



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2021

Thèse N° 159

Infection nosocomiale du nouveau-né : quel est l'apport de l'étude épigénétique?

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/07/2021

PAR

Mlle. **Fatima Zahra BOUIA**

Née Le 17/03/1995 à Tan-Tan.

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Epigénétique – Infection nosocomiale – Bactéries multirésistantes –
Réanimation néonatale – Gènes de résistance.

JURY

Mme. **N. EL IDRISI SLITINE**

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

M. **F. M. R. MAOULAININE**

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. **N. SORAA**

Professeur de Microbiologie

M. **N. RADA**

Professeur de Pédiatrie

} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

(سورة البقرة)



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,

Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades
sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles
traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales
d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale

BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	ROCHDI Youssef	Oto-rhino laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie

EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation

EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio-vasculaire	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAIHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAIJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILLOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie

DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRETEE LE 01/02/2021



DÉDICACES





Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mon parcours.

C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie cette thèse.

TOUT D'ABORD A

Le tout puissant, le clément :

*Merci de m'avoir donné la santé et les moyens
nécessaires pour réaliser ce travail, qui m'a
permis de voir ce jour tout attendu.*

الحمد لله حمدا كثيرا طيبا مباركا فيه ملء السموات و ملء الأرض و ملء ما بينهم

A ma chère mère madame LABLAL Hîmoula :

A celle qui m'a tout donné sans compter, à celle qui m'a soutenu toute ma vie, à celle à qui je dois ce que je suis et ce que je serai, de toutes les mamans, tu a été la meilleure, tu as su m'entourer d'attention..

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être.

Tu as cru en moi quand j'ai perdu espoir, et tu m'as hissé vers le haut quand j'ai baissé mes bras. J'espère pouvoir t'honorer un jour et faire ta fierté comme tu as fait la mienne. En ce jour, ta fille espère couronner tes années de sacrifices et d'espoir.

Puisse Allah le tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur, et t'accorder une longue et heureuse vie.

Je t'aime maman

A mon grand-père maternel LABLAL Hmednah :

Je te suis reconnaissante pour l'amour inconditionnel dont tu m'as baigné tout au long de ma vie. Tu présente pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source inépuisable de tendresse et l'exemple du dévouement. Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Allah le tout puissant t'accorder une longue et heureuse vie.

A la mémoire de ma très chère grand-mère paternelle EDDIH Rabiaa :

J'aurai tant aimé que tu sois présente aujourd'hui avec moi. Je te dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus sincères.

Que dieu, le tout puissant te couvre de sa sainte miséricorde et t'accueille dans son éternel paradis.

A ma sœur Najla :

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je te souhaite la réussite dans ta vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour te combler.

A ma tante LABLA Fatima, son mari EL MOUSSAOUI Mohamed, et leurs adorables enfants Moustapha, Anha et Ifarah :

Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait décrire à quel point je vous suis reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour votre tolérance, bonté et générosité exceptionnelle.

Vous êtes ma deuxième famille, et les sentiments que je vous porte sont sans limites. Tous mes vœux de santé et de bonheur.

A toute la famille LABLAL :

A toute la famille BOUIA :

En reconnaissance pour la grande affection que vous me témoignez, et pour la gratitude ainsi que l'amour sincère que je vous porte. Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'avais depuis toujours pour vous honorer.

J'implore Allah de vous garder pour moi ;

Je vous aime

A Notre chère Maître :

Madame le professeur BENNAOUI Fatima

Professeur de néonatalogie au CHU Med VI de Marrakech

*Pour tous les efforts inlassables, et toute la patience que vous avez
déployés pour que ce travail soit élaboré.*

*Pour toutes ces longues heures dépensées à m'expliquer, pour toutes ces
informations si précieuses, gratuitement livrées.*

*Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines qui m'ont
profondément ému resteront pour moi un exemple à suivre dans
l'exercice de ma profession.*

*Ce fut pour moi, un honneur et un grand plaisir d'avoir préparé ma
thèse sous votre guidance et nul mot ne qualifie ma gratitude.*

*Je vous prie de bien vouloir trouver dans ce travail le témoignage de
ma reconnaissance et de mes sentiments les plus sincères.*

A docteur AAMRI Hasna :

Médecin résidente au service de pédiatrie au CHU MED VI de

Marrakech

*Vous avez largement contribué à la conception ainsi qu'à la réalisation de
ce travail. Je vous remercie pour tous les efforts inclassables, et toute la
patience que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré. Veuillez
trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.*

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis citer.

A tous mes enseignants depuis la maternelle jusqu'à la faculté.

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce
travail.*

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.



REMERCIEMENTS



A notre Maître et rapporteur de thèse :

Monsieur le professeur MALAININE Fadl Mrabih Rabou
Professeur de néonatalogie et chef de service de réanimation néonatale au
CHU Med VI de Marrakech

Cher maître, notre choix pour ce travail de thèse sous votre encadrement, été justifié par la pertinence du sujet que vous nous avez confié et sa valeur. Vos qualités scientifiques exemplaires et votre rigueur m'ont beaucoup aidé à la réalisation d'un tel travail de qualité. Vous m'avez ébloui par votre sympathie, votre modestie et vos qualités humaines. Je vous remercie pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux, et de m'avoir guidé dans ce travail avec rigueur et bienveillance.

