement est inconnue, La proportion de prématurés traités a trop dépassait les estimations déjà publiées de la septicémie précoce prouvée par culture [160].

Une deuxième étude suggère que 93% de toutes les utilisations de l'antibiothérapie, concernait des nourrissons sans infection confirmée par culture, ECUN, cellulite ou infection congénitale [160].

Ces données illustrent certains des obstacles rencontrés par les professionnels de la santé de l'USIN lorsqu'ils tentent d'évaluer le risque de septicémie précoce chez les prématurés, notamment la difficulté de distinguer les signes cliniques de la septicémie précoce de ceux liés à d'autres causes non infectieuses. Cette ambiguïté se prête au sur-traitement et à la variabilité des pratiques de prescription. Il semble donc évident qu'une approche modifiée de l'évaluation des risques et de la prescription précoce d'ATB chez les prématurés est nécessaire, mais la meilleure façon de procéder reste problématique. Les efforts récents d'intendance antimicrobienne menés chez les NNés prématurés et nés à terme peuvent donner des orientations. Il a été démontré que la création et la mise en œuvre d'un outil d'estimation du risque et d'un outil d'évaluation clinique multi-variable pour septicémie précoce réduisaient de manière significative l'exposition précoce aux ATB [160].

Cet outil est présenté par un calculateur de septicémie précoce basé uniquement sur les données maternelles et qui a été mis à disposition pour un usage clinique. Ce n'était que par la suite que la présentation clinique du NNé a été intégrée à la prévision du risque, et des recommandations basées sur la probabilité de septicémie précoce ont été incluses dans le calculateur. Un outil d'évaluation similaire pourrait aider à identifier avec précision et potentiellement à réduire la prescription d'ATB chez un quart à un tiers des nourrissons de très faible poids corporel [161].

1.4.1. Choix de l'antibiothérapie empirique en cas de septicémies chez le prématuré <34 SG [162]:

Septicémie précoce - L'association de l'ampicilline et de la gentamicine est efficace dans le traitement de la plupart des agents pathogènes courants responsables de la septicémie précoce chez les prématurés, tels que les SGB et *E. coli*. En raison de l'émergence d'organismes résistant aux céphalosporines, en particulier les espèces *Enterobacter*, *Klebsiella* et *Serratia*, L'utilisation systématique d'une céphalosporine de troisième génération pour le traitement de la septicémie néonatale n'est pas recommandée, sauf chez les patients suspectés de méningite bactérienne à Gram négatif en raison de son excellente pénétration dans le LCR.

Septicémie tardive - Chez les NNés prématurés présentant une septicémie tardive, le choix d'une antibiothérapie empirique doit être fondé sur l'organisme probable et ses caractéristiques de sensibilité aux ATB pour une pépinière donnée, ainsi que sur le contexte clinique. Dans notre centre, l'organisme causal prédominant pour la septicémie tardive chez les NNés prématurés est le SCoN, et les bactéries *S. aureus* et à Gram négatif sont des agents pathogènes courants. En conséquence, nous utilisons une combinaison de vancomycine et de gentamicine comme antibiothérapie empirique initiale en attendant l'isolement de l'organisme responsable de la culture et sa sensibilité aux ATB.

Des schémas empiriques alternatifs sont utilisés dans certains cas en fonction de facteurs cliniques supplémentaires, comme suit:

- Si une méningite est suspectée, nous ajoutons une céphalosporine à large spectre (par exemple, le céfotaxime, si disponible).
- Si une infection à *S. aureus* est suspectée, le traitement empirique comprend la vancomycine, la nafcilline ou l'oxacilline. L'infection à *S. aureus* se présente souvent comme une infection au site focal, telle qu'une atteinte des tissus mous, de la peau, des articulations ou des os.
- Si une infection à Gram négatif est suspectée ou si l'évolution est fulminante, nous ajoutons de la ceftazidime pour la couverture d'une éventuelle infection à *Pseudomonas*.

1.4.2. Initiation de l'antibiothérapie empirique pour suspicion de septicémie précoce :

Comme l'initiation empirique des ATB pour la septicémie précoce constitue un moteur important d'usage d'ATB dans les USIN, sa restriction peut avoir un impact considérable sur l'antibiothérapie globale chez le prématuré. Une politique écrite et un audit peuvent être nécessaires pour établir l'équilibre, assurer la conformité et déterminer les mesures d'équilibre. Un exemple de politique pour l'évaluation de la septicémie précoce chez le prématuré inférieur à 34 SG est représenté par l'algorithme (figure 14) et qui a pour but de clarifier la situation et d'aider à la prise de la décision thérapeutique [163]:

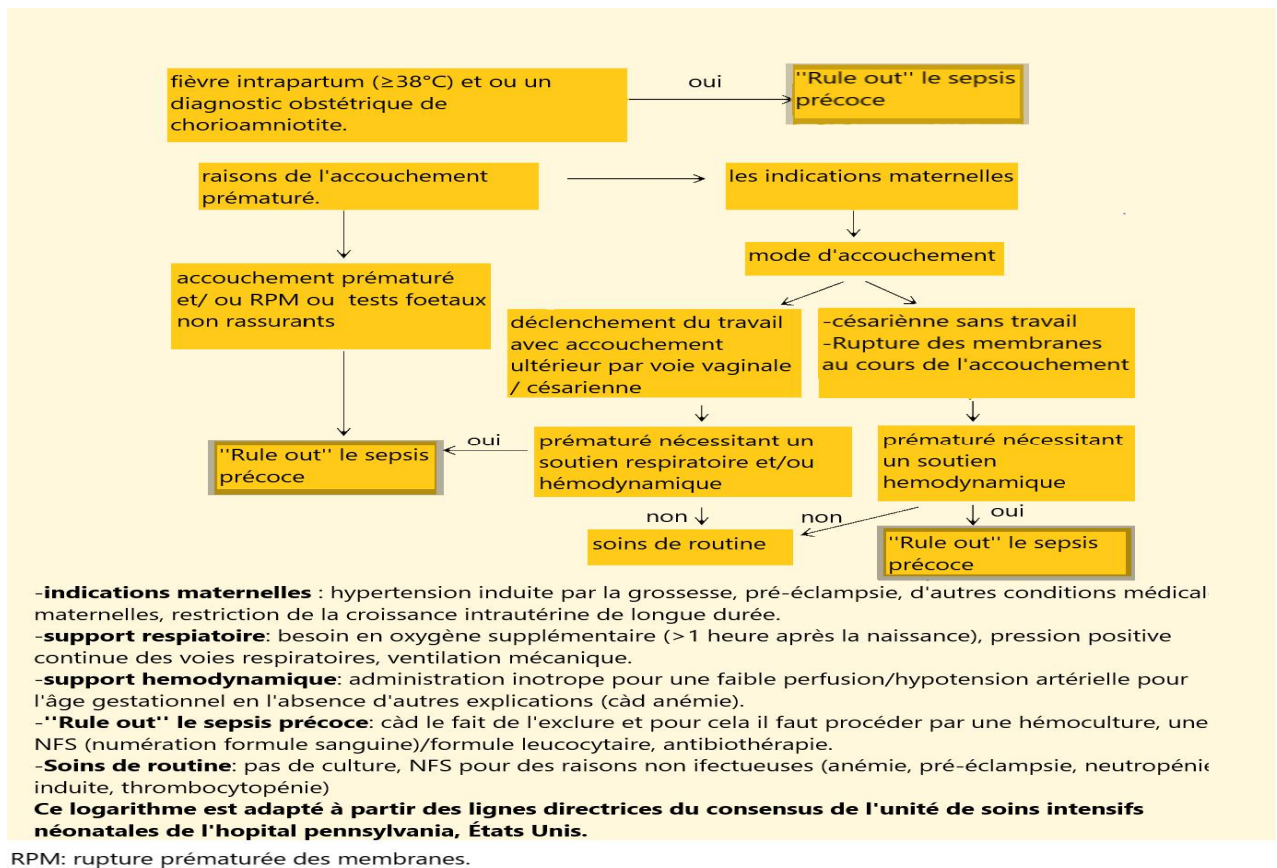


Figure 14: Lignes directrices pour l'évaluation de la septicémie précoce chez les prématurés < à 34 semaines de gestation [163].

1.4.3. Durée de l'antibiothérapie empirique :

C'est une durée qui varie d'un établissement à l'autre, en effet elle n'est pas standard.

-Une étude qui avait pour but d'évaluer l'impact d'une exposition précoce aux ATB sur divers résultats néonataux, a utilisé la définition pragmatique de 3 jours d'ATB empiriques, qui reflète le moment d'inversion habituel des résultats d'hémoculture [164].

-Cordero et Ayres ont indiqué que, dans leur cohorte de 742 nourrissons présentant un EBPN (≤ 1000 g) avec des hémocultures initiales stériles 60% ont reçu des ATB empiriques pendant une durée > 3 jours. Ils ont conclu que la décision d'étendre la durée de l'antibiothérapie empirique semblait être une décision institutionnelle et non une décision basée sur la gravité de la maladie [165].

- Cotten et ses collaborateurs ont indiqué que 53% des 4039 nourrissons à TBPN avaient reçu un traitement ATB empirique initial pendant 5 jours malgré des hémocultures stériles. Dans leur étude, le traitement ATB empirique initial prolongé des nourrissons à TBPN était associé à des taux de décès et d'ECUN significativement plus élevés et à une tendance à un taux d'ECUN seul plus élevé même après ajustement en fonction du centre d'étude, de l'âge gestationnel et d'autres facteurs périnataux [165].

1.4.4. Arrêt de l'antibiothérapie empirique [163]:

La poursuite des ATB en l'absence de signes d'infection tels qu'une bactériémie ou une cellulite contribue de manière significative à l'utilisation globale des ATB dans l'USIN. Il n'existe aucun algorithme clinique standard permettant d'éclairer de telles décisions, ce qui s'ajoute probablement à la grande variation du traitement de l'infection à culture négative d'un centre à l'autre.

Le potentiel des biomarqueurs (CRP, PCT, IL-8) pour éclairer les décisions relatives aux ATB a été étudié, La sensibilité des biomarqueurs, même combinés, n'est pas assez haut pour être le seul déterminant du refus de l'initiation aux antibiotiques dans la population extrêmement prématurée.

L'initiation aux antibiotiques guidée par un biomarqueur donnera probablement les meilleurs résultats dans des scénarios avec une faible probabilité antérieure d'infection vraie, taux élevé d'utilisation d'antibiotiques et parmi les populations à faible risque de morbidité si le traitement est retardé.

Un essai chez des NNés a révélé que l'ajout d'interleukine 8 (≥ 70 pg / ml) à la prise en charge standard (signes cliniques et CRP > 10 mg /l) chez 1291 admissions en USIN ont entraîné une réduction de 49,6% à 36,1% ($p < 0,001$) d'initiation d'antibiotiques sans aucune infection «manquée». Cependant, l'étude ne portait pas sur les nouveau-nés prématurés et n'incluait que 13 cas d'infection confirmée par la culture.

Globalement, le rôle des biomarqueurs dans la détermination de la prescription d'antibiotiques chez les prématurés reste prometteur mais incertain. Les études faisant état d'une réduction de l'utilisation d'antibiotiques avec un traitement guidé par un biomarqueur ont des taux d'utilisation de base élevés qui auront un impact sur l'ampleur de l'effet prévu lorsqu'ils sont traduits dans un contexte différent. En attendant des études définitives, la première étape consisterait peut-être à optimiser la technique de collecte des hémocultures et envisager l'arrêt des antibiotiques chez enfants de culture négative.

Les stratégies pour soutenir la prise de décision lorsqu'un traitement d'une infection à culture négative est envisagé, sont résumées dans le (tableau XIV).

Tableau XIV: Stratégies visant à optimiser l'usage des antibiotiques dans le cas de septicémie à culture négative chez les prématurés [163].

Evaluation de la septicémie	
Hémoculture	1. obtenir au moins 1 ml de sang par flacon d'hémoculture 2. envisager deux cultures distinctes pour optimiser l'identification des espèces contaminantes après 72 heures de vie
culture du LCR	envisager fortement d'obtenir une culture avant l'initiation des antibiotiques pour une évaluation après 72 heures de vie
culture d'urine	1. envisager fortement la culture d'urine chez les NNés à TBPN sans cathéter centrales 2. Obtenir une culture par un catheter ou par aspirat sus-pubien pour minimiser l'isolement des espèces contaminantes
cultures non bactériennes	1. envisager un test CMV d'urine chez le nourrisson à PN<1000g nourri au lait maternel 2. envisager des tests supplémentaires des virus respiratoires et gastro-intestinaux spécifiques au site au cours des saisons appropriées
choix et durée de l'antibiothérapie	
Procéder à un examen annuel des isolats de culture spécifiques à une unité et des données de sensibilité aux antibiotiques pour éclairer le choix empirique d'antibiotiques.	
Cesser les antibiotiques lorsque les hémocultures sont stériles au bout de 36 à 48 heures d'incubation.	
Si la décision d'administrer empiriquement des antibiotiques pour une ICN présumée est prise	
1. Utilisez les données de colonisation spécifiques au patient pour choisir l'antibiotique le moins large	
2. Définir les directives locales pour la durée de l'antibiothérapie pour ICN présumée	
3. Assurez-vous que tous les membres de l'équipe de soins cliniques et les parents ou tuteurs du n	
l'administration d'antibiotiques en cas d'ICN présumées.	
4. Impliquer l'équipe d'intendance dans la prise de décision.	

TBPN: très bas poids à la naissance LCR: liquide céphalo-rachidien CMV: citomégalovirus PN:poids à la naissance ICN: infection à culture négative

1.5.Risques liés aux antibiotiques chez le prématuré :

Les risques prévisibles d'exposition aux ATB incluent des problèmes tels que la toxicité aiguë des médicaments, la nécessité d'un accès par voie intraveineuse et les coûts et les conséquences imprévues potentielles d'une surveillance accrue.

Une compréhension évolutive du rôle du microbiome dans la santé humaine a ajouté de nouveaux risques, potentiellement plus envahissants et actuellement imprévisibles. L'exposition aux ATB chez le NNé lors de leur administration par la mère juste avant l'accouchement, et leur administration néonatale après la naissance, les deux modifient la composition du microbiome du NNé très tôt dans sa jeunesse.

L'administration précoce et intensive d'ATB aux prématurés est associée à de profondes altérations du microbiote intestinal et potentiellement à un risque accru d'ECUN, de septicémie ou de décès.

Une réduction frappante de la diversité microbienne a été observée quelques jours après l'administration intensive d'ATB et a persisté pendant les trois semaines. Une utilisation plus intensive des ATB a augmenté la représentation par *Enterobacter*, qui comprend les espèces pathogènes couramment rencontrées dans les maladies nosocomiales [166].

De nombreuses études précliniques permettent de mieux comprendre les mécanismes qui permettent à un microbiote altéré d'influencer l'état immunitaire de l'hôte et la santé générale.

Enfin, l'émergence d'organismes multirésistants reste une menace sous-estimée mais de plus en plus signalée dans les unités néonatales [163].

La mesure dans laquelle un nourrisson souffrira d'un ou de plusieurs des effets indésirables, les résultats associés à l'utilisation d'ATB sont difficiles à prédire. Cependant, il est clair que l'utilisation d'ATB est combiné à un risque cumulatif qui n'est ni totalement prévisible ni immédiatement gérable [163].

Il y'a 3 hypothèses justifiant l'antibiothérapie empirique :

- cultures microbiologiques manquent de sensibilité suffisante pour détecter infection existante;
- Un examen clinique et des tests non microbiologiques servent de substituts raisonnables pour identifier une infection;
- la décompensation clinique observée à l'examen ou L'état inflammatoire capturé lors des tests de laboratoire est d'origine bactérienne et provient d'une bactérie sensible qui répondra au type et à la durée de l'ATB choisi.

Aucun essai clinique n'a testé ces hypothèses. En effet, la plupart des études observationnelles contestent ces hypothèses, constatant une mortalité et une morbidité accrues chez les nourrissons traités avec des ATB prolongés en l'absence d'infection confirmée par culture par rapport aux nourrissons présentant des caractéristiques cliniques prises en charge sans ATB [163].

1.6.Dosage des antibiotiques chez le prématuré [167]:

Un traitement ATB précoce et approprié pour les infections graves du prématuré, peut sauver la vie; par conséquent, une posologie appropriée des ATB est essentielle. La posologie des ATB est particulièrement difficile chez les nourrissons. Les nourrissons diffèrent physiologiquement des enfants plus âgés et des adultes, et ces différences résident dans la répartition, le métabolisme et l'élimination. Par rapport aux enfants plus âgés et aux adultes, les nourrissons se caractérisent par :

- Absorption variable des médicaments oraux en raison d'une augmentation du pH gastrique,
- Retard du processus de vidange gastrique, d'une diminution motilité intestinale et augmentation de la perméabilité intestinale.
- Masse musculaire limitée et un rapport surface / poids élevé peut conduire à des taux élevés d'injection intramusculaire et percutanée.
- Proportion plus élevée de masse corporelle totale en eau et un plus grand pourcentage d'eau dans le compartiment extracellulaire, entraînant une augmentation du volume de distribution pour les médicaments hydrosolubles.

- Faible pourcentage de graisse et de muscle par masse corporelle néonatale peut entraîner des concentrations plasmatiques élevées de médicaments lipophiles.
- Concentrations plasmatiques de protéines plus faibles et une liaison aux protéines de transport du médicament de plus faible affinité par rapport aux enfants plus âgés et aux adultes. Ces propriétés entraînent des concentrations plus élevées de médicament non lié qui peut facilement traverser les membranes et peut dans le cas des médicaments qui ciblent le système nerveux central (SNC), une perméabilité accrue de la barrière hémato-encéphalique et un ratio plus élevé de débit sanguin systémique peut entraîner une efficacité accrue et des effets indésirables du SNC plus fréquents ou graves chez les nourrissons. Les propriétés de liaison aux protéines chez les nourrissons peuvent également affecter le métabolisme et la clairance du médicament.
- Une liaison protéique plus faible chez les nourrissons peut entraîner un métabolisme hépatique élevé et une clairance rénale étonnamment élevés pour certains médicaments.
- Une expression plus faible des enzymes hépatiques, un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur normalisé à la taille, et la sécrétion tubulaire immature et la réabsorption tubulaire chez les nourrissons le plus souvent entraîne une diminution du métabolisme et de la clairance du médicament par masse corporelle par rapport aux enfants plus âgés et adultes.

Les différences physiologiques chez les nourrissons par rapport aux enfants plus âgés et aux adultes exigent une attention particulière à la posologie appropriée des ATB à partir des études menées chez les populations plus âgées. De plus, la variabilité interindividuelle dans la disposition des médicaments est prononcée, ce qui peut entraîner des différences substantielles d'exposition chez les nourrissons de tailles et d'âges similaires. Par conséquent, la posologie chez les nourrissons nécessite une étude directe et une attention particulière à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamique du médicament.

Des techniques de modélisation et de simulation pharmacocinétiques peuvent être utilisées pour surmonter bon nombre des problèmes rencontrés et les défis associés à la posologie chez les nourrissons. Ces méthodes intègrent des caractéristiques néonatales qui influent sur l'utilisation des médicaments afin d'en déduire des schémas posologiques spécifiques au NNé. Les caractéristiques couramment incorporées comprennent l'âge, le poids et les indicateurs de la gravité de la maladie.

Le dosage des ATB chez le prématuré est basé sur les des marqueurs de croissance et de maturation néonatales:

- APN: le nombre de jours ou de semaines après la naissance.
- âge postmonstruel (APM) : la somme de l'âge gestationnel et l'APN (en semaines).
- APN et l'âge gestationnel
- Poids de naissance et l'âge gestationnel

Ainsi que sur les marqueurs de dysfonctionnement rénal :

- créatinine sérique
- Taux de filtration glomérulaire
- Cystatine-C
- NGAL
- molécule d'atteinte rénale (KIM-1)

1.6.1. Dosage basé sur les marqueurs de croissance et de maturation néonatale :

Les recommandations représentatives au dosage intraveineux concernant les ATB fréquemment utilisés chez le nourrisson sont présentées dans le (Tableau XV) subdivisé ci-dessous :

Tableau XV : Recommandations représentatives relatives au dosage intraveineux des antibiotiques fréquemment utilisés chez le nourrisson [167]

ATB	Label de la FDA	AAP/ livre rouge ou thérapie microbienne pédiatrique de Nelson	Etudes de PK	OMEC ou hypothermie
Ampicilline	- Septicémie: 150-200mg/kg/j (Pas d'intervalle fourni)	Non Méningite: ≤ 2kg: - APN ≤ 7j: 50mg/kg/dose chaque 12h - APN 8-28: 50mg/kg/dose chaque 8h	- AG ≤ 34 SEM et APN ≤ 7j 50mg/kg/dose chaque 12h - AG ≤ 34 SEM et APN ≤ 8j et ≤ 28j 75mg/kg/dose chaque 8h	
	- Méningite: 150-200mg/kg/j div chaque 3-4h	≤ 2kg: - APN ≤ 7j: 50mg/kg/dose chaque 12h - APN 8-28: 50mg/kg/dose chaque 6h	Prématurité: 33,3 mg/kg/dose chaque 8h - APN < 7j : 25mg/kg/dose chaque 12h - APN 7-28j : 50mg/kg/dose chaque 8h	
Céfazoline	25-50mg/kg/j div chaque 6-8h (jusqu'à 100mg/kg/j pour infections graves)	Prophylaxie chirurgicale: Dose unique de 50mg/kg	Méningite: - APN ≤ 7j: 50mg/kg/dose chaque 8h - APN 8-28j: 50mg/kg/dose chaque 6h ou 66,6mg/kg/dose chaque 8h	
		≤ 2kg: - APN ≤ 7j: 25mg/kg/dose chaque 12h - APN 8-28j: 25mg/kg/dose chaque 12h > 2kg: - APN ≤ 7j: 25mg/kg/dose chaque 12h - APN 8-28j: 25mg/kg/dose chaque 8h		

à suivre

Céfotaxime:	<p>0-1 SEM: 50mg/kg/dose ttes les 12h</p> <p>1-4 SEM: 50mg/kg/dose ttes les 8h</p> <p>>4 SEM: 50-180 mg/kg/j div ttes les 4-6h</p>	<p>≤2kg: - APN ≥7j: 50mg/kg/dose ttes les 12h</p> <p>- APN 8-28j: 50mg/kg/dose ttes les 8-12h</p> <p>> 2kg: - APN ≤7j: 50mg/kg/dose ttes les 12h.</p> <p>- APN 8-28j: 50mg/kg/dose ttes les 8h</p>	<p>-APN ≤7j: 100-150mg/kg/j div ttes les 8-12h</p> <p>- APN 8-28j: 150-200mg/kg/div ttes les 6-8h</p>	OMEC: dosage standard par le label de la FDA
Céfépime:	Non étiqueté pour âge < 2mois	<p>≤2kg: - APN ≤7j: 50mg/kg/dose ttes les 12h</p> <p>- APN 8-28j: 50mg/kg/dose ttes les 8h 12h</p> <p>> 2kg: - 50mg/kg/dose ttes les 8h.</p>	<p>- APN <14j: 30mg/kg/dose ttes les 12h</p> <p>APN > 14j: 50/kg/dose ttes les 8h</p>	
Linézolide:	<p><7j: 10mg/kg/dose de chaque 12h</p> <p>>7j: 10mg/kg/dose chaque 8h</p>	<p>≤2kg: - APN ≤7j: 10mg/kg/dose chaque 12h</p> <p>- APN 8-28j: 10mg/kg/dose chaque 8h</p> <p>>2kg: 10mg/kg/dose chaque 8h</p>	Dose de 10mg/kg chaque 8h	

Céftazidime**0 à 4 SEM:**30 mg / kg / dose
chaque 12h**≤ 2 kg:**

- APN ≤ 7 j : 50 mg / kg / dose chaque 12h
- APN 8-28 j : 50 mg / kg / dose chaque 8-12h

> 2 kg:

- APN ≤ 7 j : 50 mg / kg / dose chaque 12h
- ANP 8-28 j : 50 mg / kg / dose chaque 8h

Méningite:

- APN ≤ 7 j : 100-150 mg / kg / j div chaque 8-12h

- APN 8-28 j : 150 mg / kg / j div chaque 8h

Clindamycine**< 1 mois d'âge**15-20 mg / kg / j
div chaque 6-8h**≤ 2 kg:**

- APN ≤ 7 j : 5 mg / kg / dose chaque 12h
- APN 8-28 j : 5 mg / kg / dose chaque 8h

> 2 kg:

- APN ≤ 7 j : 5 mg / kg / dose chaque 8h
- APN 8-28 j : 5 mg / kg / dose chaque 6h

- APM ≤ 32 SEM: 5 mg / kg chaque 8h
- APM > 32-40 SEM: 7 mg / kg chaque 8h
- APM > 40 à 60 SEM: 9 mg / kg chaque 8h

Gentamicine**≤ 1 SEM:**2,5 mg / kg / dose
chaque 12h**> 2 kg:**

- APN ≤ 7 j : 4 mg / kg / dose chaque 24h
- APN 8-28 j : 4-5 mg / kg / chaque 24h

≤ 2 kg:

- APN ≤ 7 j : 5 mg / kg / dose chaque 48h
- APN 8-28 j : 5 mg / kg / dose chaque 36h

- AG ≤ 29 SEM: 5 mg / kg / dose chaque 48h

- AG > 29 et ≤ 34 SEM: 4 mg / kg chaque 24h

Intervalle posologique de 36 à 48h aussi efficace que celui de toutes les 24h

Prophylaxie chirurgicale:

Dose unique de 2,5 mg / kg

Intervalle posologique de 36 à 48h aussi efficace que celui de toutes les 24h

Méropénem

≤ 2 kg:

Non étiqueté pour un âge < 3 mois.

-APN ≤ 14 j : 20 mg / kg / dose chaque 12h
-APN 15-28 j : 20 mg / kg / dose chaque 8h

> 2 kg:

-APN ≤ 14 j : 20 mg / kg / dose 8h
-APN 15-28 j : 30 mg / kg / dose chaque 8h

-AG < 32 SEM et APN < 14 j : 20 mg / kg / dose chaque 12h

-AG < 32 SEM et ≥ 14 j : 20 mg / kg / dose chaque 8h

-AG ≥ 32 SEM et < 14 j : 20 mg / kg / dose chaque 8h

-AG ≥ 32 SEM et ≥ 14 j : 30 mg / kg / dose chaque 8h

-AG > 30 semaines: 40 mg / kg / dose chaque 8h, perfusion de 4h si CMI 4-8 µg / mL ou méningite

Métronidazole

Non étiqueté pour pédiatrie

≤ 2 kg:

7,5 mg / kg / dose chaque 12h

> 2 kg:

dose de charge: 15 mg / kg

Maintien de la dose:

APN ≤ 7 j : 7,5 mg / kg / dose chaque 8h

APN 8-28 j : 7,5 mg / kg / dose chaque 6h

Dose de chargement: 15 mg / kg

-APM < 34 SEM: 7,5 mg / kg / dose chaque 12h

-APM 34-40 SEM: dose de 7,5 mg / kg / chaque 8h

-APM > 40 SEM: 7,5 mg / kg / chaque 6h

Prophylaxie chirurgicale:

< 1,2 kg: dose unique de 7,5 mg / kg de 30 à 60 min avt la procédure.

≥ 1,2 kg: 15 mg / kg en une seule dose de 30 à 60 min avt la procédure.

Nafcilline	Non étiqueté pour la pédiatrie	<p>< 2 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> -APN ≤ 7 j : 25 mg / kg / dose chaque 12h -APN 8-28 j : dose de 25 mg / kg /chaque 8h <p>> 2 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> -APN ≤ 7 j : 25 mg / kg / dose chaque 8h -APN 8-28 j : 25 mg / kg / dose chaque 6h 	<p>Bébés à FPN:</p> <ul style="list-style-type: none"> < 7 j : 50 mg / kg / dose chaque 12h > 7 j : 33 mg / kg / dose chaque 8h <p>Méningite:</p> <ul style="list-style-type: none"> -APN ≤ 7 j : 75 mg / kg / j div chaque 8-12h -APN 8-28 j : 100-150 mg / kg / j div chaque 6-8h
Pénicilline G cristalline	<p>septicémie:</p> <p>150.000 à 300.000 unités / kg / jour div chaque 4-6h</p> <p>méningite:</p> <p>250 000 unités / kg / jour div chaque 4h</p> <p>*des réductions appropriées devraient être fait chez les NNés</p>	<p>≤ 2 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> -APN ≤ 7 j : 25 000 à 50 000 unités / kg / dose chaque 2h -APN 8-28 j : 25 000 à 50 000 unités / kg / dose chaque 8h <p>> 2 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> -APN ≤ 7 j : 25 000 à 50 000 unités / kg / dose chaque 12h -APN 8-28 j : 25 000 à 50 000 unités / kg / dose chaque 8h 	<p>Bébés à TBP:</p> <ul style="list-style-type: none"> 25 000 unités / kg / dose chaque 12h
		<p>méningite:</p> <ul style="list-style-type: none"> -APN ≤ 7 j : 250 000 à 450 000 unités / kg / j div chaque 8h -APN 8-28 j : 450 000-500 000 unités / kg / j div chaque 6h 	

Piperacillin Non étiqueté pour <2kg et ≤7 j :

un âge <2 mois
100 mg de piperacilline / kg / dose chaque 8h
<2 kg et 8-28 jours:
80 mg de piperacilline / kg / dose chaque 6h
≥2 kg:
80 mg de piperacilline / kg / dose chaque 6h

-APM ≤ 30 SEM: 100 mg / kg / dose chaque 8h
APM 30-35 SEM: 80 mg / kg / dose chaque 6h
APM 35-49 SEM: 80 mg / kg / dose chaque 4h

-PN 1kg et APN 3 j : 10 mg / kg / dose chaque 8h
-PN 4,5 kg et APN 7 j : 100 mg / kg / dose chaque 6h

Vancomycine

Dose de APN ≤60 j :

changement:

-AG ≤28 sem (Scr en mg / dL):

15 mg / kg / dose Scr <0.5: 15 mg / kg / dose chaque 12 h

Entretien:

Scr 0.5-0.7: 20 mg / kg / dose chaque 24h

≤1 sem:

Scr 0.8-1: 15 mg / kg / dose 24h

10 mg / kg / dose

Scr 1.1-1.4: 10 mg / kg / dose chaque 24h

chaque 12h

Scr > 1.4: 15 mg / kg / dose chaque 48 h

> 1 sem:

-AG > 28 sem (Scr en mg / dL):

10 mg / kg / dose Scr <0.7: 15 mg / kg / dose chaque 12 h

chaque 8h

Scr 0,7-0,9: 20 mg / kg / dose 24h

Scr 1-1.2: 15 mg / kg / dose chaque 24h

Scr 1.3-1.6: 10 mg / kg / dose chaque 24h

Scr > 1.6: 15 mg / kg / dose chaque 48h

APN > 60 j : 45-60 mg / kg / j div chaque 8h

Méningite:

-APN ≤7 j : 20-30 mg / kg / jou div chaque 8-12h

-APN 8-28 j : 30-45 mg / kg / j div chaque 6-8h

OMEC:

20 mg / kg une fois, puis vérifiez les concentrations de 2h
et de 8-12h.

AAP: Académie Américaine de pédiatrie/AG: Age Gestationnel/APM: Age post-menstruelle/APN: Age post-néonatal/ATB: Antibiotique
BPN: Bas poids à la naissance/div: divisé/FDA: Food and drug administration/OMEC: Oxygénation par membrane extra-corporelle/PK:
Pharmacocinétique/PN: poids à la naissance/Scr: Créatinine sérique

Remarques:

**les NNés légèrement prématuré peuvent atteindre un poids de 2500g (2,5kg) et donc leur prise en charge ATB en ce qui concerne les posologies et le dosage est la même qu'un nouveau né à terme.

** un APM inférieur à 37 semaines, désigne que le NNé est prématuré

** un APM supérieur à 37 semaines peut ou ne pas inclure des NNés prématurés

** l'APN tout seul ne nous permet pas de connaître s'il s'agit d'un NNé prématuré ou pas.

1.6.2. Dosage basé sur les marqueurs de la fonction rénale :

Les avantages et les inconvénients d'un dosage ATB basé sur des indicateurs de la fonction rénale sont représentés dans le (tableau XVI) ci-dessous :

Tableau XVI : Avantages et inconvénients d'un dosage antibiotique basé sur des indicateurs de la fonction rénale [167]

	Créatinine sérique	Estimation du DFG	Cystatine C	lipocaline associée à la gélatinase neutrophile	Molécule de lésion rénale-1
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Valeur de laboratoire fréquemment obtenue - Résultats obtenus rapidement - Calculs complexes non requis - Couramment utilisé pour identifier le dysfonctionnement rénal 	<ul style="list-style-type: none"> - Compté pour la créatinine sérique - des variations incorporées dans la fonction rénale par l'âge et le sexe. 	<ul style="list-style-type: none"> - Concentrations sériques ne dépend que de la DFG - Augmente plus vite que la Scr quand le DFG diminue - estimations indépendantes du DFG, âge, sexe, poids ou taille - incapable de traverser le placenta; ne devrait pas refléter la fonction rénale maternelle 	<ul style="list-style-type: none"> - Facilement mesuré - s'élève tôt après lésion rénale 	<ul style="list-style-type: none"> - Détecté dans l'urine uniquement avec une LRA - Corrélié avec la mortalité due à un dysfonctionnement rénal chez les nourrissons TBP
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Reflète la créatinine maternelle à la première semaine après la naissance - Changements fréquents, en fonction de l'âge et l'état clinique - Les valeurs peuvent ne pas refléter les petits changements dans le débit urinaire ou le DFG. - Les valeurs sont basées sur l'essai utilisé pour réaliser le test, sur les taux de protéines et sur la bilirubine néonatale. 	<ul style="list-style-type: none"> - Peut être calculé par une variété de méthodes - équation de Schwartz surestime le vrai DFG - Le calcul dépendra d'une mesure de hauteur précise 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût élevé - Disponibilité limitée - Manque de preuves solides et essais cliniques 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'essais d'évaluation de son utilisation au dosage d'antibiotique 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'essais d'évaluation de son utilisation au dosage d'antibiotique

DFG: débit de filtration glomérulaire/ LRA: lésion rénale aigue/ TBP: très bas poids à la naissance.

2. Mélatonine comme traitement adjuvant de la septicémie:

La mélatonine est un antioxydant très efficace, un piègeur de radicaux libres et un régulateur circadien primaire. La mélatonine a des propriétés antioxydantes importantes en raison de ses effets directs et indirects, la mélatonine élimine directement l'oxygène réactif et les espèces azotées réactives, empêche l'oxydation moléculaire, améliore la physiologie des mitochondries et restaure l'homéostasie du glutathion et, indirectement, la mélatonine a la capacité de stimuler les activités des enzymes impliquées dans le cycle et la production de glutathion. La mélatonine, en réduisant les dommages causés par les radicaux libres, peut constituer un agent protecteur efficace pour les NNés comme chez les adultes. Plusieurs études cliniques sur la mélatonine ont montré qu'elle réduit le stress oxydatif chez les NNés humains atteints de sepsis, de détresse hypoxique ou d'autres conditions caractérisées par une génération excessive de radicaux libres. Plusieurs études ont testé son efficacité dans la lutte contre les lésions oxydatives dans les maladies du NNé. El-Mashad et al. ont indiqué que la concentration en mélatonine endogène était augmentée dans la septicémie néonatale tardive et peut potentiellement être utilisée comme marqueur de la septicémie, en particulier en association avec la CRP [168].

Une étude égyptienne [169] avait pour but d'évaluer l'efficacité de la mélatonine en tant qu'adjuvant traitement de la septicémie néonatale en comparant entre deux groupes de NNés dont les prématurés :

- G1 recevant la mélatonine par tube nasogastrique à coté des ATB standards.
- G2 recevant uniquement des ATB.

Il a été constaté ce qui suit :

- une baisse significative de la CRP après 24 et 72 heures d'administration de mélatonine chez les NNés du G1 par rapport au G2
- Une augmentation significative du nombre de plaquettes après 72 heures d'administration de mélatonine, pour le G1 par rapport à G2
- Une baisse significative La numération leucocytaire totale après 24 et 72 heures d'administration de mélatonine, pour le G1 en comparaison avec le G2.

De même, El-Faragy et al. dans le cadre d'une autre étude égyptienne ont constaté que l'administration de mélatonine en tant qu'adjuvant traitement dans le traitement de la septicémie du NNé prématuré est associée à une amélioration de résultats cliniques et de laboratoire [168].