A notre Maître et Président de thèse :

Madame le professeur IDRISSE SLITINE Nadia
Professeur de néonatalogie au CHU MED VI de Marrakech

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse. Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la sympathie et la modestie qui émanent de votre personne. Veuillez considérez ce modeste travail, une expression de notre reconnaissance.

A Notre Maître et juge de thèse :
Madame le professeur SORAA Nabila
Professeur de microbiologie et chef de service du laboratoire de
microbiologie au CHU Mohamed VI de Marrakech.

C'est avec un immense plaisir que nous vous accueillons parmi notre jury de thèse. Votre culture scientifique et votre simplicité exemplaire sont pour nous un objet de considération. Veuillez accepter, cher Maître, nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

A Notre Maître et juge de thèse :
Monsieur le professeur RADA Noureddine
Professeur de Pédiatrie au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury. Votre présence nous honore. Veuillez trouvez ici, professeur, l'expression de notre profond respect.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations :

ABMR	: <i>Acinetobacter baumannii</i> multirésistant.
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique.
AmpR	: Ampicillin resistance gene.
ACT	: AmpC type.
ATB	: Antibiotique.
BGN	: Bacilles Gram négatif.
BMR	: Bactéries multirésistantes.
CDC	: Centers for Diseases Control.
CMY	: Cephamicinase.
CMI	: Concentration minimale inhibitrice.
CRP	: Protéine C réactive.
C3G	: Céphalosporines de 3 ^{ème} génération.
CTX-M	: Cefotaximase-Munich.
EBLSE	: Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu.
ECBU	: Examen cytbactériologique des urines.
E.coli	: <i>Escherichia coli</i> .
EK	: <i>Enterobacter cloacae</i> .
EPB	: Entérobactéries productrices de bêta-lactames.
ERV	: <i>Entérocoque résistant à la vancomycine</i> .
FDR	: Facteur de risque.
GES	: Guiana extended-spectrum β -lactamase.
Ig	: Immunoglobuline.
IMF	: Infection materno-fœtale.
IMI	: Imipenemase.
IMP	: Imipenème.
INB	: Infection nosocomiale bactérienne.
INN	: Infection nosocomiale néonatale.

<i>K. oxytoca</i>	: <i>Klebsiella oxytoca</i> .
KP	: <i>Klebsiella pneumoniae</i> .
KPC	: Klebsiella pneumonia carbapenemase.
KTC	: Cathéter central.
KTVO	: Cathéter veineux ombilical.
MDR	: Multi-drug resistant.
MLS	: Macrolides–lincosamides–streptogramines.
MLST	: Multilocus sequence typing.
NDM	: New Delhi metallo– β –lactamase.
NMC	: Non–metallocarbapenemase.
OXA	: Oxacillin hydrolysing abilities.
PA	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
PAMR	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirésistant.
PAVM	: Pneumonie acquise sous ventilation mécanique.
PCR	: Polymerase chain reaction.
PLP	: Protéines liant les pénicillines.
PN	: Poids de naissance.
RCIU	: Retard de croissance intra–utérin.
SARM	: <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline.
S. Aureus	: <i>Staphylocoque aureus</i> .
SCN	: <i>Staphylocoque</i> à coagulase négative.
SME	: <i>Serratia marcescens</i> enzyme.
TEM	: Temoniera.
USI	: Unité de soins intensifs.
VIM	: Verona integron encoded metallo– β –lactamase.
VM	: Ventilation mécanique.
VNI	: Ventilation non invasive.



PLAN



INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	4
I. Matériels :.....	5
1. Type de l'étude :.....	5
2. Lieu et durée de l'étude :.....	5
3. Critères d'inclusion :.....	5
4. Critères d'exclusion :.....	5
II. Méthodes :.....	6
1. Recueil des données :.....	6
2. Méthodologie de travail :.....	6
3. Outils statistiques :.....	7
RÉSULTATS	9
I. Approche épidémiologique :.....	10
1. Participation :.....	10
2. Caractéristiques de la population étudiée :.....	10
2.1. Motif d'hospitalisation.....	10
2.2. Type d'infection néonatale.....	11
2.3. Age gestationnel.....	12
2.4. Sexe.....	12
2.5. Poids.....	13
2.6. Sepsis.....	13
2.7. Facteurs de risque des bactériémies à BMR.....	14
2.8. Nature des BMR isolées.....	16
2.9. Répartition des bactériémies à BMR selon les mois d'hospitalisation.....	16
2.10. Durée moyenne d'hospitalisation.....	17
2.11. Nombre d'épisodes infectieux par malade.....	17
2.12. Antibiothérapie probabiliste.....	18
2.13. Evolution.....	20
2.14. Mortalité liée aux FDR.....	20
II. Clones bactériens associés aux EPC (résultats de la MLST) :.....	21
1. Taux de souches bactériennes analysées.....	21
2. Délai de positivité des bactériémies néonatales à BMR.....	21
3. Taux de bêta-lactamases produites par les souches de <i>K. pneumoniae</i> analysées.....	22
4. Clones bactériens associés aux souches de <i>K. pneumoniae</i> analysées.....	23
5. Taux de bêta-lactamases produites par les souches d' <i>E. cloacae</i> analysées.....	24
6. Clones bactériens associés aux souches d' <i>E. cloacae</i> analysées.....	24
7. Taux des clones bactériens associés aux EPC.....	25
8. Répartition des clones bactériens analysés en fonction du sexe.....	26
9. Répartition des clones bactériens analysés selon la présence du sepsis.....	27
10. Répartition des clones bactériens analysés selon les facteurs de risque.....	27
11. Répartition des clones bactériens analysés selon l'évolution :.....	29
12. Evolution sur 6 mois des souches BLSE positives et des EBC.....	30