IX. Prévention :

1. Prévention des infections nosocomiales chez le prématuré [170]:

Selon les lignes directrices américaines :

1.1. Hygiène personnelle et la protection contre les infections :

Tous les membres du personnel, y compris les travailleurs temporaires, devraient être formés à l'hygiène des mains, à l'hygiène personnelle, à l'utilisation de vêtements de travail propres, à l'absence de bijoux etc. Le responsable doit répéter ces routines avec les employés.

1.2. Soins intensifs protecteurs :

En raison d'un traitement très compliqué, il devrait toujours y avoir deux infirmières compétentes présentes par patient. Le fardeau des microbes et de la poussière dans le service constitue une contrainte majeure pour les prématurés dont le poids corporel à la naissance est faible et dont le système immunitaire est immature. Les prématurés dans les incubateurs sont protégés des particules environnementales et des déchets microbiens de la peau et des cheveux du personnel et des visiteurs.

Ce fardeau peut être réduit par les mesures suivantes pour le personnel et les visiteurs:

- Avant d'entrer dans la pièce, désinfecter ou laver les mains. Retirer la montre, bijoux etc.
- Utiliser un bonnet, un masque chirurgical et une blouse / tenue propre.
- Dans la pièce: désinfecter ou laver les mains jusqu'au coude.
- Avant et après le travail dans l'unité: désinfecter ou laver les mains.
- Avant de planifier les travaux à l'intérieur de l'incubateur, il faut désinfecter les mains, les poignets et les avant-bras jusqu'au coude. Laisser sécher. Ou utiliser une blouse propre avec de longs bras, des manchettes et des gants stériles.

- Tout contact avec du matériel stérile, tel que cathéter veineux central, ventilateur, tubulure, etc., transmis au patient est effectué avec des gants stériles qui sont changés après chaque manipulation.
- Si le patient sort de l'incubateur, il faut utiliser une blouse propre avec des manchettes et des gants stériles, comme le font les parents.

1.3. Hygiène pour la protection des infections pour les parents et autres membres de la famille :

Les parents et les autres visiteurs apprennent l'hygiène personnelle, comme des vêtements propres et l'hygiène des mains. L'enfant est souvent admis longtemps. Les parents devraient apprendre à se comporter au sein du service pour ne pas causer la propagation d'infections au sein du service.

Les parents et les visiteurs devraient suivre les directives suivantes:

- Hygiène des mains à l'arrivée; changement de tenue ou port d'une blouse et s'assurer d'une nouvelle hygiène des mains avant d'entrer dans le service.
- Vêtements de dessus et les sacs sont rangés dans une armoire conçue pour la famille avant d'entrer dans le service. L'armoire est nettoyée après chaque période familiale ou plus souvent pendant un séjour plus long.
- Porter des vêtements de protection propres et veiller à une bonne hygiène des mains avant et après la visite au département, avant et après les soins à l'enfant et les autres contacts.
- Ne pas entrer dans la salle pour textiles, équipements, poubelles, débarras ainsi que dans les cuisines au lait, etc. ou dans d'autres locaux de service.
- Visites et nombre de personnes présentes: demander au responsable. Il faut prévoir un espace suffisant autour de l'enfant pour éviter la propagation de la contamination, en particulier s'il y a plus d'un enfant dans chaque chambre.
- Enfants infectés par certains types de bactéries sont placés dans des isolats pour prévenir la propagation des infections. Une armoire séparée pour les visiteurs de l'enfant infecté est utilisée. Un accord est passé avec les parents sur la manière de traiter l'infection.

- le dépistage de certaines infections est important pour prévenir la propagation de l'infection dans le département des enfants. Les visiteurs et le personnel sont inclus dans le programme de recherches.
- Toilettes avec lave-mains / douche pour les visiteurs doivent être connectées à l'armoire.

1.4. Lavabos et désinfectants :

- Doivent être facilement accessibles dans toutes les chambres des patients, les salles de désinfection, le bureau de service et à l'entrée vers les prématurés et les NNés.

- le lavabo doit être conçu et placé de manière à ce que les projections du bassin ne parviennent pas aux patients, à l'équipement ou aux boîtes à gants.

- Dans le lavabo et autour de la poignée, les bactéries à Gram négatif se développent bien. Ils se propagent et contaminent l'environnement par aérosol et éclaboussures, provoquant des infections.

Par conséquent, il devrait y avoir beaucoup d'espace autour de tous les lavabos. L'espace patient / lit / incubateur le plus proche doit être à au moins 2 m de l'évier pour éviter les aérosols et les éclaboussures.

- Hygiène des mains doit être effectuée de manière calme, sans aspersion d'eau sur les vêtements et l'environnement.

- Désinfectants pour les mains, de préférence des distributeurs, sont placés à toutes les entrées, salles de service, chambres des patients et bureaux de services, avec des affiches d'information et d'encouragement pour l'hygiène des mains.

- Crème pour les mains peut propager l'infection. Les microbes peuvent bien se développer dans la crème / la pommade. Évitez les boîtes de crème pour les mains ordinaires; utilisez de petits tubes jetables.

1.5. Désinfection des pièces et des surfaces :

En cas d'infections telles que SARM, ERV, BLSE, etc., toutes les pièces exposées à l'agent infectieux sont désinfectées. Les désinfectants souvent utilisés sont l'acide peracétique, le chlore et la chloramine à 5%; ils sont efficaces contre tous les agents à l'exception des prions, s'ils suivent les lignes directrices.

Pour les pièces avec beaucoup de matériel jetable à usage unique et autres équipements difficiles à désinfecter et / ou de nombreuses pièces à désinfecter, la désinfection au gaz peut être pratique. La désinfection au peroxyde d'hydrogène inactive la plupart des bactéries et des virus, à l'exception de la tuberculose. La désinfection par le gaz nécessite des mesures de contrôle pour vérifier l'élimination du gaz de la pièce (moins de 1 ppm de peroxyde d'hydrogène) avant son ouverture et contrôle de la qualité des spores pour assurer l'effet désinfectant.

1.6. Ventilation et refroidissement :

Les échanges d'air fréquents (8 à 14 / h) et l'alimentation en air frais de toutes les pièces réduisent la charge en bactéries et en particules. Le volume de bactéries dans l'air dans les chambres des patients doit être faible (<100 UFC / m³). La température de l'air doit avoir lieu dans le système de ventilation en dehors de la salle. Les systèmes de refroidissement dans les pièces sont à risque avec la germination de bactéries et de champignons sur des particules de poussière et des gouttelettes susceptibles de souffler dans la pièce. Les systèmes d'humidification peuvent également contenir *Legionella*.

Les prématurés doivent être protégés des activités de construction dans ou à proximité du service, car les particules de poussière libérées pendant le processus de construction peuvent contenir des bactéries et des champignons.

1.7. Achat, stockage et maintenance de matériel technique médical et de matériel jetable :

Les USIN ont besoin d'équipement médical avancé, de matériel réutilisable et de matériel jetable, ce qui peut constituer un défi pour l'hygiène et la protection contre les infections.

- Tous les équipements qui doivent être en contact avec (directement ou indirectement) des muqueuses stériles / tissus stériles doivent être stériles. Il faut vérifier si la marque «stérile» apparaît sur les emballages jetables.

- Tout le matériel qui devrait être en contact avec (directement / indirectement) la peau et les muqueuses normalement colonisées (cavité buccale, intestin) doit au moins être désinfecté; pas de microbes vivants, mais des spores peuvent se produire. Dans la plupart des cas, seuls des équipements stériles, tels que matériels / sondes, etc., doivent être utilisés pour les voies respiratoires supérieures et le tractus gastro-intestinal.

- Les dispositifs médicaux (DM) tels que les appareils à ultrasons, l'ECG (électrocardiogramme), les rayons X, etc. Doivent être lavés après utilisation et désinfectés avant utilisation. L'équipement doit être entreposé dans un endroit propre dans un sac en plastique jetable et désinfecté avec un chiffon juste avant la prochaine utilisation. En cas d'infection, le matériel doit être désinfecté complètement (même à l'intérieur) avant le prochain patient.

- Avant et après réparation et entretien, le matériel doit être nettoyé et désinfecté. Si l'équipement a été utilisé pour un patient infecté et qu'il n'a pas été nettoyé à l'intérieur par la suite, il est emballé et notifié au service technique du Département en tant que matériel infecté.

1.8. Accès intravasculaire :

Les procédures stériles d'établissement et de gestion de l'accès intravasculaire sont essentielles à la réussite du traitement. L'ouverture et la fermeture de tels systèmes doivent être effectuées de manière stérile.

1.9. Traitement de ventilation :

Tout le matériel pénétrant dans la cavité buccale / le système respiratoire doit être stérile et ultérieurement non contaminé par une flore autre que celle du patient. Lors de toutes les procédures d'aspiration, il convient d'utiliser chaque fois un nouvel équipement stérile jetable et des gants stériles (des gants non stériles sont souvent chargés de bactéries et de champignons). Le recyclage du «capteur de débit d'air», désinfecté de manière non satisfaisante, est associé à de multiples infections chez le prématuré.

Le changement de circuit de ventilation chez le NNé doit être effectué selon de bonnes routines pour éviter la pneumonie.

1.10. Alimentation par tube ou par seringue :

Tout le matériel pénétrant dans la cavité nasale / buccale / le ventricule doit être stérile (vérifier que le dispositif est étiqueté stérile). L'alimentation par le tube doit avoir lieu sans bactéries ou flore environnementales des mains du personnel qui nourrit l'enfant. La sonde doit être stérile à chaque fois qu'elle est posée; les seringues pour la nutrition doivent être stériles, emballées et utilisées une seule fois.

1.11. Antibiotiques/manipulation :

Une consommation souvent trop importante et continue d'agents antibactériens dans les USIN doit être minimisée et les agents induisant une résistance doivent être évités. Les résultats microbiologiques doivent être suivis d'un profil de résistance au médicament actuellement utilisé. Les ATB pour perfusion doivent être préparés dans des salles de médecine propres et les résidus après la perfusion doivent être immédiatement éliminés afin de réduire la pression sélective que les ATB peuvent exercer sur les microbes environnementaux.

1.12. Soins du patient :

La peau du plus petit prématuré est mince et facile à endommager. De petits dommages sur la peau peuvent constituer une passerelle vers les bactéries. Par conséquent, il faut utiliser uniquement du matériel ou des textiles stériles ou récemment décontaminés, provenant directement de stockages propres et destinés aux patients les plus petits et les plus faibles. On discute de ce qui serait le mieux pour la peau de l'enfant. Tous les moyens utilisés pour la peau tels les crèmes doivent être stériles, à dose unique et jetés après chaque utilisation.

1.13. Examen du patient :

Tous les équipements de l'incubateur du patient doivent être stériles ou avoir été récemment complètement désinfecté. Ceci s'applique aux stéthoscopes et à d'autres équipements tels que l'ECG, les sondes de radiographie, etc. La crème à ultrasons doit être administrée à dose unique (bon milieu de croissance) et désinfectée avant ouverture.

1.14. Bouteilles de lait et préparation des aliments :

La nutrition fournie doit satisfaire aux exigences correspondant à la production de lait en cuisine. Une bonne hygiène des mains, des vêtements propres, des surfaces propres et un rangement propre sont importants. Les bouteilles de lait avec accessoires doivent être soigneusement nettoyées et bouillies, puis traitées dans une machine à laver spéciale à une température minimale de 85 ° C. ensuite l'équipement doit être rangé dans des sacs en plastique propres dans des armoires propres jusqu'à son utilisation. Tous les équipements permettant de tirer le lait maternel doivent être traités de la même manière. La mère devrait être informée d'une bonne hygiène des mains et de l'hygiène personnelle afin d'éviter la contamination du lait maternel.

La mère devrait avoir du matériel livré, pas le ramasser dans des armoires, etc., elle-même.

1.15. Incubateurs/nettoyage et désinfection :

Les procédures de nettoyage et de désinfection des incubateurs sont compliquées en raison de la conception et de la construction variées de l'incubateur, de ses pièces contenant de l'eau et de tous les matériaux qui le composent. Les exigences d'hygiène strictes doivent être faites lors de l'achat de nouveaux incubateurs.

- L'utilisation de désinfectants chimiques pour la désinfection de l'incubateur ne doit pas exposer les enfants ou le personnel à des effets secondaires toxiques ou allergiques.

- Le plexiglas peut résister aux détergents normaux et à l'eau, mais pas à divers désinfectants tels que l'alcool et la chloramine (flous et opaques). De l'acide peracétique peut être utilisé. Les joints peuvent être décontaminés.

- Le module de capteur suspendu au plafond, à l'intérieur du « pied » de l'incubateur, comporte un certain nombre d'ouvertures dans une unité technique qui ne peuvent pas être nettoyées ou désinfectées. Il doit être retiré et désinfecté quotidiennement sur les parties extérieures. En cas de contamination grave par des contaminants résistants à l'environnement, une stérilisation au gaz doit être considérée / remplacer le module. Le module à usage unique est préférable.

- Réservoir d'eau avec raccordement à l'élément chauffant: la température de la vapeur d'eau est d'environ 100 ° C et est acheminée par un tuyau court jusqu'à l'élément chauffant au fond de l'incubateur. Le réservoir d'eau fonctionne dans le décontaminateur quotidiennement et ensuite rempli d'eau stérile et distillée. L'espace où se trouve le réservoir d'eau dans l'incubateur est lavé à l'eau et au savon, tous les jours. Les joints sont changés au besoin.

- L'élément chauffant au bas de l'incubateur a une température de 100 ° C et peut être décontaminé de la manière habituelle, ainsi qu'un carrousel pour le mélange de l'air.

La vapeur d'eau et l'air ambiant + éventuellement l'oxygène sont mélangés dans la cavité de l'appareil de chauffage.

- Le filtre à air sur la face inférieure doit être changé tous les 2 mois et toujours après infection. La qualité du filtre doit être de préférence hépafiltrée.

- Pièces mécaniques / électroniques internes dans la partie inférieure. L'intégralité de l'incubateur, y compris l'élément chauffant, peut être nettoyée, à l'exception de la partie inférieure. Ici, l'entretien est effectué annuellement avec nettoyage, contrôle de l'électronique, etc. (service technique médical). Après une infection spéciale et inhabituelle, l'incubateur est mis en service pour la stérilisation au gaz des composants mécaniques / électroniques internes.

1.15.1. Directives générales :

- ❖ L'incubateur doit être nettoyé avec un détergent régulier, quotidiennement et entre chaque patient. Un chiffon propre et un seau propre décontaminé à 85 ° C doivent être utilisés pour chaque incubateur. Les taches et les déversements occasionnés lors de l'utilisation devraient être lavés avec du savon et de l'eau immédiatement. Pour une incubation à long terme, le patient doit être transféré dans un incubateur propre toutes les semaines.

Les pièces et équipements utilisés dans l'incubateur doivent être nettoyés et désinfectés quotidiennement et entre chaque patient. Tout équipement non fixé pouvant résister à la décontamination (prélavage, désinfection et rinçage) à 85 ° C doit être décontaminé.

❖ La désinfection de l'incubateur doit être effectuée après chaque patient infecté. La désinfection des incubateurs et des équipements associés doit être effectuée avec un moyen tel que la chaleur, l'acide peracétique, éventuellement du chlore ou de la chloramine à 5%.

❖ Salle de lavage de l'incubateur. L'incubateur doit être désassemblé, nettoyé ou désinfecté dans la buanderie pour incubateurs, et non dans la chambre du patient après utilisation, sauf après la fin de l'isolement de l'infection.

1.16. Besoin de personnel par rapport au nombre des patients :

Ratio Patient Le patient est surveillé en permanence - en place - dans l'incubateur 24 h sur 24, par deux infirmières. Le manque de personnel conduit à la surpopulation et au mélange de catégories de patients, à un personnel moins qualifié, à des travailleurs temporaires, à un stress professionnel accru, à une hygiène des mains réduite et à un contrôle insuffisant des infections.

1.17. Besoin de surface dans les USIN :

- La surpopulation et la concentration de lits dans de petites zones communes II augmente le risque d'infection via l'air et de contacts avec plus de patients dans la même pièce, le même équipement, etc. et conduit à une réduction du contrôle de l'infection.

- La surface dans les salles intensives et intermédiaires des prématurés, devrait être de 20 à 25 m².

2. Prévention des infections maternofoetales :

La prévention de l'IMF dont les conséquences peuvent être dramatiques pour le NNé (mortalité, séquelles neurologiques, etc.), consiste à administrer à la mère une ATBp pendant le travail en focalisant sur la prévention de la transmission Mère-enfant du SGB. Les modalités comportent [25]:

- le dépistage, le diagnostic et le traitement des infections cervicovaginales maternelles au cours de la grossesse ;
- le dépistage du portage maternel génital du SGB en fin de grossesse;
- une ATBp maternelle dans des situations à risque d'IMF ;

2.1. Dépistage, diagnostic et le traitement des infections cervicovaginales maternelles au cours de la grossesse [25]:

La recherche d'une infection cervicovaginale doit faire partie de l'examen obstétrical réalisé lors de chaque consultation d'une femme enceinte. Elle repose:

- sur l'interrogatoire de la patiente à la recherche de signes fonctionnels (prurit vulvaire, pertes vaginales anormales)
- sur une inspection vulvaire à la recherche d'un œdème, d'une rougeur ou de lésions de grattage
- en cas de suspicion d'infection, l'examen sous spéculum permet d'apprécier l'état du vagin et du col, l'aspect des sécrétions cervicales et vaginales, et de réaliser des prélèvements bactériologiques.

La principale difficulté du dépistage des infections cervicovaginales pendant la grossesse est qu'elles sont asymptomatiques dans la moitié des cas alors qu'elles constituent l'un des facteurs de risque de MAP, RPM et d'accouchement prématuré. De plus, dans la moitié des cas, les IBN sont liées à des germes issus d'un portage vaginal asymptomatique.

Le diagnostic d'une infection cervicovaginale repose sur un PV pour examen bactériologique. Un PV systématique n'est pas recommandé en début de grossesse, à l'exception des femmes ayant un antécédent d'accouchement prématuré.

2.2. Conduite à tenir devant une rupture prématurée des membranes [25]:

La RPM réalise une ouverture de la cavité amniotique avant le début du travail, exposant le fœtus à un risque infectieux du fait de la communication entre la cavité amniotique et le vagin. Elle survient dans 5 à 10% des grossesses et précède 20 à 40% des accouchements prématurés. Dans cette situation, un PV doit être effectué à la recherche d'une bactérie à haut risque infectieux maternofoetal et néonatal. Ce prélèvement est renouvelé une à deux fois par semaine lorsque la situation se prolonge (habituellement avant 37 SA).

- En cas de RPM avant 34 SA:

- les ATB à privilégier sont les pénicillines ou les macrolides (érythromycine). En cas d'allergie aux pénicillines, les macrolides doivent être utilisés seuls ;

- les deux schémas thérapeutiques suivants peuvent être utilisés (retenus dans les plus importants essais comparatifs) :

(1) ampicilline 2 g intraveineuse toutes les 6 heures ou (2) érythromycine 250mg intraveineux toutes les 6 heures, pendant 48 heures, le tout étant suivi (1) d'amoxicilline 250mg par voie orale toutes les 8 heures et érythromycine 333mg par voie orale toutes les 8 heures pendant 5 jours ou (2) érythromycine 250mg par voie orale toutes les 6 heures pendant 10 jours ;

- l'amoxicilline/acide clavulanique ne doit pas être utilisée en raison du risque accru (RR > 4) d'ECUN du NNé. L'amoxicilline seule peut être utilisée ;

- l'antibiothérapie devra être adaptée en cas d'ECBU positif, dépistage d'une infection sexuellement transmissible (IST), ou en cas de mise en évidence d'un portage vaginal de SGB.

- En cas de RPM entre 34 et 37SA:

Un PV doit être réalisé à l'entrée puis soit un déclenchement du travail est proposé, soit une attitude expectative sous ATB. Il n'existe pas actuellement d'argument prouvant la supériorité de l'une de ces deux stratégies.

2.3.Dépistage systématique du portage vaginal à Streptocoque du groupe B [25]:

Le dépistage du portage vaginal maternel du SGB permet de reconnaître un autre facteur de risque d'IMF et d'indiquer une ATBp pour diminuer le nombre d'IMF néonatales.

- Objectif du dépistage :

L'objectif est de prédire le portage du SGB à l'accouchement, car c'est lors du passage de la filière génitale au cours de l'accouchement que se contamine le fœtus.

- Moment de dépistage :

Le portage du SGB varie au cours de la grossesse : il peut être intermittent, transitoire ou persistant. Plusieurs études ont été réalisées, permettant de conclure que le dépistage à 35 à 37 SA offre la meilleure valeur prédictive du portage du SGB à l'accouchement, tant que le dépistage en début de travail reste non validé.

- Indication du dépistage [25]:

Le dépistage systématique du SGB est inutile chez les femmes ayant un antécédent l'IMF à SGB ou ayant présenté au cours de la grossesse une bactériurie à SGB, car chez elles, l'ATBp per-partum sera systématique. La recherche du SGB doit être également réalisée dans les cas suivants :

- Infection vaginale suspectée ou avérée : prurit vulvaire, sensations de brûlures, leucorrhées colorées ou nauséabondes.
- MAP.
- RPM.
- Suspicion de chorioamniotite.
- Début de grossesse pour rechercher une VB en cas d'antécédent d'accouchement prématuré.

- Techniques de prélèvement :

Le prélèvement est effectué par un écouvillon stérile monté en coton et est réalisé sur l'ensemble de la cavité vaginale incluant absolument le balayage des parois de la moitié inférieur du vagin jusqu'au vestibule et la vulve. Il n'existe pas de données acceptables pour recommander de pratiquer l'examen sous spéculum. Le spéculum diminue la surface d'écouvillonnage [171]

- Transport :

L'acheminement du prélèvement au laboratoire doit être rapide (inférieur à 12 heures) [22].

- Techniques de dépistage :

Le dépistage du SGB peut être effectué soit par la culture qui est considérée comme le gold standard, ou encore par la PCR conventionnelle ou en temps réel [172].

2.4. Antibioprophylaxie intra/per-partum contre Streptocoque du groupe B :

L'ATBp des IMF causées par le SGB vise à réduire l'incidence des infections néonatales précoces. Depuis la fin des années **1990**, un screening universel durant le troisième trimestre de grossesse est effectué. Les femmes porteuses de SGB reçoivent une pénicilline, au moment de l'accouchement. On a ainsi vu diminuer aux États-Unis les INBP causées par ce germe: leur incidence est passée de 1,6 à 0,3 pour 1000 naissances vivantes entre **1990** et **2010**. Cette diminution est plus nette chez les NNés à terme que chez les prématurés. L'efficacité de cette ATBp a été rendue possible par le caractère ciblé de la prévention (un seul germe), par une méthode de dépistage simple (PV) et par un moment d'administration facile (l'accouchement) [173].

Cinq des premières études sélectionnées par Allen et al. ont montré une tendance au bénéfice potentiel de la prophylaxie par pénicilline et pour deux, un bénéfice significatif : l'OR poolé indique une réduction de risque de 30 fois, IC 95 % 0,0013-0,17 d'incidence de l'infection à SGB par l'ATBp per partum [44].

2.4.1. Indications de l'antibioprophylaxie [44] :

Selon le CDC 2002/

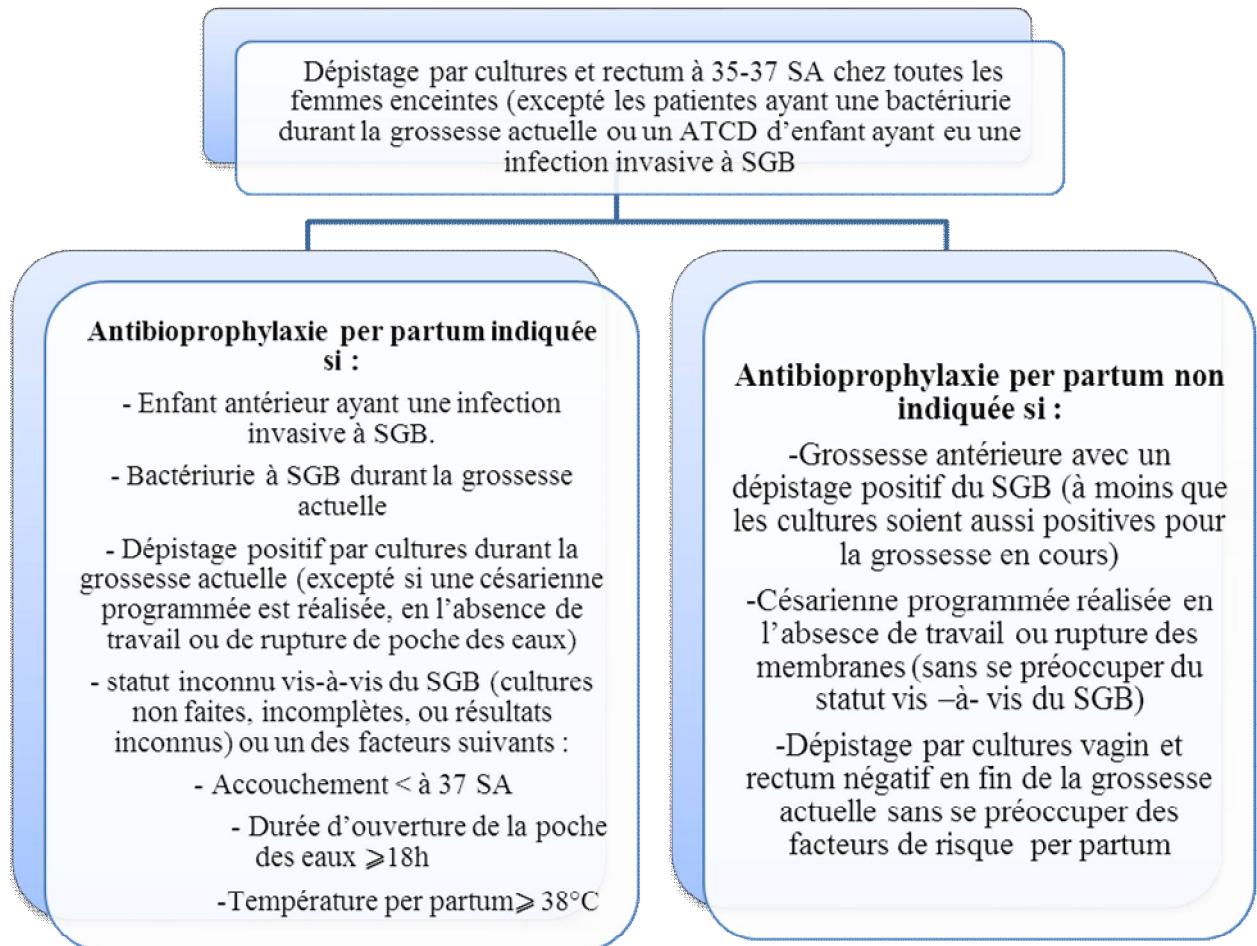


Figure 15: Indications de l'antibioprophylaxie per partum pour la prévention de l'infection périnatale à *S. agalactiae* reposant sur la stratégie du dépistage universel basée sur le prélèvement combiné du vagin et du rectum à 35-37 semaines d'aménorrhée chez toutes les femmes enceintes [44].

2.4.2. Modalités de l'antibioprophylaxie :

➤ Molécules, dosage et posologies :

Selon le CDC 2002/

Le (tableau XVII) résume les modalités de l'ATBp selon cette société savante :

Tableau XVII: Recommandations de 'Centers for disease control and prevention' (CDC) pour l'antibioprophylaxie per partum pour la prévention de l'infection à Streptocoque du groupe B [44].

Recommandé :
Pénicilline G : dose initiale de 5 MU i.v. puis 2,5 MU toutes les 4 h jusqu'à l'accouchement
Alternative :
Ampicilline : dose initiale de 2 g i.v. puis 1 g i.v. toutes les 4 heures jusqu'à l'accouchement
En cas d'allergie à la pénicilline
Patientes sans haut risque d'anaphylaxie/ Céfazoline : dose initiale de 2 g i.v. puis 1 g i.v. toutes les 8 h jusqu'à l'accouchement
Patientes à haut risque d'anaphylaxie/ -SGB sensible à la clindamycine et l'érythromycine Clindamycine : 900 mg i.v. toutes les 8 h jusqu'à l'accouchement. Ou érythromycine: 500 mg i.v. toutes les 6 h jusqu'à l'accouchement
-SGB résistant à la clindamycine et l'érythromycine ou sensibilité inconnue Vancomycine: 1 g i.v. toutes les 12 h jusqu'à l'accouchement
Remarque :
<ul style="list-style-type: none">- Des ATB à spectre large, incluant un agent efficace sur les SGB, peuvent être nécessaires en cas de chorioamniotite.- L'histoire de l'allergie à la pénicilline devrait être établie pour déterminer s'il y a un haut risque d'anaphylaxie. Les patientes allergiques à la pénicilline à haut risque d'anaphylaxie sont celles qui ont eu une réaction immédiate d'hypersensibilité à la pénicilline ; les autres patientes à haut risque sont celles qui ont de l'asthme ou toute autre pathologie qui rendrait l'anaphylaxie plus dangereuse ou difficile à traiter, telles que les personnes traitées par des b-bloquants.- Si le laboratoire le permet, la sensibilité à l'érythromycine et la clindamycine devrait être testée sur le SGB isolé en anténatal des femmes allergiques à la pénicilline et à haut risque d'anaphylaxie.- La résistance à l'érythromycine est fréquente mais pas toujours associée à la résistance à la clindamycine ; si une souche est résistante à l'érythromycine mais sensible à la clindamycine, elle peut toujours induire une résistance à la clindamycine.- La céfazoline est préférée à la vancomycine chez les femmes qui ont des antécédents d'allergie à la pénicilline autres que des réactions d'hypersensibilité immédiate, et les données de pharmacologie suggèrent qu'elle atteint des concentrations efficaces dans le liquide amniotique. La vancomycine devrait être réservée aux femmes ayant une allergie à la pénicilline avec un haut risque d'anaphylaxie.
i.v. : intraveineux. MU : millions d'unités.

➤ **Moment d'usage :**

Elle doit être débutée le plus précocement possible au cours du travail, car son efficacité n'est optimale qu'au bout de 4 heures soit à partir de la deuxième injection, conditionnant la prise en charge du NNé. Cette attitude est confirmée dans la mise à jour des recommandations américaines de **2010** [25].

➤ **Avantages de l'ATBp [174]:**

- Elle est active contre tous les sérotypes de SGB, aux États-Unis, les sérotypes Ia, Ib et III représentent environ 58% des cas d'apparition invasive.
- L'efficacité d'ATBp intrapartum chez les NNés prématurés est similaire à celle des NNés à terme.

➤ **Limites de l'ATBp [174]:**

Les ATB intrapartum sont inefficaces pour prévenir les manifestations du SGB chez les nourrissons autres que la maladie à un stade précoce (maladie invasive à SGB d'apparition tardive).

➤ **Algorithme de prise en charge du NNé [44]:**

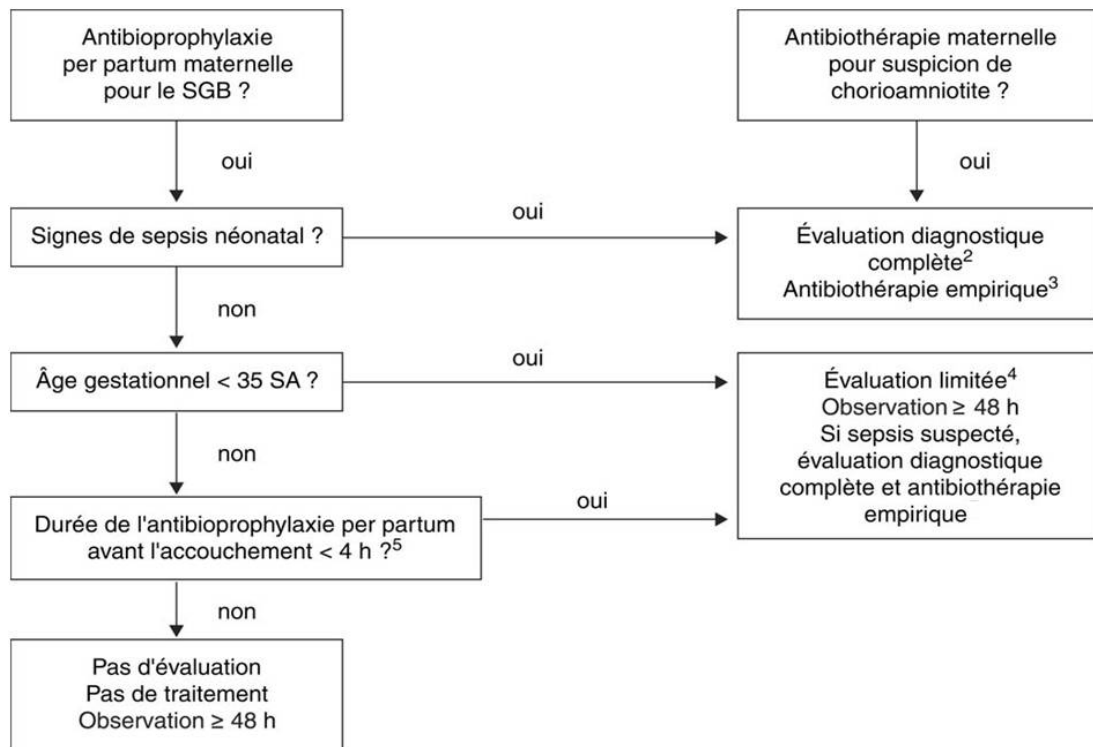


Figure 16: Proposition d’algorithme pour la prise en charge d’un nouveau-né dont la mère a reçu une antibioprophylaxie per partum pour la prévention de l’infection précoce à *S. agalactiae* ou pour une suspicion de chorioamniotite [44].

Cet algorithme n’est pas une approche exclusive de prise en charge. Des variations tenant compte des circonstances individuelles ou des préférences institutionnelles peuvent être appropriées. **1.** Si aucune ATBp per partum n’a été administrée en dépit d’une indication, les données sont insuffisantes pour recommander une prise en charge ; **2.** Inclus hémogramme avec formule, hémoculture, et radiographie du thorax en présence d’anomalies respiratoires. En présence de signes de sepsis, PL, si elle est réalisable ; **3.** La durée d’antibiothérapie dépend des résultats de l’hémoculture, du LCR, s’il a été recueilli, et de l’évolution de l’enfant. Si les résultats de laboratoires et l’évolution clinique ne mettent pas en évidence d’infection bactérienne, la durée peut être aussi courte que 48 heures ; **4.** Hémogramme avec formule, et hémoculture ; **5.** s’applique seulement à la pénicilline, l’ampicilline, ou la céfazoline, en ayant suivi les recommandations concernant les posologies [44].

2.5.Esprit de vaccin anti-Streptocoque du groupe B:

La vaccination présente le plus grand potentiel pour éradiquer la maladie invasive à SGB chez le NNé ainsi que chez la mère [175]. À l'heure actuelle, il n'existe aucun vaccin sous licence pour le prévenir, mais l'évaluation scientifique de la faisabilité est favorable [176].

Plusieurs autres avantages sont attendus: la vaccination serait la stratégie la plus rentable, éviterait les inconvénients des ATB, du dépistage et des intrusions de travail, et protégerait à la fois contre l'infection précoce et celle tardive, bien que son efficacité contre le portage soit plus difficile à prévoir [175].

Un vaccin anti-SGB pourrait théoriquement conférer une protection plus faible lors des accouchements prématurés en raison du transfert incomplet des anticorps maternels, du temps insuffisant pour développer la réponse immunitaire de la mère ou des possibilités inadéquates de vaccination avant l'accouchement. Les vaccins capsulaires conjugués polysaccharides-protéines sont les principaux candidats. Ils ont maintenant été synthétisés contre les neuf sérotypes de SGB et chez les animaux, confère une excellente immunogénicité et sont probablement sans danger. Des essais de phase I et II sur des adultes non enceintes en bonne santé ont été entrepris et les résultats des premiers essais de phase II d'un vaccin contre le sérotype des femmes enceintes sont sous presse. Les problèmes qui peuvent être rencontrés lors de l'établissement de vaccins conjugués capsulaires incluent la possibilité d'un changement capsulaire et la nécessité de vaccins multivalents basés sur les sérotypes dominants dans chaque pays. Pour le Royaume-Uni, cela serait être un minimum de trois sérotypes. Les candidats alternatifs sont des vaccins protéiques, utilisant des protéines de surface communes partagées par plusieurs sérotypes de r-11S. Un certain nombre sont en phase 1 d'études. Comme pour les autres vaccins contre les maladies infantiles, l'acceptabilité par le public est un problème important. La stratégie concernant le moment de la vaccination posera des problèmes spécifiques. Le transfert optimal d'anticorps protecteurs de la mère à l'enfant serait prédit par une immunisation pendant la grossesse; cependant, la tératogénicité théorique serait un sujet de préoccupation. La vaccination à l'adolescence est peut-être plus acceptable et plus facile à mettre en œuvre, mais l'immunité pourrait s'atténuer au cours des décennies de procréation suivantes [174].