13. Taux de résistance aux antibiotiques des principaux clones bactériens analysés.....	30
DISCUSSION	31
I. Infection nosocomiale néonatale :.....	32
1. Définition :.....	32
2. Profil épidémiologique :.....	32
3. Physiopathologie :.....	34
4. Facteurs de risque :.....	37
5. Diagnostic positif :.....	42
6. Différents sites d'infection nosocomiale néonatale :.....	44
II. Multirésistance bactérienne :.....	46
1. Définition :.....	46
2. Types de résistance :.....	46
3. Mécanismes de résistance :.....	48
4. Principales bactéries multirésistantes :.....	55
5. Diagnostic au niveau du laboratoire :.....	59
6. Pression de sélection des antibiotiques :.....	64
7. Impact de la multirésistance :.....	64
III. Profil épigénétique des infections néonatales à BMR :.....	65
IV. Traitement des infections nosocomiales à BMR :.....	79
1. Traitement symptomatique :.....	79
2. Choix de l'antibiothérapie :.....	80
3. Évolution :.....	82
V. Mesures de prévention des infections nosocomiales à BMR :.....	83
1. Mesures préventives conventionnelles :.....	83
2. Antibio prophylaxie	89
3. Stratégie de prescription des antibiotiques	91
CONCLUSION	92
ANNEXES	94
RÉSUMÉS	99
BIBLIOGRAPHIE	106



INTRODUCTION



Les infections nosocomiales à BMR en néonatalogie, représentent un véritable enjeu en termes de santé publique, du fait de la morbi-mortalité qu'elles engendrent, ainsi que leur surcout socioéconomique.[1]

Elles sont particulièrement fréquentes et redoutables en milieu néonatal, en raison de l'immaturation des défenses immunitaires du terrain aggravée par la prématurité et l'agressivité des procédures invasives diagnostiques et thérapeutiques.[2]

À l'échelle internationale l'incidence oscille entre 1,7 à 5,9 % dans les pays développés, pouvant atteindre 30 % dans les réanimations néonatales.[3]

Malgré les progrès importants réalisés dans la prise en charge médicale des nouveaux-nés, leur hospitalisation comporte un risque majeur de complications, lié essentiellement à la colonisation du milieu hospitalier par des microorganismes de plus en plus résistants à plusieurs familles d'ATB.[4]

L'accroissement de la multirésistance des bactéries aux antibiotiques est directement lié à l'arsenal génétique dont elles disposent, et à leur pouvoir d'adaptation qui se manifeste par leur capacité à acquérir de nouvelles propriétés. Elle se fait soit par modification de leur génome, soit par acquisition d'informations génétiques, par l'intermédiaire d'éléments génétiques mobiles que sont les plasmides et les éléments transposables.[5]

Au fil des années, la littérature s'est concentrée principalement sur l'étude des bases génétiques de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Cependant, certaines études suggèrent que la génétique bactérienne seule ne permet pas d'expliquer la rapidité du développement de cette résistance ni son caractère réversible (en particulier dans la résistance adaptative). En effet l'épigénétique bactérienne peut apporter de nouvelles réponses à cet égard.[6]

L'épigénétique a été définie par Waddington en 1942 comme une branche de la biologie étudiant les interactions entre les systèmes «gènes» et «environnement» et les produits qui en découlent. Au vrai sens de cette définition, l'épigénétique fait référence à toutes les voies

moléculaires modulant l'expression d'un génotype en un phénotype particulier. Avec la croissance rapide de la génétique, le sens du mot s'est progressivement rétréci. L'épigénétique est ainsi redéfinie comme étant l'étude des modifications dans l'activité des gènes qui sont héréditaires du point de vue mitotique et/ou méiotique, n'impliquant pas de modification dans la séquence d'ADN.[7] Contrairement aux mutations, les modifications épigénétiques sont réversibles.

En effet, l'émergence des BMR pouvant mener à des impasses thérapeutiques. Le bon usage des antibiotiques est devenu une priorité nationale et internationale.[8] De ce fait la mise en place de stratégies de lutte contre les infections nosocomiales dont notamment la surveillance microbiologique y est nécessaire.

En réanimation, la lutte contre les BMR s'intègre dans la politique de prévention des infections nosocomiales. La maîtrise de la transmission croisée et la réduction de la pression de sélection, par un usage rationnel des ATB, en sont les deux composantes essentielles.

Ce travail a pour objectif de :

- Déterminer l'incidence des BMR en réanimation néonatale en analysant leur impact clinique, thérapeutique et évolutif et de mettre le point sur l'émergence des infections néonatales nosocomiales à BMR.
- Déterminer les gènes de résistance aux bêta-lactamines et la diversité clonale des BMR responsables de bactériémies néonatales dans une étude prospective menée au service de réanimation néonatale du CHU Mohamed VI de Marrakech.



*MATÉRIELS
ET MÉTHODES*



I. Matériels :

1. Type de l'étude :

Notre travail consiste en une étude prospective à visée descriptive et analytique, portant sur les dossiers des malades hospitalisés au service de réanimation néonatale, et ayant eu une infection nosocomiale.

2. Lieu et durée de l'étude :

C'est une étude réalisée au sein du service de réanimation néonatale du CHU Mohamed VI de Marrakech. L'étude a été menée sur une période de 6 mois, allant du 01 Juillet 2019, au 31 Décembre 2019.

3. Critères d'inclusion :

Ils ont été inclus dans cette étude tous les dossiers des patients, ayant séjourné 48H ou plus au service de réanimation néonatale du CHU Mohamed VI de Marrakech, entre le 01 Juillet 2019, et le 31 Décembre 2019.

Parmi ces dossiers ont été sélectionnés ceux qui répondent à la définition de l'infection (diagnostic retenu sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques et microbiologiques).

4. Critères d'exclusion :

Ils ont été exclus de l'étude, les dossiers des patients n'ayant pas présenté une infection bactérienne.

II. Méthodes :

1. Recueil des données :

Pour une exploitation uniforme et codifiée, nous avons établi une fiche d'exploitation exhaustive où figurent les différentes données anamnestiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives, à partir des dossiers médicaux des patients, et des registres d'hospitalisation afin d'avoir un recul assez significatif et une meilleure évaluation des résultats (*voir annexes*).

2. Méthodologie de travail :

Sur la totalité de 523 hospitalisations durant la période d'étude, 686 hémocultures ont été réalisées chez les patients hospitalisés au service de réanimation néonatale du CHU Mohamed VI de Marrakech.

L'identification bactérienne des BMR au niveau du laboratoire de bactériologie du CHU Mohamed VI de Marrakech s'est basée sur les caractères morphologiques, culturels, biochimiques et antigéniques conventionnels.

Sur l'ensemble de BMR isolées, 70 souches ont été envoyées à l'hôpital Kremlin Bicêtre de Paris, dont 55 ont été analysées.

Dans cette étude, les isolats de BMR analysés ont été traités par technique MLST (MultiLocus Sequencing Typing) afin de déterminer les gènes de résistance aux bêta-lactamines. Il s'agit d'une méthode de biologie moléculaire permettant d'examiner les séquences nucléotidiques de plusieurs locus codant des « gènes de ménage » (house-keeping genes) ou des fragments de gènes de ménage (judicieusement choisis au départ) codant pour des protéines essentielles des bactéries. Pour chaque fragment de locus séquencé, des séquences différentes représenteront des allèles différents. Ces séquences ont la particularité de présenter un

La saisie des textes et des données a été faite sur le logiciel Microsoft Word, et celle des graphiques sur le logiciel Microsoft Excel.

La bibliographie a été réalisée à l'aide du logiciel « ZOTERO ».



RÉSULTATS



⋮

Les résultats sont répertoriés de façon descriptive, puis étudiés de façon analytique.

I. Approche épidémiologique :

1. Participation :

Durant la période d'étude, 523 patients ont été hospitalisés au service de réanimation néonatale du CHU Mohamed VI de Marrakech :

- 686 hémocultures ont été réalisées, dont 176 étaient revenues positives.
- Parmi celles-ci, 93 étaient à BMR, soit 13,5 %.

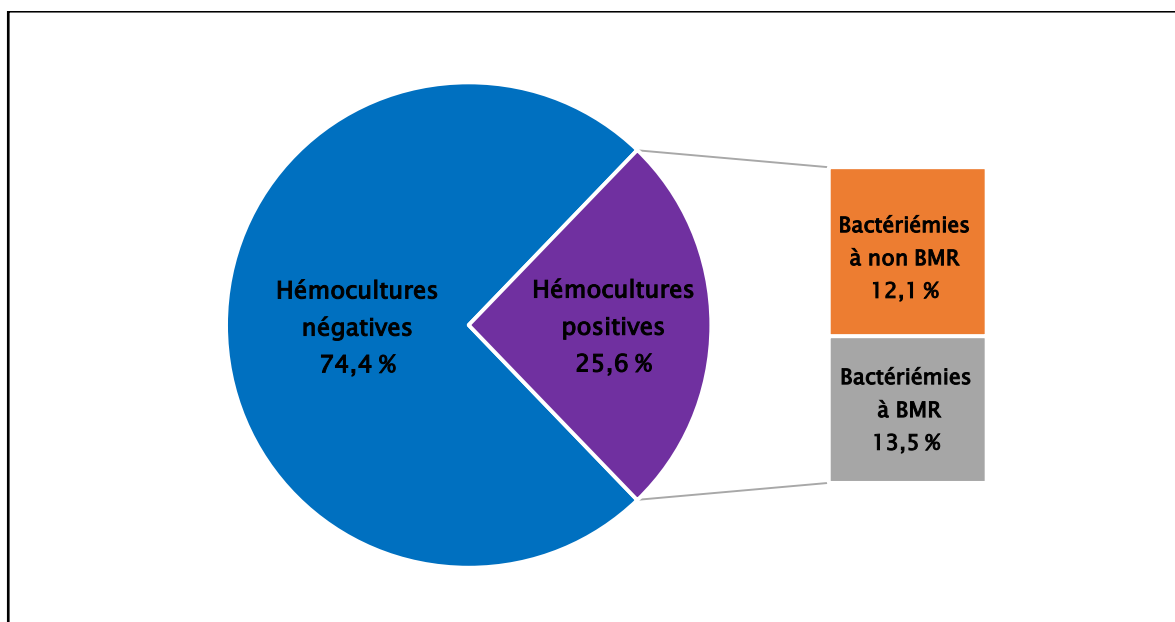


Figure 2 : Résultats des hémocultures réalisées

2. Caractéristiques de la population étudiée :

2.1. Motif d'hospitalisation :

Dans notre étude, Il s'agissait de 176 nouveau-nés qui étaient hospitalisés pour infection néonatale soit 33,6 % des cas, contre 346 nouveau-nés n'ayant pas présenté d'infection soit 66,4%.