3. Programme français de vaccination 2019 pour les prématurés :

Le prématuré est exposé à un risque infectieux accru en termes d'incidence et de gravité, en particulier pour la coqueluche. La vaccination de routine doit débiter à 2 mois d'âge chronologique, quel que soit le degré initial de prématurité. L'immaturité immunologique du prématuré est responsable d'une réponse à la vaccination inférieure à celle observée chez le NNé à terme, en particulier s'agissant de la vaccination contre l'*H. influenzae* de type b (Hib) [177].

3.1. Vaccinations du prématuré :

3.1.1. Vaccination contre *H. influenzae b*:

Plusieurs études ont montré une réponse réduite après primo-vaccination par le vaccin conjugué anti-Hib chez le nourrisson né prématuré, par comparaison avec le nourrisson né à terme. Cette différence s'observe surtout chez le grand prématuré (<30 SG). Toutefois elle disparaît après l'administration de la dose de rappel [178].

Modalités de vaccination [177]:

- Les modalités de vaccination contre l'Hib de la population générale s'appliquent aux prématurés. Il n'est donc pas recommandé de schéma vaccinal renforcé pour les infections à Hib à chez le prématuré.

- La vaccination est pratiquée avec un vaccin combiné : une dose à 2 mois (8 semaines) et 4 mois, suivie d'une dose de rappel à 11 mois.

- La vaccination de rattrapage pour les enfants non vaccinés par un vaccin monovalent ou combiné :

- entre 6 et 12 mois : deux doses à un mois d'intervalle (M0, M1) et un rappel 6 mois après la première dose;
- Au-delà de 12 mois et jusqu'à 5 ans : une seule dose.

3.1.2. Vaccination coquelucheuse :

Elle est particulièrement indiquée en raison du risque accru de complications de la maladie chez le prématuré, Toutefois le prématuré est exposé à un risque spécifique d'apnée et/ou de bradycardie durant les quarante-huit heures suivant la première injection d'un vaccin combiné contenant la valence coquelucheuse. Ce risque est particulièrement identifié (8 % à 50 %) chez les nourrissons nés avant 33 SA et/ou de poids de naissance inférieur à 1 500 g, ayant eu des antécédents d'apnée, d'oxygène-dépendance ou de broncho-dysplasie pendant la période postnatale. Ce risque disparaît au-delà de soixante à soixante-dix jours de vie. Chez le prématuré qui présente ces facteurs de risque, il est donc recommandé d'administrer la première dose de vaccin hexavalent avant sa sortie de la maternité (le cas échéant, de le réhospitaliser) et de le garder sous monitoring cardio-respiratoire pendant les quarante-huit heures qui suivent. En cas d'apnée ou de bradycardie lors de la première vaccination, une récurrence est possible lors de la deuxième injection [177].

Les modalités de vaccination contre la coqueluche en population générale s'appliquent aux prématurés.

La vaccination avec un vaccin combiné comportant la valence Ca comprend une dose à l'âge de 2 mois (8 semaines) et 4 mois, suivie d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois [178].

3.1.3. Vaccination contre la diphtérie, le tétanos :

Pour les antigènes diphtériques et tétaniques, la prématurité n'a que peu d'impact sur la réponse vaccinale. Les recommandations de vaccination contre la diphtérie, le tétanos de la population générale s'appliquent aux prématurés [178]. La vaccination est pratiquée avec un vaccin combiné (diphtérie-tétanos poliomyélite) comportant la valence D : une dose à l'âge de 2 mois (8 semaines) et 4 mois, suivie d'une dose de rappel à 11 mois [177].

3.2. Vaccins combinés :

Les vaccins pentavalents (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, Hib) ont été étudiés chez le prématuré. Ces études confirment des résultats précédents, à savoir l'obtention de taux protecteurs d'anticorps pour les différentes valences [178].

3.2.1. Vaccination contre les infections à pneumocoque :

La prématurité et notamment le petit poids de naissance est un facteur de risque reconnu pour la survenue d'infections invasives à pneumocoque. L'incidence des infections à pneumocoque dans cette population est multipliée par 2 par rapport au NNé à terme [178].

La vaccination avec le vaccin conjugué 13-valent est indiquée chez le prématuré. Le schéma vaccinal du prématuré comprend une primovaccination renforcée à trois doses de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent à un mois d'intervalle en commençant à l'âge de 2 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois [177].

3.2.2. Vaccination contre méningocoque C :

Les seules données disponibles sur l'utilisation du vaccin conjugué anti-méningococcique C chez le prématuré au cours de la première année de vie, concernent des schémas de primovaccination à trois doses (à 2, 3 et 4 mois). Comme pour les autres vaccins conjugués, une majorité des prématurés ont des titres d'anticorps protecteurs après primovaccination mais présentent des moyennes géométriques inférieures à celles des NNés à terme.

- **Modalités de vaccination :** contre les infections invasives à méningocoque C de la population générale s'appliquent aux prématurés [178]. La vaccination comporte une dose à l'âge de 5 mois, réalisée avec le vaccin polysidique conjugué monovalent (Neisvac®), suivie d'une dose de rappel à l'âge de 12 mois (dans la mesure du possible avec le même vaccin). Un intervalle minimal de 6 mois sera respecté entre l'administration des 2 doses [177].

3.2.3. Vaccin bilié de Calmette et Guérin (BCG) :

La prématurité ne présente pas en elle-même un risque accru d'infection tuberculeuse. Le principal facteur de risque de tuberculose étant l'exposition au Bacille de Koch et tout particulièrement au domicile d'un patient bacillifère, le BCG sera effectué chez les enfants nés prématurément dans les mêmes indications que pour les enfants nés à terme, c'est-à-dire s'il existe un risque d'exposition, et sera effectué avant le retour à domicile de l'enfant et à partir de l'âge de 1 mois idéalement au cours du 2ème mois, sans IDR (intradermo réaction à la tuberculine) préalable [177].

Tableau XVIII : Vaccinations des prématurés au cours de la première année : cas général [177].

Age	Vaccins	
2 mois	DTCaP-HepB-Hib Pneumocoque (1e dose)	BCG*
3 mois	Pneumocoque (2e dose)	
4mois	DTCaP-HepB-Hib Pneumocoque (3e dose)	
5 mois	Méningocoque C (1e dose)	
11 mois	DTCaP-HepB-Hib Pneumocoque (4e dose)	
12 mois	ROR (1ère dose) Méningocoque C (2e dose)	
18 mois	ROR (2e dose)	

DTCaP : diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, poliomyélite ; Pneumocoque : vaccin 13-valent ; Hib : *Haemophilus influenzae b* ; HepB : hépatite B ; ROR : rougeole, oreillons, rubéole

3.3. Vaccination de l'entourage :

La protection des prématurés repose, pendant les premiers mois de vie, en grande partie sur la prévention des contagions. Au-delà des règles d'hygiène de base, certaines vaccinations des parents, des grands-parents, de la fratrie ainsi que des personnels ayant l'enfant en garde, effectuées avant ou juste après la naissance permettent de diminuer le risque d'exposition. Il est donc nécessaire de vérifier et, si besoin, de mettre à jour les vaccinations de l'entourage particulièrement pour la coqueluche, en raison du risque élevé de complications graves dues à cette maladie chez les enfants nés prématurément.

La ou les personne(s) ayant la garde de l'enfant, comme le personnel de santé qui s'occupe de ces enfants, doivent également bénéficier d'une mise à jour régulière de leurs vaccinations. De plus, les jeunes enfants de la fratrie du prématuré sont la principale source de transmission des bactéries encapsulées (Hib et pneumocoque), tandis que les adolescents sont à risque de transmission du méningocoque C. Les enfants de la fratrie de moins de 2 ans doivent être à jour de leur vaccination contre le pneumocoque, ceux de moins de 5 ans être à jour de leur vaccination contre l'Hib et les adolescents et les jeunes adultes jusqu'à 24 ans doivent être à jour de leur vaccination contre le méningocoque C [177].

4. Suppléments probiotiques et prévention de l'entérococolite, de sepsis et de mortalité néonatale :

Les bactéries probiotiques sont des suppléments microbiens vivants qui colonisent le tractus gastro-intestinal et fournissent des avantages potentiels pour les prématurés.

Les mécanismes potentiels par lesquels les probiotiques peuvent protéger les nourrissons à risque élevé d'EUNC et de sepsis comprennent [179]:

- une barrière accrue aux bactéries migratrices et leurs produits à travers la muqueuse, et une exclusion compétitive des agents pathogènes potentiels ;
- une modification de la réponse de l'hôte aux produits microbiens ;
- une augmentation des réponses de l'IgA muqueuse ;
- une amélioration de la nutrition entérale qui inhibe la croissance des agents pathogènes ;
- Une haute régulation de réponses immunitaires.

Les probiotiques devraient-ils être utilisés systématiquement chez les prématurés?

Dans les contextes dans lesquels l'incidence de l'EUNC est élevée, on peut envisager l'utilisation de probiotiques simples ou combinés. Cependant, il faut veiller à choisir ceux qui sont les mieux étudiés, dont l'effet est le plus important et le meilleur profil de sécurité. Encore, plus d'essais sont nécessaires [180].

Bien que les probiotiques aient un excellent bilan de sécurité globale, ils doivent être utilisés avec prudence chez les prématurés. De nombreuses petites études confirment l'innocuité de certaines souches de probiotiques dans certaines populations à haut risque dont les prématurés, différentes souches de *Lactobacilles* ont leurs étés administrées sans effets indésirables significatifs [180].

Mais il y'a d'autres études qui ont rapporté que la septicémie bactérienne peut être liée à l'utilisation de probiotiques chez les prématurés et que la prématurité constitue un facteur de risque important de la septicémie probiotique [181].

5. Rôle des émoullients dans la prévention de l'infection :

- Mécanismes de prévention de l'infection par les émoullients topiques :

La barrière cutanée pouvait constituer un important portail d'entrée des micro-organismes chez les prématurés dans les hôpitaux et que des interventions simples et peu coûteuses telles que l'usage d'émoullients dans un cadre prophylactique peuvent contribuer à réduire le fardeau des infections graves menaçant le pronostic vital [182].

L'application des émoullients tel que l'huile de graine de tournesol (HGT) et l'Aquaphor sur la peau de prématurés de moins de 33 semaines d'âge gestationnel ne modifiaient pas la flore bactérienne de la peau, mais réduisaient l'entrée de bactéries de la peau dans le sang et suggéraient plusieurs explications possibles à cette observation [183].

- Premièrement, des émoullients appliqués de manière exogène, même des composants métaboliquement inertes, ont été trouvés dans les interstices de la barrière cutanée, ce qui suggère que les émoullients pourraient augmenter physiquement la fonction de barrière mécanique de la peau.

- Deuxièmement, les kératinocytes dans la peau ont un transporteur d'acides gras qui absorbe activement les acides gras essentiels tels que l'acide linoléique et les rend disponibles pour le métabolisme dans la barrière cutanée, augmentant ainsi la composition, la structure et la fonction barrière cutanée.

- Troisièmement, les émoullients, en particulier ceux contenant de l'acide linoléique, peuvent agir par l'activation d'une hormone nucléaire récepteur activant à son tour les gènes impliqués dans le développement de la peau, accélérant ainsi le développement de la barrière cutanée à condition que soient disponibles les éléments de base nécessaires.

- Enfin, les émoullients topiques pourraient empêcher les lésions cutanées ou, au contraire, accélérer la réparation des lésions cutanées.

La réduction de l'infection chez le prématuré est plus importante lorsque le traitement par émollient est instauré dans les 24 heures suivant la naissance (une fenêtre d'opportunité plus courte). L'outil de mesure privilégié pour orienter les décisions relatives à l'utilisation d'émollients chez les NNés était celui de la perte en eau trans-épidermique, car la composition des émollients influe fortement sur leur impact sur cette perte [183].

- Huile de graine de tournesol :

Il s'agit d'une huile hautement métaboliquement active, Une étude égyptienne a montré une réduction significative, de 54% de l'incidence des INN chez les prématurés traités avec l'HGT par rapport aux nourrissons témoins, et que ce produit était sans danger et très efficace pour améliorer l'état de la peau. La réduction des infections à *K. pneumoniae* (organisme prédominant dans cette étude), était d'une magnitude similaire à celle de tous les agents pathogènes combinés [184].

En plus de son effet anti-infectieux, l'HGT permet un gain de poids probablement dû aux effets thermiques ou caloriques associés [182].

- Aquaphor :

Il s'agit d'un émollient inerte, Une étude pilote à Université de Stanford a montré une amélioration des conditions de la peau, reflétant probablement l'amélioration de l'intégrité de la barrière cutanée et une réduction des épisodes de sepsis prouvés par la culture chez les prématurés de 33 semaines d'âge gestationnel recevant une application deux fois par jour de la pommade Aquaphor pendant les deux premières semaines de vie par rapport aux nourrissons témoins [184].

- Huile de noix de coco (HNC) :

Une étude menée au Pakistan a révélé que l'HNC peut réduire les lésions cutanées, maintenir l'intégrité de la peau du prématuré, réduire les infections du sang, améliorer le gain de poids probablement dû aux effets thermiques ou caloriques associés [182] ainsi que de réduire la perte en eau trans-épidermique [183].

- Comparaison entre l'aquaphor, l'HGT et l'HNC:

Des résultats similaires de protection contre l'infection ont été obtenus pour les trois émoullients, ce qui renforce l'argument selon lequel l'effet émoullient n'est pas véhiculé par le métabolisme actif pour augmenter la barrière cutanée et / ou pour accélérer l'ontogenèse de la barrière cutanée. De plus, cela suggère que la composition exacte de l'émoullient pourrait être moins importante que le lancement précoce de son application, à condition qu'il soit dépourvu de toxicité directe aux kératinocytes [183].

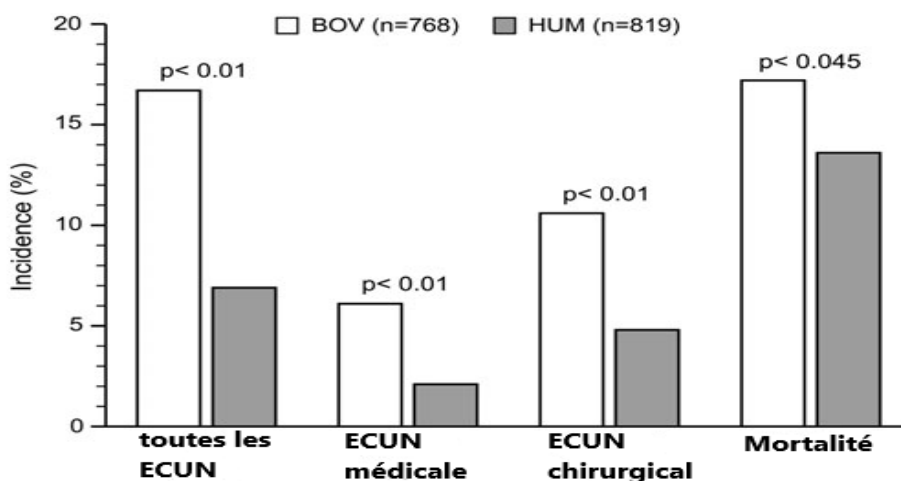
- Huile d'olive (HO) :

Une étude autrichienne comparant la crème à base d'HO (70% lanoline, 30% huile d'olive) et une crème antiseptique émoulliente eau dans huile, montre moins d'incidence de dermatite et de meilleures conditions de peau des prématurés traités à la crème d'huile d'olive [185]. Prévenir la dermatite c'est prévenir l'infection puisque la dermatite peut se compliquer en une surinfection de la peau notamment à SCoN [186].

6. Lait maternel et son rôle dans la prévention de l'infection [187]:

Une étude américaine a révélé que les nourrissons extrêmement prématurés bénéficiant d'un régime exclusif par le lait maternel présentaient une incidence significativement plus faible d'ECUN et de mortalité, présentait également une réduction de sepsis tardive, de DBP et de la rétinopathie du prématuré. Cette étude multicentrique souligne en outre les nombreux avantages d'un tel régime alimentaire exclusif et présente de nombreux résultats améliorés après la mise en œuvre d'un tel protocole d'alimentation.

Cette étude a comparé deux groupes de prématurés, le premier a reçu un régime (noté BOV) à base de lait de sa propre mère enrichi en fortifiant bovin et le deuxième a reçu un régime (noté HUM) exclusif par le lait maternel sans fortifiant, cette comparaison a été effectuée dans le but de voir l'influence du régime sur l'incidence de l'ECUN et sur la mortalité, les résultats suivants ont été trouvés :



BOV/régime à base de bovin HUM/ régime a base de lait maternel exclusive

Figure 17: Incidences de l'entérocolite ulcéronecrosante et de la mortalité [187].

Ce graphe montre, des incidences d'ECUN et de mortalité plus élevées chez le groupe BOV que ceux du groupe HUM, ce qui permet de comprendre l'avantage du régime exclusif.

7. Arginine :

Deux petites études randomisées suggèrent qu'une supplémentation en l-arginine de 1,5 mmol/kg/j peut réduire le risque d'ECUN chez les prématurés à TBPN. Cependant, d'autres études sont nécessaires avant que cela puisse être recommandé régulièrement [188].

Une étude plus récente, menée sur 52 NNés prématurés dont le poids à la naissance était ≤ 1250 g et l'âge gestationnel était inférieur à 32 semaines, a montré une incidence plus faible d'ECUN dans le groupe L-arginine par rapport au groupe placebo [189].