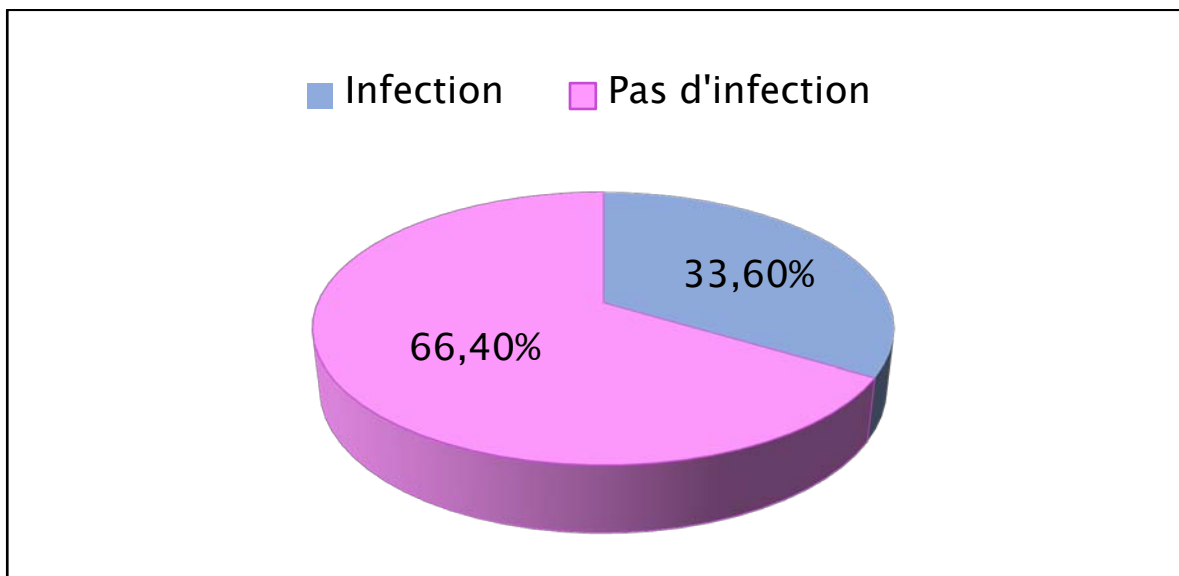


Figure 3 : Répartition des cas selon le motif d'hospitalisation

2.2. Type d'infection néonatale :

Le taux des infections néonatales à BMR était à 45,5 % dans notre étude. Parmi ces cas 73,2 % étaient tardives.

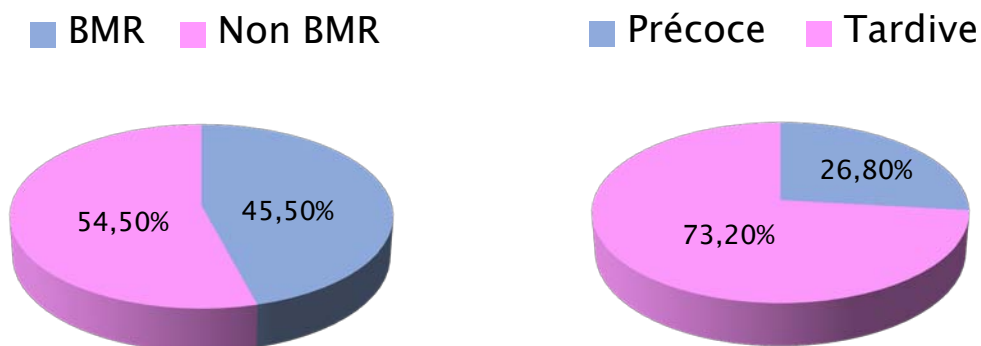


Figure 4 : Répartition des cas selon le type d'infection néonatale

2.3. Age gestationnel :

La moyenne d'âge gestationnel des nouveau-nés qui avaient présenté une infection tardive à BMR était à 36,18 SA, avec des extrêmes allant de 28,3 SA à 41,4 SA. La prématurité représentait 55 %.

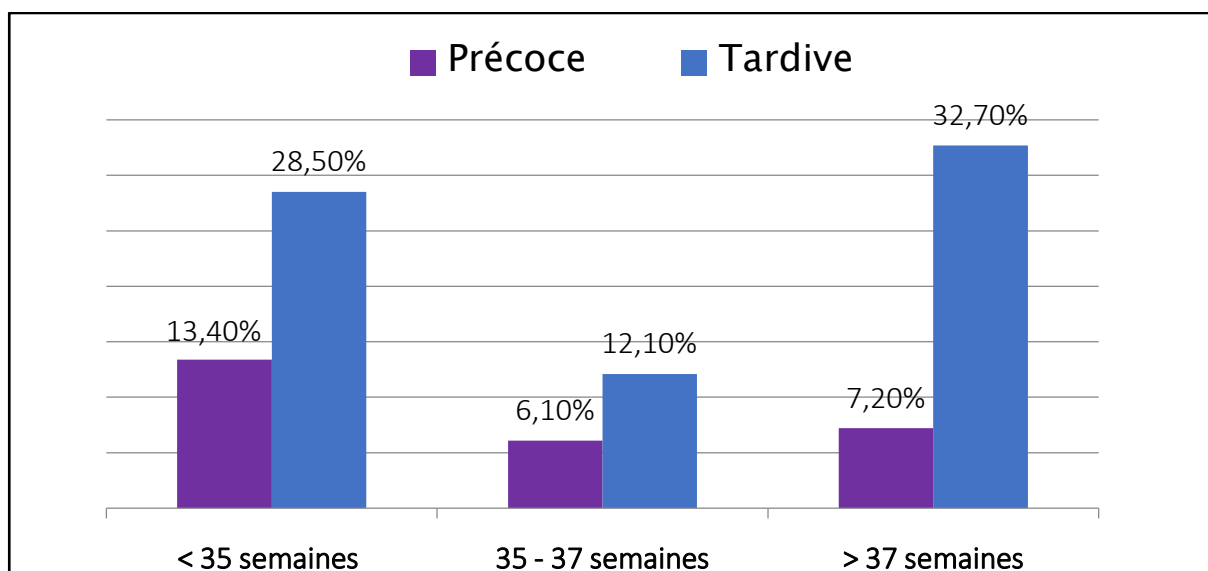


Figure 5 : Répartition des bactériémies néonatales à BMR selon l'âge gestationnel

2.4. Sexe :

Sur les 60 patients ayant présenté une infection tardive à BMR, 40 étaient de sexe masculin soit 66,4 %, contre 20 de sexe féminin soit 33,6 %, donnant un sex-ratio de 2.

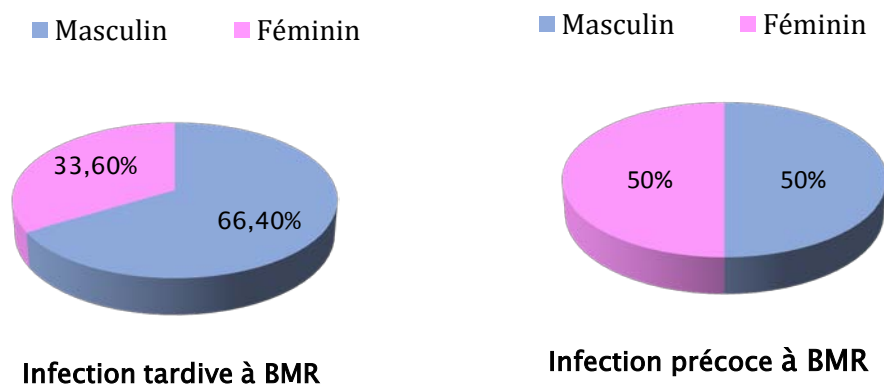


Figure 6 : Répartition des bactériémies à BMR en fonction du sexe

2.5. Poids :

Le poids des nouveau-nés qui avaient présenté une infection tardive à BMR variait entre 900 grammes et 4800 grammes pour une moyenne de 2172 grammes.

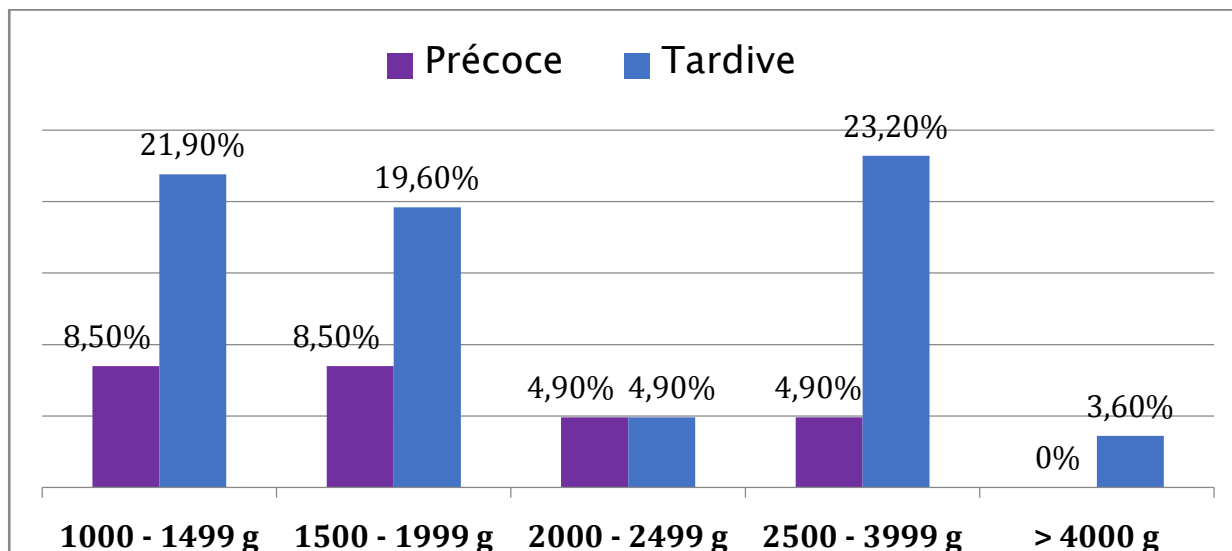


Figure 7 : Répartition des bactériémies néonatales à BMR selon le poids

2.6. Sepsis :

Dans notre série, 88,3 % des patients ayant eu une infection tardive à BMR, avaient présenté cliniquement un sepsis.