8. Soins peau à peau:

- Peau à peau et réduction du risque de l'infection nosocomiale néonatale:

Faire du peau à peau le plus souvent possible avec son bébé prématuré, c'est ce qu'on appelle la méthode kangourou. Cette dernière remporte de plus en plus de succès auprès du corps médical mais aussi des familles [190], ils se pratiquent le plus souvent immédiatement après la naissance. Cette pratique est d'ailleurs recommandée pour tous les NNés en santé, Le

bébé est alors déposé nu (ou seulement en couche) directement sur sa mère, poitrine contre poitrine. Si la mère n'est pas en état de pratiquer le peau à peau, le père peut la remplacer. Le bébé et le parent peuvent également être recouverts d'une couverture chaude [191].

Il a été montré dans le cadre d'une étude, qu'un contact peau à peau quotidien et prolongé (au moins pas moins de 3 h par jour) a des résultats positifs pour la prévention des INN chez les NNés à terme et prématurés, Cela peut être expliqué par l'amélioration de la fonction de barrière cutanée du nourrisson et son hydratation, un autre mécanisme peut être impliqué est celui de la réduction considérable du stress, la réduction de l'impact du système nerveux sympathique sur le corps, ce qui entraîne une réduction de la sécrétion de corticostéroïdes et, donc diminuer le risque d'infections induites par le stress, à la fois cutanées et systémique.

Les résultats de la base de données de revues systématiques Cochrane indiquent que les prématurés recevant des soins kangourou par rapport aux NNés bénéficiant de soins standard (incubateur, radiateur plus chaud ou berceau ouvert), sont plus susceptibles d'avoir une probabilité réduite d'IN [192].

La plupart des études traitant ce sujet ont été réalisées chez des prématurés dont l'âge gestationnel était supérieur à 28 ou 32 semaines, La présence du peau à peau en comparaison de son absence représente des avantages non négligeables, les recherches montrent que l'initiation précoce de cette pratique dans la première semaine de la vie est associée à l'important réduction de l'INN. Plus tôt l'enfant entre en contact avec la mère, de sorte qu'il passe moins de temps avec le personnel médical, plus son corps est colonisé par la flore non pathogène de la mère, et le risque d'infection par des agents pathogènes nosocomiaux est plus faible. Décolonisation de la flore pathogène, en particulier les staphylocoques résistants à la méthicilline-oxacilline, ont également été prouvés chez les enfants ayant reçu du peau à peau avec leur mère, ce qui peut être expliqué par le remplacement de la flore néonatale multirésistante avec une flore non pathogène de mères [192].

- Peau à peau et ECUN :

Une étude récente n'a révélé aucun cas d'ECUN chez les nourrissons dont cette pratique a commencé à partir de la 1^{ère} semaine de vie et qui a duré plus de 3 h/j par rapport à ceux qui ont eu une initiation à cette pratique après la 1^{ère} semaine et dont la durée est inférieure à 3 h/j. Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes. Ces résultats sont conformes aux études dont l'analyse de l'ECUN a été menée chez les prématurés de moins de 28 ou 32 semaines recevant des soins kangourou en comparaison à ceux bénéficiant de soins standard. Par conséquent, le lien entre le développement de l'ECUN et le peau à peau nécessite des recherches plus poussées chez les nourrissons très prématurés et ceux extrêmement prématurés [192].

9. Stérilisation pour la pose de cathéter et procédures [185]:

Un consensus fait défaut quant à l'antiseptique préféré à utiliser chez les prématurés. (Principalement sans tenir compte des différences de poids de naissance ou d'âge gestationnel bien que certains limitent d'utilisation de la chlorhexidine gluconate (CHG) à un poids > à 1000 g ou à 28 SEM. De même, selon une enquête de **2018**, la CHG est l'antiseptique le plus couramment utilisé dans les USIN canadiennes. Certaines institutions exigent l'utilisation de povidone-iode pour le placement du cathéter et la PL chez les NNés d'un certain âge gestationnel (<26-32 semaines), en raison de la perception que la chlorhexidine est plus susceptible de causer des brûlures chez les jeunes âges gestationnels. Une suppression thyroïdienne clinique a été rapportée après l'administration de povidone-iode, tandis que le gluconate de chlorhexidine à sa concentration standard de 0,5% provoquait de graves brûlures chimiques chez le prématuré.

Certaines études suggèrent que le gluconate de chlorhexidine à 0,2% pourrait constituer une alternative attrayante à la povidone-iode pour les NNés très prématurés et ceux extrêmement prématurés. Une étude compare 0,2% à 0,5% de CHG chez les prématurés et montre une diminution statistiquement significative des lésions cutanées irritantes dans le groupe des 0,2%.

10. Soins du Cordon :

Le cordon ombilical peut être lavé avec un antiseptique, tel que l'alcool, la povidone-iode, une solution contenant de la chlorhexidine ou de l'eau stérile. De nombreux praticiens réservent l'application d'antiseptiques au cordon même, tout en nettoyant la peau avec de l'eau stérile uniquement (en raison du souci d'éventuelles brûlures chimiques) [185].

11. Baignade prolongée:

La baignade est une procédure stressante pour les prématurés qui, malgré le déclenchement d'une réponse physiologique défavorable, offre de nombreux avantages, tels que l'élimination des polluants de la peau et la prévention des infections. Les infirmières devraient donc être formées à l'acquisition d'attitudes qui minimisent le stress du bébé. En ce qui concerne la fréquence de la baignade, l'analyse effectuée recommande de la faire toutes les 96 heures car elle n'augmente pas le risque de contracter une infection [193].

X. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'infection chez le prématuré :

À la maternité, le pharmacien hospitalier assure le contrôle et la dispensation des prescriptions médicales, ainsi que les préparations [159] ; il peut contribuer activement dans l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse des patients en néonatalogie, en proposant des solutions répondant au dosage et à l'usage requis. Ces solutions revêtent divers aspects: recherche d'alternatives thérapeutiques adaptées sur le marché, proposition de l'utilisation d'une forme injectable per os ou encore développement [194] et/ou préparation magistrales adaptées au NNé à TBPN; il établit et surveille l'exécution de protocoles, pour la réalisation quotidienne de poches de nutriments et pour le traitement du lait dans le service du lactarium. Au sein des laboratoires hospitaliers, le pharmacien biologiste, suivant une démarche de qualité, vérifie les conditions de prélèvement et le respect des méthodes d'analyse, avant de valider les résultats des examens biologiques [159].

Lorsqu'après de longues semaines, voire des mois d'hospitalisation, le retour à domicile de l'enfant se profile, les parents, seuls face à leurs inquiétudes, sollicitent légitimement le soutien et les conseils avisés de leur pharmacien. En effet, le pharmacien d'officine, au contact de la population, formé à l'écoute empathique, et toujours soucieux des progrès thérapeutiques et des pratiques hospitalières en constante évolution, occupe un rôle privilégié dans la prévention [159].

1. Stérilisation des dispositifs médicaux pédiatriques :

La stérilisation des DM fait partie du monopole pharmaceutique, le pharmacien joue donc un rôle primordial dans l'accomplissement de cette tâche, il est par ses compétences le garant de la qualité du processus de stérilisation, depuis la prédésinfection jusqu'au stockage du produit [195]. Après sa délivrance, le prématuré se trouve entouré d'un environnement constitué de nombreux DM assurant plusieurs fonctions (respiratoire, nutritionnelle, administration de médicaments, Contrôle des constantes vitales, le maintien, les soins etc.), ces DM sont d'usage simultané et font pour certains l'objet de renouvellement régulier. Ils sont en grande partie stérilisés à l'oxyde d'éthylène (OE), D'autres DM sont stérilisés avec irradiation ou avec la vapeur d'eau [196].

Vu la toxicité des résidus d'oxyde d'éthylène (ROE), le pharmacien doit respecter la norme NF EN ISO 10993-17 : **2009** en ce qui concerne le dosage de cet agent stérilisateur pour les prématurés ayant un poids de naissance supérieur ou égale à 3,5 kg, et vu que des normes pour des poids inférieurs à 3,5 kg ne sont pas encore établies, Le pharmacien est donc devant un grand déficit en ce qui concerne la détermination des doses d'OE pour cette population très fragile, car la répercussion de doses même faibles de ROE peut s'avérer très rapidement problématique, surtout que les prématurés avec ces poids, peuvent être sujets à des soins plus poussés que les autres, dus à leur fragilité plus accrue. Les procédures de soins poussées qu'ils peuvent subir comportent souvent de nombreux DM stérilisés à l'OE, ce qui multiplie les sources potentielles de l'exposition aux ROE [197].

2. Conditions de recueil et la conservation du lait maternel [159]:

Lors de la location d'un tire-lait à la maman d'un bébé prématuré, le pharmacien apporte les recommandations suivantes pour éviter tout risque de contamination:

- Le tire-lait nécessite un nettoyage soigneux et une désinfection régulière,
- Le matériel utilisé en contact avec le lait, tétérèlle et biberon, doit être obligatoirement

Stérilisé, 10 min dans l'eau bouillante, avant chaque recueil, 45 la mère transvase le lait recueilli dans les flacons stériles du lactarium fournis par le Service où est hospitalisé le bébé.

- Après chaque utilisation, il est recommandé de laver soigneusement la tétérèlle et le flacon de recueil du lait, avec du liquide-vaisselle et de les rincer,
- Il est très important de veiller au maintien de la chaîne du froid tout au long de la conservation du lait, jusqu' à son arrivée dans le service de néonatalogie.

3. Sensibilisation à la vaccination [159]:

Le pharmacien se doit donc de sensibiliser les parents de ces bébés sur le caractère indispensable de la vaccination, qui assure une protection équivalente à celle obtenue chez les nourrissons nés à terme.

Le pharmacien incite également à vérifier et, si besoin, à compléter les vaccinations de l'entourage professionnel et familial, assurant les soins et la garde du prématuré. Ainsi, la vaccination contre la grippe est recommandée, pendant les 2 premières années, pour les personnes en contact avec un nourrisson prématuré de moins de 6 mois, présentant notamment une pathologie respiratoire. En raison du risque important de complications dues à la coqueluche chez les NNés, un rappel est réalisé auprès des membres de la famille, dont la dernière injection date de plus de 5 ans.

★ *Conclusion* ★



Conclusion :

Les infections bactériennes néonatales ‘en particulier celles du prématuré’ constituent un vrai problème de santé publique et restent une préoccupation constante dans les services de néonatalogie. Leurs conséquences médicales et économiques justifient des mesures de surveillance et de prévention bien définies. Une coopération entre néonatalogistes, obstétriciens et pharmaciens semble très utile pour une prise en charge adéquate et réussie de tous bébé né avant terme. La contribution de la biologie doit être améliorée par la standardisation des dosages, l’amélioration et l’extension des techniques bactériologiques à l’échelle nationale ce qui permettrait de dresser un profil bactériologique des infections chez le prématuré au Maroc.

L’amélioration du pronostic passe par une prise en charge parfaite dans les services de néonatalogie, avec utilisation rationalisée des antibiotiques et l’élaboration de protocoles thérapeutiques adaptés aux données épidémiologiques de l’écologie bactérienne locale.

Des travaux visant à dresser un profil global de l’infection chez le prématuré dans notre pays sont nécessaires à fin de mieux adapter notre stratégie thérapeutique et de mener une politique de prévention bien ciblée pouvant amener à réduire le risque de ce fléau.

★ *Résumés* ★



Résumé

Titre : Les infections bactériennes chez les nouveau-nés prématurés.

Auteur : Ouissam EL MOHTARIM

Rapporteur : Yassine SEKHSOKH

Mots clés : Antibiothérapie, Infections bactériennes, Nouveau-nés prématurés, Prévention.

Les infections bactériennes représentent une des premières causes de morbi-mortalité du nouveau-né et en particulier du prématuré. En raison de l'immaturation de son système immunitaire les infections ont une évolution très rapide, avec une absence de spécificité des signes cliniques, ce qui incite les néonatalogistes à débiter rapidement une antibiothérapie probabiliste après la réalisation d'une première série d'examens. Or ces examens microbiologiques représentent un véritable défi pour les équipes médicales et les microbiologistes. La difficulté de réalisation de la plupart des examens en raison de l'extrême petitesse des grands prématurés, l'absence le plus souvent de systèmes de prélèvement adaptés au nouveau-né, la difficulté de réitérer des examens, l'absence de consensus sur les interprétations de certains examens sont autant de gageures qu'il faut relever. Les moyens de prévention sont nombreux et constituent la clé indispensable pour éviter les risques d'infection et leurs complications. Le pharmacien quelque soit son statut (hospitalier, biologiste ou encore d'officine) et à travers ces compétences a un rôle incontournable à jouer dans la prise en charge des nouveau-nés prématurés. Une coopération entre néonatalogistes, obstétriciens et pharmaciens semble très utile pour une prise en charge adéquate et réussie de tous bébé né avant terme.

Summary

Title: Bacterial infections in premature newborn.

Author: Ouissam EL MOHTARIM

Supervising professor: Yassine SEKHSOKH

Key words: Antibiotherapy, Bacterial infection, Premature newborn, Prevention

Infections are one of the leading causes of morbidity and mortality in newborns, particularly preterm babies. Due to the immaturity of its immune system, the infections have a very rapid evolution, with a lack of specificity of the clinical signs, which incites the neonatologists to quickly start a probabilistic antibiotherapy after the realization of a first series of examinations. These microbiological examinations represent a real challenge for medical teams and microbiologists. The difficulty of carrying out most of the examinations because of the extreme small size of the very premature infants, the absence most often of sampling systems adapted to the newborn, the difficulty of reiterating examinations, the lack of consensus on the interpretations of some exams are challenges that need to be addressed. The means of prevention are numerous and constitute the essential key to avoid the risks of infection and their complications. The pharmacist whatever his status (hospital, biologist or pharmacy) and through these skills has an essential role to play in the care of premature newborns.

Cooperation between neonatologists, obstetricians and pharmacists seems very useful for an adequate and successful management of all babies born before term.

ملخص

العنوان: التعفنات البكتيرية عند المواليد الخدج.

المؤلفة: وسام المحتريم

الأستاذ المؤطر: ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية: التعفنات البكتيرية، المواليد الخدج، العلاج بالمضادات الحيوية، الوقاية.

تعد التعفنات البكتيرية أحد الأسباب الرئيسية للاعتلال والوفيات عند الأطفال حديثي الولادة ، وخاصة الخدج. بسبب عدم نضج نظام المناعة لديهم ، تطورت العدوى بسرعة كبيرة ، مع عدم وجود خصوصية للعلامات السريرية ، الأمر الذي يحرص أطباء حديثي الولادة على البدء بسرعة في العلاج بالمضادات الحيوية الاحتمالية بعد تحقيق سلسلة أولى من الفحوصات. تمثل هذه الفحوصات الميكروبيولوجية تحديا حقيقيا للفرق الطبية وعلماء الأحياء الدقيقة.

صعوبة إجراء معظم الفحوصات بسبب الحجم الصغير للغاية للأطفال الخدج، صعوبة تكرارها، عدم وجود توافق في الآراء حول تفسيرات بعض منها وفي الغالب غياب أنظمة أخذ العينات التي تتكيف مع المواليد الجدد، هي التحديات التي تحتاج إلى معالجة. وسائل الوقاية عديدة وتشكل الحل الأساسي لتجنب مخاطر العدوى ومضاعفاتها. إن الصيدلي مهما كانت مهمته (في المستشفى ، في المختبر أو داخل الصيدلية) ومن خلال كفاءاته، له دور أساسي في رعاية الأطفال الخدج. يبدو أن التعاون بين أطباء الأطفال حديثي الولادة وأطباء التوليد والصيدلة مفيد للغاية لإدارة كافية وناجحة لجميع الأطفال الذين يولدون قبل الأوان.

Références



Références:

- [1] **Torchin H, Ancel P.-Y.** Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. 2016;45(10):1213-30.
- [2] A propos des bébés prématurés sikKids pd. [updated October 31/9/2009. Available from: <https://www.aboutkidshealth.ca/fr/Article?contentid=1756&language=French>. Consulté le 4/2/2019
- [3] **Mauge V.** Acharnement thérapeutique sur un grand prématuré pour qui ! pourquoi ! [updated 18/9/2014. Available from: <https://come4news.com/acharnement-therapeutique-sur-un-grand-premature-pour-qui-pourquoi/> Consulté le 10/2/2019
- [4] Le plus grand prématuré [Internet]. Available from: <http://tpepremaures.e-monsite.com/pages/le-plus-grand-premature.html> Consulté le 20/2/2019
- [5] **Khalid EH.** Prématurité étude rétrospective à propos de 107 cas 2008 [Available from: http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/133-08.pdf Consulté le 27/2/2019
- [6] **Aujard Y.** Infections néonatales: Bactériennes, mycosiques, parasitaires et virales: Elsevier Health Sciences; 2015.
- [7] **Mssadek S.** Infections maternofoetales bactériennes: place de la CRP et des autres marqueurs biologiques. 2016
- [8] **Robert-parra F,** . Etude descriptive prospective des infections materno-foetales dans une maternité niveau III: évaluation des pratiques et proposition de nouvelles recommandations Université de toulouse III-Paul Sabatier, faculté de médecine 2014
- [9] **Harkani A.** Infection néonatale expérience de CHU mohammed VI de Marrakech Université Cadi Ayyad, Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech; 2010

- [10] **Alain SA, Yannick; Biran, Valérie; Bonacorsi, Stéphane** Infections néonatales : bactériennes, mycosiques, parasitaires et virales: Elsevier-Masson, Educa Books; 2015.
- [11] **Djoher S.** Etude de l'écologie bactérienne chez nouveau-né à l'unité de néonatalogie dans l'établissement hospitalisé E.H.S. Mère et enfant de TLEMCEM. : Université Aboubekr Belkaid Tlemcen, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers, Département de Biologie.; 2013.
- [12] **Belhocine Meryem, Belgaid Hanane.** Les infections nosocomiales néonatales.: Université Abou Beker Belkaid, Faculté de Médecine.; 2012-2013.
- [13] **Guediche MJMM.** Colonisation bactérienne du nouveau-né et infection. 1990;22:25-7.
- [14] **Thabuy MB, Ratsimbazafy LJMtP.** Effets des probiotiques chez les enfants prématurés. 2011;14(4):315-21.
- [15] **Boileau P.** L'infection néonatale bactérienne précoce (INBP ex IMF). 2017 p. 54
- [16] **Magny J-F, Rigourd V, Kieffer F, Voyer MJJdgoebdlr.** Corticothérapie périnatale: modalités, efficacité, conséquences. 2001;30(1):36-46.
- [17] **Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al.** Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. 1996;129(1):63-71.
- [18] **Lachassinne E, Letamendia-Richard E, Gaudelus JJAdp.** Épidémiologie des infections nosocomiales en néonatalogie. 2004;11(3):229-33.
- [19] **Gauthier-moulinier H.** Evaluation d'un traitement par vancomycine lors du retrait de cathéters de type epicutanéo-cave chez le nouveau-né prématuré.: Université Henri Poincaré, Nancy 1; 2005.