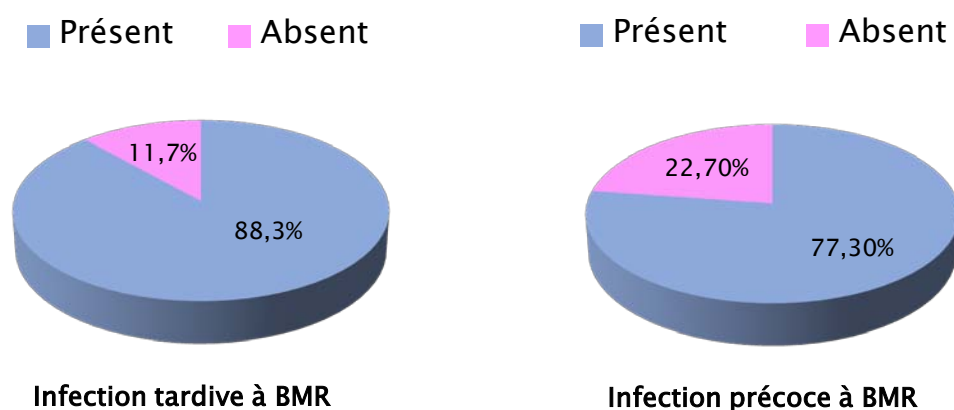


Figure 8 : Répartition des bactériémies à BMR selon la présence du sepsis

2.7. Facteurs de risque des bactériémies à BMR :

2.7.1 Ventilation mécanique :

Parmi Les nouveau-nés ayant présenté une infection tardive à BMR, 90 % étaient sous ventilation mécanique. Sa durée moyenne d'utilisation était de 12,4 jours.

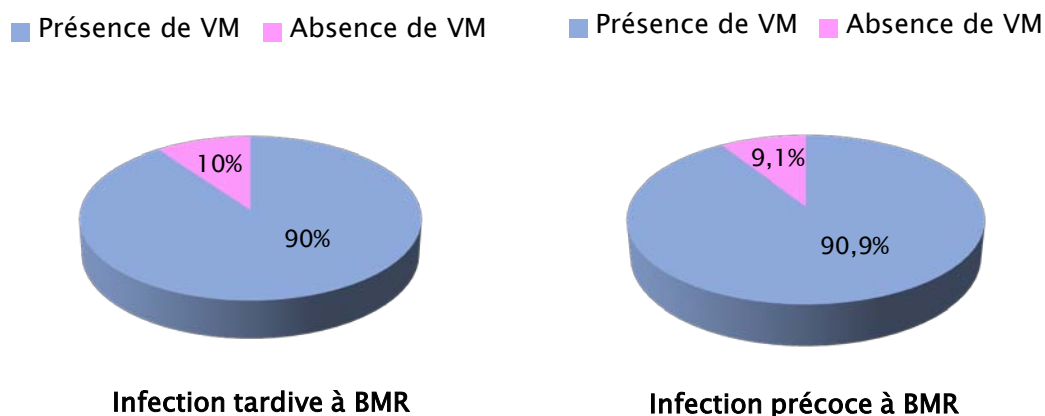


Figure 9 : Répartition des bactériémies à BMR selon la présence de ventilation mécanique

2.7.2 KTVO :

Dans notre étude, 33,4 % des patients ayant eu une infection tardive à BMR, avaient bénéficié d'un KTVO. Sa durée moyenne d'utilisation était de 7,9 jours.

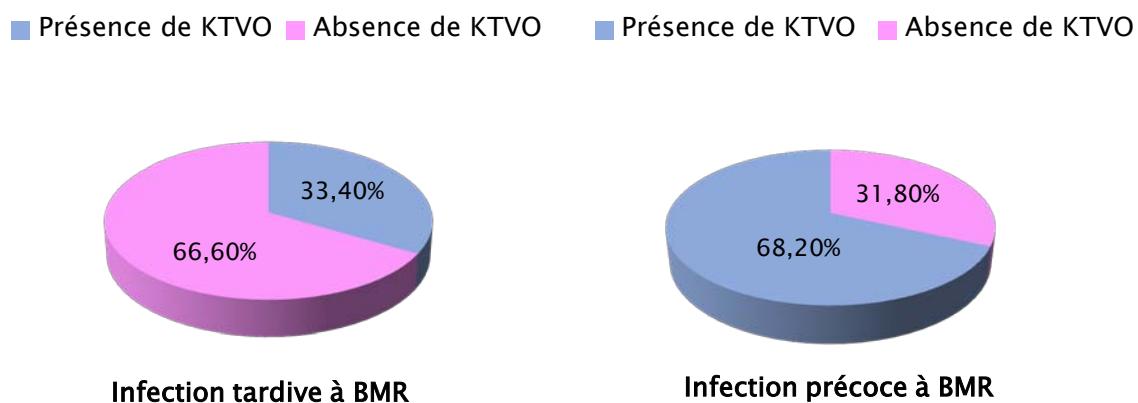
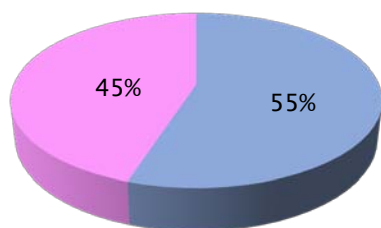