- [20] **L'héritau F, Lacavé L, Leboucher B, Decousser J-W, De Chillaz C, Astagneau P, et al.** Surveillance en réseau des bactériémies sur cathéter en néonatalogie: résultats 2010 du réseau NEOCAT. 2012;19(9):984-9.
- [21] **Nuytten A, Behal H, Duhamel A, Jarreau P-H, Mazela J, Milligan D, et al.** Evidence-based neonatal unit practices and determinants of postnatal corticosteroid-use in preterm births below 30 weeks GA in Europe. A population-based cohort study. 2017;12(1):e0170234.
- [22] **Moulay Hachem MA.** Les infections bactériennes maternofoetales.: Université MOHAMMED V, Faculté de médecine et de pharmacie Rabat.; 2011.
- [23] **Newman H.** Les bactéries au microscope, *Streptococcus agalactiae* ; Groupe B streptocoque, SGB 2011-2015 [Available from: <http://www.bacteriainphotos.com/bacteria%20under%20microscope/streptococcus%20agalactiae%20microscopy.html># Consulté le 5/3/2019
- [24] **Adrien Nedelec JB, Nicole Fabien, Jean-Pierre Magaud, Denis Massignon, Anne Mialon, Jean Freney, Florence Morfin, Stéphane Picot.** *Streptococcus agalactiae* [updated Janvier 2012. Available from: http://www.memobio.fr/html/bact/ba_ba_sag.html Consulté le 7/3/2019
- [25] **Morcel K. VL, L. Vandenbroucke, L. Damaj, L. Lassel, H. Isly, J. Minet, P. Pladys, P. Poulain.** Infection bactérienne maternofoetale (hors listériose). 2013.
- [26] **Åberg E, Ottosson A, Granlund M, Saeedi B, Stamm C, Brune T, et al.** Harbouring group B streptococci in a neonatal intensive care unit led to an outbreak among preterm infants. 2019;108(1):58-61.
- [27] **López-Sanguos C, Rivero Calle I, Rodriguez Tenreiro C, Raguindin PF, Martínón-Torres FJ**Eoods. Safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in preterm infants. 2019;18(4):253-9.

- [28] **M S.** Rappels Bactériologiques et État actuel de la sensibilité aux antibiotiques. Collège des maladies infectieuses – Microbiologie - Parasitologie- Mycologie ; Laboratoire de Microbiologie-Hôpital Charles Nicolle de Tunis.2010 [Available from: https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/tunis300610/m_saidani.pdf. Consulté le 12/3/2019
- [29] **Bridy-Pappas AE, Margolis MB, Center KJ, Isaacman DJJPTJoHP, Therapy D.** *Streptococcus pneumoniae*: description of the pathogen, disease epidemiology, treatment, and prevention. 2005;25(9):1193-212.
- [30] **Sanofi-aventis.** *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré) 2014 – 2015 [updated Novembre 2018 Available from: <https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/staphylocoque-dore>. Consulté le 23/3/2019
- [31] *Staphylococcus aureus* [Internet]. Available from: <http://www.tgw1916.net/Staphylococcus/aureus.html> Consulté le 23/4/2019
- [32] **Shane AL, Hansen NI, Stoll BJ, Bell EF, Sánchez PJ, Shankaran S, et al.** Methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia and meningitis in preterm infants. 2012;129(4):e914-e22.
- [33] **Morel A-S, Wu F, Della-Latta P, Cronquist A, Rubenstein D, Saiman LJAjoic.** Nosocomial transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a mother to her preterm quadruplet infants. 2002;30(3):170-3.
- [34] **Behari P, Englund J, Alcasid G, Garcia-Houchins S, Weber SGJIC, Epidemiology H.** Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to preterm infants through breast milk. 2004;25(9):778-80.
- [35] *Staphylococcus/epidermidis* [Internet]. Available from: <http://www.tgw1916.net/Staphylococcus/epidermidis.html>. Consulté le 25/3/2019
- [36] *Staphylococcus haemolyticus* [Internet]. Available from: <http://www.tgw1916.net/Staphylococcus/haemolyticus.html>. Consulté le 25/3/2019

- [37] *Staphylococcus capitis* [Internet]. Available from: <http://www.tgw1916.net/Staphylococcus/capitis.html> Consulté le 26/4/2019
- [38] **Healy C, Baker C, Palazzi D, Campbell J, Edwards MJJop.** Distinguishing true coagulase-negative *Staphylococcus* infections from contaminants in the neonatal intensive care unit. 2013;33(1):52.
- [39] **Aujoulat F, Roudière L, Picaud J-C, Jacquot A, Filleron A, Neveu D, et al.** Temporal dynamics of the very premature infant gut dominant microbiota. 2014;14(1):325.
- [40] *Enterococcus* 1996 - 2016 [cited 1996 - 2016. Available from: https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/Content/hugo/Enterococcus.htm Consulté le 27/4/2019
- [41] *Enterococcus faecalis* [Internet]. Available from: <http://www.tgw1916.net/Enterococcus/faecalis.html>. Consulté le 28/4/2019
- [42] *Enterococcus faecium* [Internet]. Available from: <http://www.tgw1916.net/Enterococcus/faecium.html> Consulté le 29/4/2019
- [43] **Katia Stucki MN, Stephan Harbarth,** . Infections à entérocoques : du plus simple au plus complexe 2014 [Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-446/Infections-a-enterocoques-du-plus-simple-au-plus-complexe> Consulté le 30/4/2019
- [44] **Blond M-H, Poulain P, Gold F, Bingen E, Watier H, Quentin RJE-G-O.** Infection bactérienne maternofoetale. 2005;2(1):28-90.
- [45] **Subramanya SH, Amberpet R, Chaudhary D, Nayak N, Padukone S, Bairy I, et al.** Neonatal sepsis due to glycopeptide resistant *Enterococcus faecium* from colonized maternal gut-rare case evidence. 2019;8(1):29.
- [46] **Mikamo H, Sato Y, Hayasaki Y, Kawazoe K, Hua Y, Tamaya TJIdio, et al.** Bacterial isolates from patients with preterm labor with and without preterm rupture of the fetal membranes. 1999;7(4):180-94.

- [47] **Ang JY, Lua JL, Turner DR, Asmar BIJTPidj.** Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis in a premature infant successfully treated with linezolid. 2003;22(12):1101-3.
- [48] **Kim SJ, Kim GE, Park JH, Lee SL, Kim CSJKjop.** Clinical features and prognostic factors of early-onset sepsis: a 7.5-year experience in one neonatal intensive care unit. 2019;62(1):36.
- [49] **Butler KM,** editor Enterococcal infection in children. Seminars in pediatric infectious diseases; 2006: Elsevier.
- [50] **Hällström M, Eerola E, Vuento R, Janas M, Tammela OJEJoCM, Diseases I.** Effects of mode of delivery and necrotising enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. 2004;23(6):463-70.
- [51] Sussam M, editor. *Escherichia coli*: Mechanisms of Virulence United Kingdom, Cambridge 1997.
- [52] *Proteus* 1996 - 2016 [Available from: https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/Content/hugo/PROTEUS.htm Consulté le 13/5/2019
- [53] **Mizrahi A, Barlow O, Berdon W, Blanc WA, Silverman WAJTJop.** Necrotizing enterocolitis in premature infants. 1965;66(4):697-706.
- [54] **Buetow KC, Klein SW, Lane RBJAJoDoC.** Septicemia in premature infants: the characteristics, treatment, and prevention of septicemia in premature infants. 1965;110(1):29-41.
- [55] **Carrie C, Walewski V, Levy C, Alexandre C, Baleine J, Charreton C, et al.** *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* meningitis in infants. Epidemiological and clinical features. 2019;26(1):12-5.
- [56] *Klebsiella* 1996-2016 [Available from: https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/Content/hugo/Klebsiella.htm Consulté le 24/5/2019

- [57] *Enterobacter* 1996-2016 [Available from: https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/Content/hugo/Enterobacter.htm Consulté le 30/5/2019
- [58] **Newman H.** *Enterobacter cloacae* 2011 - 2015 [Available from: <https://www.microbiologyinpictures.com/bacteria%20photos/enterobacter%20cloacae%20photos/enterobacter%20cloacae%2004.html> Consulté le 9/6/2019
- [59] **Clavier D.** Fiche technique : *Enterobacter cloacae* Center Toulousain pour le contrôle de qualité en Biologie Clinique.03 août 2011 [Available from: <https://docplayer.fr/88496614-Fiche-technique-enterobacter-Cloacae.html#> Consulté le 11/6/2019
- [60] **England PH.** Collection de bactéries: *Enterobacter aerogenes* Informations complémentaires.
- [61] **Vetvicka V.** *Enterobacter aerogenes* 9 avril 2013 [Available from: http://www.magma.ca/~scimat/science/E_aerogenes.htm Consulté le 12/6/2019
- [62] **Desk N.** Infections à *Enterobacter cloacae* liées à des injections non approuvées de cellules souches dans le comté de LA 23 janvier 2019.
- [63] **Direction de la réglementation des agents pathogènes adlspdC.** Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – *Enterobacter spp.* 2010 [updated 04-19-2011. Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agent-pathogene-evaluation-risques/enterobacter.html> Consulté le 15/6/2019
- [64] **Dalben M, Varkulja G, Basso M, Krebs V, Gibelli M, Van der Heijden I, et al.** Investigation of an outbreak of *Enterobacter cloacae* in a neonatal unit and review of the literature. 2008;70(1):7-14.
- [65] **Weems MF, Dereddy NR, Arnold SRJBM.** Mother's Milk as a Source of *Enterobacter cloacae* Sepsis in a Preterm Infant. 2015;10(10):503-4.

- [66] **Ramachandran VL, Ajay Kumar, Piyush Gupta, Sunil Gomber, international VJP.** *Enterobacter aerogenes* outbreak in a neonatal intensive care unit. 1999;41(2):157-61.
- [67] **Işık DU, Bas AY, Kulali F, Ozcan B, Unal S, Yucel H, et al.** Nosocomial Infection Outbreak with *Enterobacter aerogenes* at A Neonatal Intensive Care Unit and Its Outcomes. 2019.
- [68] *Salmonella* 1996-2016 [Available from: https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/Content/hugo/Salmonella.htm Consulté le 18/6/2019
- [69] **Roll C, Schmid EN, Menken U, Hanssler LJO, Gynecology.** Fatal *Salmonella enteritidis* sepsis acquired prenatally in a premature infant. 1996;88(4):692-3.
- [70] **Schloesser RL, Schaefer V, Groll AHJSjoid.** Fatal transplacental infection with non-typhoidal *Salmonella*. 2004;36(10):773-4.
- [71] **Watt J, Wegman ME, Brown OW, Schliessmann D, Maupin E, Hemphill ECJP.** Salmonellosis in a premature nursery unaccompanied by diarrheal disease. 1958;22(4):689-705.
- [72] **Ryder RW, Crosby-Ritchie A, McDonough B, Hall WJJJ.** Human milk contaminated with *Salmonella kottbus*: a cause of nosocomial illness in infants. 1977;238(14):1533-4.
- [73] **Zhu M, Huafang G, Dai Y, Huang XJCJoN.** *Serratia marcescens* sepsis in neonates: clinical analysis of 21 cases. 2018;33(5):321-4.
- [74] **Milligan KL, Barenkamp SJJCP.** Neonatal meningitis due to *Morganella morganii*. 2013;52(5):462-4.
- [75] **Lam A, Berry A, Desilva M, Williams GJAjon.** Intracranial *Serratia* infection in preterm newborn infants. 1984;5(4):447-51.

- [76] *Morganella* 1996 - 2016 [Available from: https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/Content/hugo/Morganella.htm. Consulté le 22/6/2019
- [77] **Chang HY, Wang SM, Chiu NC, Chung HY, Wang HKJPI.** Neonatal *Morganella morganii* sepsis: a case report and review of the literature. 2011;53(1):121-3.
- [78] *Citrobacter* []. Available from: <http://web2.uwindsor.ca/courses/biology/fackrell/Microbes/5100.htm>. Consulté le 24/6/2019
- [79] **Doran TIJCid.** The role of *Citrobacter* in clinical disease of children. 1999;28(2):384-94.
- [80] **Denis F.** Les bactéries, champignons et parasites transmissibles de la mère à l'enfant: John Libbey Eurotext; 2002.
- [81] **Eschenbach DAJCid.** *Ureaplasma urealyticum* and premature birth. 1993;17(Supplement_1):S100-S6.
- [82] *Haemophilus* 1996-2016 [Available from: https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/Content/hugo/Haemophilus.htm Consulté le 26/6/2019
- [83] **Quentin R, Musser JM, Mellouet M, Sizaret P, Selander R, Goudeau AJJoCM.** Typing of urogenital, maternal, and neonatal isolates of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in correlation with clinical source of isolation and evidence for a genital specificity of *H. influenzae* biotype IV. 1989;27(10):2286-94.
- [84] *Pseudomonas.* 1996-2016[Available from: https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/Content/hugo/Pseudomonas.htm Consulté le 27/6/2019
- [85] **Dauwalder O; Olivier Dauwalder SM, JP Flandrois.** *Pseudomonas aeruginosa* [Available from: <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/webapp/course/course.html?id=1676760&viewMode=visu&idChapter=1676760> Consulté le 26/6/2019

- [86] **Hughes J, Newbould M, Du Vivier A, Greenough AJPd.** Fatal *Pseudomonas* septicemia and vasculitis in a premature infant. 1998;15(2):122-4.
- [87] **Burns RP, Rhodes DHJAoO.** *Pseudomonas* eye infection as a cause of death in premature infants. 1961;65(4):517-25.
- [88] **Neter E, Weintraub DHJTJop.** An epidemiological study on *Pseudomonas aeruginosa* (*Bacillus pyocyaneus*) in premature infants in the presence and absence of infection. 1955;46(3):280-7.
- [89] **Santé F.** Bacille de Koch 2001-2019 [Available from: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-bacille-koch-7827/> Consulté le 28/6/2019
- [90] **Tamura K, Kawasuji H, Tachi S, Kawasaki Y, Nagaoka M, Makimoto M, et al.** Congenital tuberculosis in an extremely preterm infant and prevention of nosocomial infection. 2019.
- [91] **Okascharoen C, Nuntnarumit P, Sirinavin SJJop.** Neonatal tuberculosis associated with shock, disseminated intravascular coagulation, hemophagocytic syndrome, and hypercalcemia: a case report. 2003;23(1):79.
- [92] **Zenhäusern J, Bekker A, Wates M, Schaaf HJSSAMJ.** Tuberculosis transmission in a hospitalised neonate: Need for optimised tuberculosis screening of pregnant and postpartum women. 2019;109(5):310-3.
- [93] **Ahn JG, Kim DS, Kim KHJAjoic.** Nosocomial exposure to active pulmonary tuberculosis in a neonatal intensive care unit. 2015;43(12):1292-5.
- [94] *Acinetobacter* 1996-2016[Available from: https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/Content/hugo/Acinetobacter.htm Consulté le 27/6/2019
- [95] *Acinetobacter* [Available from: http://microbia.free.fr/TS2ABM/Fiches_EOT-TS1/EOT-Acinetobacter-Stenotrophomonas.pdf Consulté le 27/6/2019
- [96] **Ajao A, Robinson G, Lee M, Ranke T, Venezia R, Furuno J, et al.** Comparison of culture media for detection of *Acinetobacter baumannii* in surveillance cultures of critically-ill patients. 2011;30(11):1425.

- [97] **Nakwan N, Wannaro J, Nakwan NJR, Neonatology Ri.** Multidrug-resistant *Acinetobacter lwoffii* infection in neonatal intensive care units. 2011.
- [98] **De Beaufort A, Bernardis A, Dijkshoorn L, Van Boven CJAP.** *Acinetobacter junii* causes life-threatening sepsis in preterm infants. 1999;88(7):772-5.
- [99] **Berkowitz FJSAmjS-Atvg.** *Acinetobacter meningitis*-a diagnostic pitfall. A report of 3 cases. 1982;61(12):448-9.
- [100] **Hsu J-F, Chu S-M, Lien R, Chiu C-H, Chiang M-C, Fu R-H, et al.** Case-control analysis of endemic *Acinetobacter baumannii* bacteremia in the neonatal intensive care unit. 2014;42(1):23-7.
- [101] **McGrath EJ, Chopra T, Abdel-Haq N, Preney K, Koo W, Asmar BI, et al.** An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a neonatal intensive care unit: investigation and control. 2011;32(1):34-41.
- [102] **Deborah C. Silverstein KH.** Small Animal Critical Care Medicine 2009. 100 p.
- [103] **Li Xzey.** Atlas of Oral Microbiology, From Healthy Microflora to Disease 2015. 118 p.
- [104] **Becton DaC.** BD *Bacteroides* Bile Esculin Agar with Amikacin Heidelberg/Germany ; France 2003 [Available from: <https://www.bd.com/europe/regulatory/Assets/IFU/HB/CE/PA/FR-PA-254480.pdf> Consulté le 28/6/2019
- [105] *Bacteroides* 1996-2016 [Available from: https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/Content/hugo/Bacteriodes.htm Consulté le 28/6/2019
- [106] **Dumont Y, Michon A-L, Laurens C, Bonzon L, Jean-Pierre H, Godreuil SJRFdL.** Rôle des bactéries anaérobies en clinique humaine. 2018;2018(505):32-9.
- [107] **Parnell LA, Briggs CM, Mysorekar IU,** editors. Maternal microbiomes in preterm birth: recent progress and analytical pipelines. Seminars in perinatology; 2017: Elsevier.

- [108] **GmbH BD.** BD *Bacteroides* Bile Esculin Agar with Amikacin Heidelberg/Germany Septembre 2011 [Available from: <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=20287> Consulté le 1/7/2019
- [109] **Zaker N, Lertzman J, Embree JJCJoID, Microbiology M.** Neonatal and maternal postpartum bacteroides bacteremia. 1999;10(5):358-61.
- [110] *Fusobacterium* 1996-2016 [Available from: https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/Content/hugo/Fusobacterium.htm Consulté le 2/7/2019
- [111] **Van der Windt D, Kornegoor R, Walhof R, Overbeek B, Paarlberg KJOGCR.** Septicaemia with *Fusobacterium* necrophorum from Periodontal Disease in Pregnancy Resulting in Immature Birth: Case Report and Review of Literature. 2018;5:116.
- [112] **Robert J-C.** Bactéries à gram négatif Faculté d'odontologie de Rennes 2010 [Available from: <http://www.unsof.org/media/bacterio/html/cours-N109F8-5.html> Consulté le 6/7/2019
- [113] **How KY, Song KP, Chan KGJFim.** *Porphyromonas gingivalis*: an overview of periodontopathic pathogen below the gum line. 2016;7:53.
- [114] **Khadematolasoul MT, Kiany F, Saadati FJIJoDR.** Screening the antigenic properties of *Porphyromonas gingivalis* and level of raised antibodies after antigenic injection into Balb/c Mice. 2017;28(2):138.
- [115] **León R, Silva N, Ovalle A, Chaparro A, Ahumada A, Gajardo M, et al.** Detection of *Porphyromonas gingivalis* in the amniotic fluid in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. 2007;78(7):1249-55.
- [116] **Guo H, Ren H, Liang S, Ji Y, Jiang H, Zhang P, et al.** Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt signal pathway resists the apoptosis and inflammation in human extravillous trophoblasts induced by *Porphyromonas gingivalis*. 2018;104:100-7.
- [117] *Clostridium* 1966-2016 [Available from: https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/Content/hugo/Clostridium.htm Consulté le 7/7/2019

- [118] **Chong E, Winikoff B, Charles D, Agnew K, Prentice JL, Limbago BM, et al.** Vaginal and rectal *Clostridium sordellii* and *Clostridium perfringens* presence among women in the United States. 2016;127(2):360.
- [119] **Baranowski JR, Claud EC.** Necrotizing Enterocolitis and the Preterm Infant Microbiome. 2019.
- [120] **Ferraris L, Butel MJ, Campeotto F, Vodovar M, Rozé JC, Aires JJPo.** *Clostridia* in premature neonates' gut: incidence, antibiotic susceptibility, and perinatal determinants influencing colonization. 2012;7(1):e30594.
- [121] **Ferraris L, Couturier J, Eckert C, Delannoy J, Barbut F, Butel M-J, et al.** Carriage and colonization of *C. difficile* in preterm neonates: A longitudinal prospective study. 2019;14(2):e0212568.
- [122] **John W. D. McDonald BGF, Rajiv Jalan, Peter J. Kahrilas** Evidence-based Gastroenterology and Hepatology John W. D. McDonald, Brian G. Feagan, Rajiv Jalan, Peter J. Kahrilas 2019.
- [123] *Peptostreptococcus*. 1996-2016[Available from: https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/Content/hugo/Peptostreptococcus.htm consulté le 7/7/2019
- [124] **Brook IJSjoid.** Peptostreptococcal infection in children. 1994;26(5):503-10.
- [125] **Martínez-Martínez RE, Moreno-Castillo DF, Loyola-Rodríguez JP, Sánchez-Medrano AG, San Miguel-Hernández JH, Olvera-Delgado JH, et al.** Association between periodontitis, periodontopathogens and preterm birth: is it real? 2016;294(1):47-54.
- [126] *Listeria monocytogenes* [Internet]. Available from: <http://www.tgw1916.net/Listeria/monocytogenes.html> Consulté le 8/7/2019
- [127] **Djuimo CY.** Infections bactériennes du nouveau-né dans l'unité de réanimation neonatale du CHU Gabriel Touré De février 2002 à décembre 2003.: Université de bamako, Faculté de médecine et de pharmacie et d'odontostomatologie. ; 11-06-2005.

- [128] **Chemi M, Benomar SJJdPedP.** Infections bactériennes néonatales précoces. 2015;28(1):29-37.
- [129] Chapitre 14 - Les *chlamydia* médecine Sorbonne université, faculté de médecine. Ressources numériques 2002 - 2003 [updated 24 mars 2003. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.14.html> Consulté le 13/7/2019
- [130] **Nausicaa IT.** Enquête sur les pratiques d'un groupe de médecins généralistes des Hauts-de-Seine (92) et sur les obstacles au dépistage de l'infection uro-génitale à *Chlamydia trachomatis*.: Université Denis Diderot- Paris 7, Faculté de médecine Xavier Bichat.; 21 juin 2010
- [131] **Bugnazet F RL.** *Chlamydia trachomatis* 04- 09- 2008 [Available from: <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/webapp/course/course.html?id=1660672&viewMode=edit&idChapter=1660672>. Consulté le 14/7/2019
- [132] **Cheikh C.** Détermination de la prévalence des infections à *Chlamydia Trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae* en zone rurale (Niakhar) par la technique Amplicore.: Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie.; 24 juillet 2002
- [133] *Treponema pallidum* 2013 [Available from: http://untori2.crihan.fr/unspf/Concours/2013_Poitiers_Chavagnac_Antoine_IST/res/Syphilis_complement.pdf Consulté le 17/7/2019
- [134] **Perolat DP.** Treponema 25/05/2003 [Available from: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/Treponema.html> Consulté le 12/8/2019
- [135] **Chemi M, Chahid I, Lehlimi M, Aalloula O, Zerouali K, Habzi A, et al.** Incidence des infections bactériennes nosocomiales. Hôpital d'enfants Abderrahim Harouchi, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc. 2013;26(1):11-8.

- [136] **Goldenberg RL, Culhane JFJCip.** Infection as a cause of preterm birth. 2003;30(4):677-700.
- [137] **Williams CE, Davenport ES, Sterne JA, Sivapathasundaram V, Fearne JM, Curtis MAJP.** Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. 2000;23(1):142-50.
- [138] **Chabni-Settouti N.** Surveillance du risque infectieux en unité de néonatalogie E.H.S mère - enfant de Tlemcen "2009 – 2010. République Algérienne Démocratique et Populaire Université Aboubekr Belkaid – Tlemcen, Faculté de Médecine Benaouda Benzerdjeb; 25 / 04 / 2013
- [139] **Blond M-H, Gold F, Pierre F, Quentin R, Aujard Y.** Infection bactérienne néonatale par contamination materno-foetale: pour un changement de paradigme? 2001.
- [140] **Lutsar I, Trafojer UM, Heath PT, Metsvaht T, Standing J, Esposito S, et al.** Meropenem vs standard of care for treatment of late onset sepsis in children of less than 90 days of age: study protocol for a randomised controlled trial. 2011;12(1):215.
- [141] **Petit E, Abergel A, Dedet B, Subtil DJJdg, obstétrique et biologie de la reproduction.** The role of infection in preterm birth. 2012;41(1):14-25.
- [142] **Roudil P, Vasselon C, Trombert-Paviot B, Berger C, Patural HJJjolph.** Blood parameters of preterm neonates: postnatal evolution according to gestational age. 2017;39(3):317-28.
- [143] **Alkan Ozdemir S, Arun Ozer E, Ilhan O, Sutcuoglu SJJocla.** Can neutrophil to lymphocyte ratio predict late-onset sepsis in preterm infants? 2018;32(4):e22338.
- [144] **Gupta A, Padbury JJTJop.** 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Platelet Counts in Healthy Premature Infants. 2018;198:193.

- [145] **Noguer AS, Thibaudon C, Dubos J, Djavadzadeh-Amini M, Husson M, Truffert PJ** *AdpooldSfdp*. Early neonatal bacterial infections: could superficial [bacteriologic samples at birth be limited? 2008;15(4):375-81.
- 146] **Chan KY, Lam HS, Cheung HM, Chan AK, Li K, Fok TF, et al.** Rapid identification and differentiation of Gram-negative and Gram-positive bacterial bloodstream infections by quantitative polymerase chain reaction in preterm infants. 2009;37(8):2441-7.
- [147] **Voyer Q, Gefard, Lanotte , Lartigue, Saliba, Lorange, Denis.** Le prélèvement d'hémoculture chez l'enfant et l'adulte CHRU Tours [updated 2015 Available from: <https://www.chu-tours.fr/assets/catalogue/Documents/Consignes-pr-l-vement-h-moculture-adulte-et-enfant-CLIN-.pdf>. Consulté le 18/7/2019
- [148] **Levy MA.** Impact des prélèvement sanguins chez l'enfant prématuré de moins de 30 semaines d'aménorrhée au cours de l'hospitalisation initiale: Université de picarde jules verne, Faculté de médecine d'amiens.; 20 octobre 2017.
- [149] **santé Andaedée.** Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né septembre 2002
- [150] **Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz MJ** *Cip*. Bacterial meningitis in infants. 2015;42(1):29-45.
- [151] **Verani JR, McGee L, Schrag SJJM, Mortality Weekly Report RGfC, Recommendations, Reports.** Prevention of perinatal group B streptococcal disease. 2010;59(RR10):1-32.
- [152] **Brenda L. Tesini M.** Méningite bactérienne néonatale University of Rochester School of Medicine and Dentistry [updated juillet 2018.
- [153] **Bonacorsi S, Bidet P, Geslain G, Cointe A, Doit C, Biran V, et al.** Spécificités des examens bactériologiques du nouveau-né suspect d'infection. 2018;2018(500):55-62.

- [154] **Adjam Sara IN.** L'infection néonatale bactérienne précoce the Erly onset neonatal sepsis Université de Bjaia, Faculté de médecine 01/07/2018.
- [155] **Polin RA, Saiman LJN.** Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. 2003;4(3):e81-e9.
- [156] **Zeufack SK.** Les infections néonatales bactériennes à l'hôpital Laquintinie de Douala. Aspects épidémiologiques, cliniques, bactériologiques et évolutifs.
- [157] **Abba FL.** L'nfecion nosocomiale chez le nouveau-né Université Cadi Ayyad, Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech.; 2012.
- [158] **Pascal Boileau P, Laurence Foix-L'Hélias, Mme Estelle Lavie, Saint-Denis** Recommandation de bonne pratique, Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (≥ 34 SA) Société française de néonatalogie, Sosiété française de pédiatrie septembre 2017 []. Available from: <http://www.societe-francaise-neonatalogie.fr/wp-content/uploads/2017/02/LABEL-HAS-RECOMMANDATIONS-INBP.09.2017.pdf> Consulté le 17/8/2019
- [159] **Laure-Elia L.** Rôle du pharmacien dans la prise en charge du prématuré : de l'hôpital à l'officine: Université de Lorraine, Faculté de pharmacie; 9 December 2014.
- [160] **Bizzarro MJJno.** Avoiding Unnecessary Antibiotic Exposure in Premature Infants: Understanding When (Not) to Start and When to Stop. 2018;1(1): e180165-e.
- [161] **Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al.** A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. 2017;171(4):365-71.
- [162] **Pammi M, Edwards MS.** Treatment and prevention of bacterial sepsis in preterm infants < 34 weeks gestation. 4 avril 2019.

- [163] **Mukhopadhyay S, Sengupta S, Puopolo KMJAoDiC-F, Edition N.** Challenges and opportunities for antibiotic stewardship among preterm infants. 2019;104(3):F327-F32.
- [164] **Ting JY, Roberts A, Sherlock R, Ojah C, Cieslak Z, Dunn M, et al.** Duration of initial empirical antibiotic therapy and outcomes in very low birth weight infants. 2019;143(3):e20182286.
- [165] **Cornette L,** editor Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2012: Elsevier.
- [166] **Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, Altaye M, Taft DH, Yu Z, et al.** Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. 2014;165(1):23-9.
- [167] **Dallefeld S, Hornik CD, Zimmerman K, Cohen-Wolkowicz M.** Antibiotic dosing considerations for term and preterm infants. *Infectious Disease and Pharmacology*: Elsevier; 2019. p. 167-84.
- [168] **El-Gendy FM, El-Hawy MA, Hassan MGJTJoM-F, Medicine N.** Beneficial effect of melatonin in the treatment of neonatal sepsis. 2018;31(17):2299-303.
- [169] **El Fragy M, El-Sharkawy H, Attia GJJon-pm.** Use of melatonin as an adjuvant therapy in neonatal sepsis. 2015;8(3):227-32.
- [170] **Andersen BM.** Premature and New-Borns. In: *Prevention and Control of Infections in Hospitals* Springer, Cham 26 Feévrier 2019
- [171] **Benyahia N.** Prévention de l'infection materno-foetale à streptocoque B: évaluation de la prévention auprès des patientes accouchant à la Maternité du CHR Metz-Thionville: UHP-Université Henri Poincaré; 2010.
- [172] **Ferreira MB, de-Paris F, Paiva RM, Nunes LdSJBJoID.** Assessment of conventional PCR and real-time PCR compared to the gold standard method for screening *Streptococcus agalactiae* in pregnant women. 2018;22(6):449-54.

- [173] **Minodier PJA**dP. Principes de l'antibioprophylaxie. 2013;20:S57-S60.
- [174] **Schrag SJ, Verani JRJV**. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. 2013;31:D20-D6.
- [175] **Menson E, Heath PT**. Strategies for preventing group B streptococcal disease. Hot Topics in Infection and Immunity in Children: Springer; 2004. p. 231-6.
- [176] **Wilson S, Tippoo P**. OC 8465 The development of a conjugate vaccine against group B *Streptococcus*: an african perspective. BMJ Specialist Journals; 2019.
- [177] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales; République française, Ministère des solidarités et de la santé, Mars 2019. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf
Consulté le 20/7/2019
- [178] Prématurés: Vaccination infoService.fr 2018 [updated 19.04.2018. Available from: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Recommandations-vaccinales-specifiques/Personnes-exposees-a-des-risques-specifiques/Prematures> Consulté le 24/7/2019
- [179] **Wang Q, Dong J, Zhu YJJ**ops. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. 2012;47(1):241-8.
- [180] **Szajewska H, van Goudoever JB**. To give or not to give probiotics to preterm infants. Oxford University Press; 2014.
- [181] **Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLJTA**jocn. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? 2006;83(6):1256-64.
- [182] **Salam RA, Darmstadt GL, Bhutta ZAJA**oDiC-F, Edition N. Effect of emollient therapy on clinical outcomes in preterm neonates in Pakistan: a randomised controlled trial. 2015;100(3):F210-F5.

- [183] **Darmstadt GL, Ahmed S, Ahmed ANU, Saha SKJTPidj.** Mechanism for prevention of infection in preterm neonates by topical emollients: a randomized, controlled clinical trial. 2014;33(11):1124-7.
- [184] **Darmstadt GL, Badrawi N, Law PA, Ahmed S, Bashir M, Iskander I, et al.** Topically applied sunflower seed oil prevents invasive bacterial infections in preterm infants in Egypt: a randomized, controlled clinical trial. 2004;23(8):719-25.
- [185] **Kusari A, Han AM, Virgen CA, Matiz C, Rasmussen M, Friedlander SF, et al.** Evidence-based skin care in preterm infants. 2019;36(1):16-23.
- [186] **Ring J, Przybilla , Bernhard, Ruzicka , Thomas (éd.)** L'évolution naturelle de l'eczéma atopique fondation de dermatite atopique recherche et éducation.; 2006 [Available from: <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/eczema-atopique/evolution-et-complications> Consulté le 26/7/2019
- [187] **Hair AB, Peluso AM, Hawthorne KM, Perez J, Smith DP, Khan JY, et al.** Beyond necrotizing enterocolitis prevention: Improving outcomes with an exclusive human milk-based diet. 2016;11(2):70-4.
- [188] **Polycarpou E, Zachaki S, Tsofia M, Papaevangelou V, Polycarpou N, Briana DD, et al.** Enteral L-Arginine Supplementation for Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates: A Double-Blind Randomized Pilot Study of Efficacy and Safety. 2013;37(5):617-22.
- [189] **Briana DDJTJoM-F, Medicine N.** Enteral l-arginine supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants. 2019;32(13):2269-.
- [190] Soins kangourou : de nombreux bienfaits pour les prématurés MagicMaman; 2013 [Available from: <https://www.magicmaman.com/,soins-kangourou-des-bienfaits-multiples-pour-les-prematures,2220,2349562.asp> Consulté le 27/7/2019
- [191] **Juneau AL.** Le contact peau à peau CHU saint justin: Équipe Naître et grandir [updated Mai 2017 Available from: https://naitreetgrandir.com/fr/etape/0_12_mois/soins/fiche.aspx?doc=bg-naitre-grandir-contact-peau-a-peau-methode-kangourou Consulté le 29/7/2019

- [192] **Casper C, Sarapuk I, Pavlyshyn HJAdP.** Regular and prolonged skin-to-skin contact improves short-term outcomes for very preterm infants: A dose-dependent intervention. 2018;25(8):469-75.
- [193] **Fernández D, Antolín-Rodríguez RJJopn.** Bathing a premature infant in the intensive care unit: A systematic review. 2018;42:e52-e7.
- [194] **Ghedira D, Aissa N, Badri N, Sayadi M, Sakly F, Sakly NJLPHeC.** Évaluation de l'activité de pharmacie clinique dans un centre hospitalier mère-enfant en Tunisie. 2018;53(2):132-46.
- [195] **Beugas A.** Rôle du pharmacien en stérilisation journal = nter bloc 2006;volume = 886:227-88
- [196] Dispositifs médicaux utilisés en néonatalogie et pédiatrie et stérilisés à l'oxyde d'éthylène Octobre 2015. Available from: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/bb4f8e8409ffd6c6562e1d68671d90a8.pdf Consulté le 2/8/2019
- [197] **Clerc B.** La biocompatibilité des résidus d'oxyde d'éthylène suite à la stérilisation des dispositifs médicaux utilisés en service de pédiatrie et de néonatalogie: Faculté de Pharmacie de Dijon; 19 février 2016.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit 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.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- < أن أراقب الله في مهنتي
- < أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- < أن أزاول مهنتي بوزع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا 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.
- < لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 87

سنة : 2019

التعفنات البكتيرية عند المواليد الخدج

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2019

من طرف

السيدة وسام المحتريم

المزودة في 30 يناير 1994 بحريكة

لنيل شهادة

دكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية : التعفنات البكتيرية؛ المواليد الخدج؛ العلاج بالمضادات الحيوية؛
الوقاية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد أحمد كاوي أستاذ في طب الأطفال
مشرف	السيد ياسين سخسوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد محمد خالد تغزوتي أستاذ في علم الأحياء
عضو	السيد ياسر بوسليمان أستاذ في علم السموم
عضو	السيد سفيان الدراجي أستاذ في علم الصيدلة السريرية
عضو	السيد رشيد النجاري أستاذ في علم الصيدلة النباتية