Figure 10 : Répartition des bactériémies à BMR selon la présence de KTVO

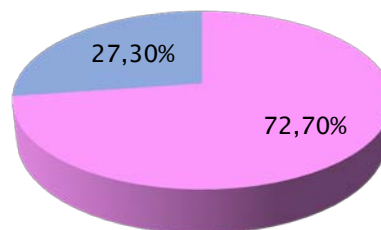
2.7.3 Prématurité :

La prématurité a été retrouvée chez 55 % des patients ayant présenté une infection tardive à BMR.

■ Présence de prématurité ■ Absence de prématurité ■ Présence de prématurité ■ Absence de prématurité



Infection tardive à BMR



Infection précoce à BMR

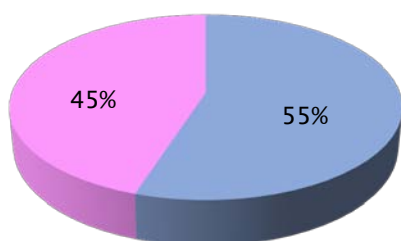
Figure 11 : Répartition des bactériémies à BMR selon la présence de prématurité

2.7.4 RCIU :

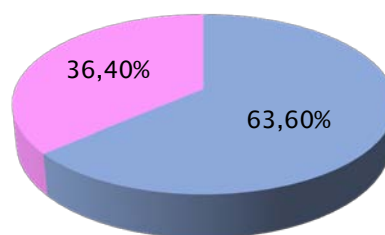
Dans notre étude, 55 % des nouveau-nés ayant eu une infection tardive à BMR avaient présenté un RCIU.

■ Présence de RCIU ■ Absence de RCIU

■ Présence de RCIU ■ Absence de RCIU



Infection tardive à BMR



Infection précoce à BMR

Figure 12 : Répartition des bactériémies à BMR selon la présence de RCIU

2.8. Nature des BMR isolées :

Le profil bactériologique des infections tardives à BMR dans notre contexte a été prédominé par les entérobactéries, particulièrement *K. pneumoniae* et *E. cloacae* ; qui représentaient respectivement 51,42 % et 37,15 %. Les autres BMR à savoir *K. oxytoca*, *P. oryzae*, *ABMR* et *PAMR* ont été retrouvées à une moindre fréquence.

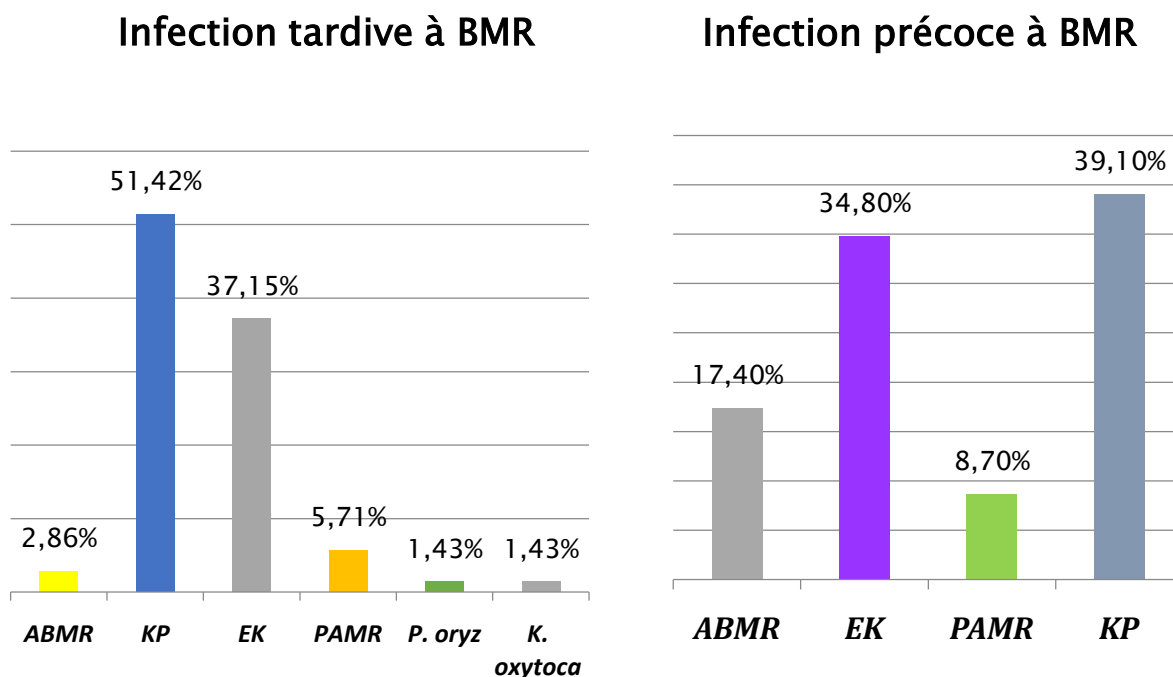
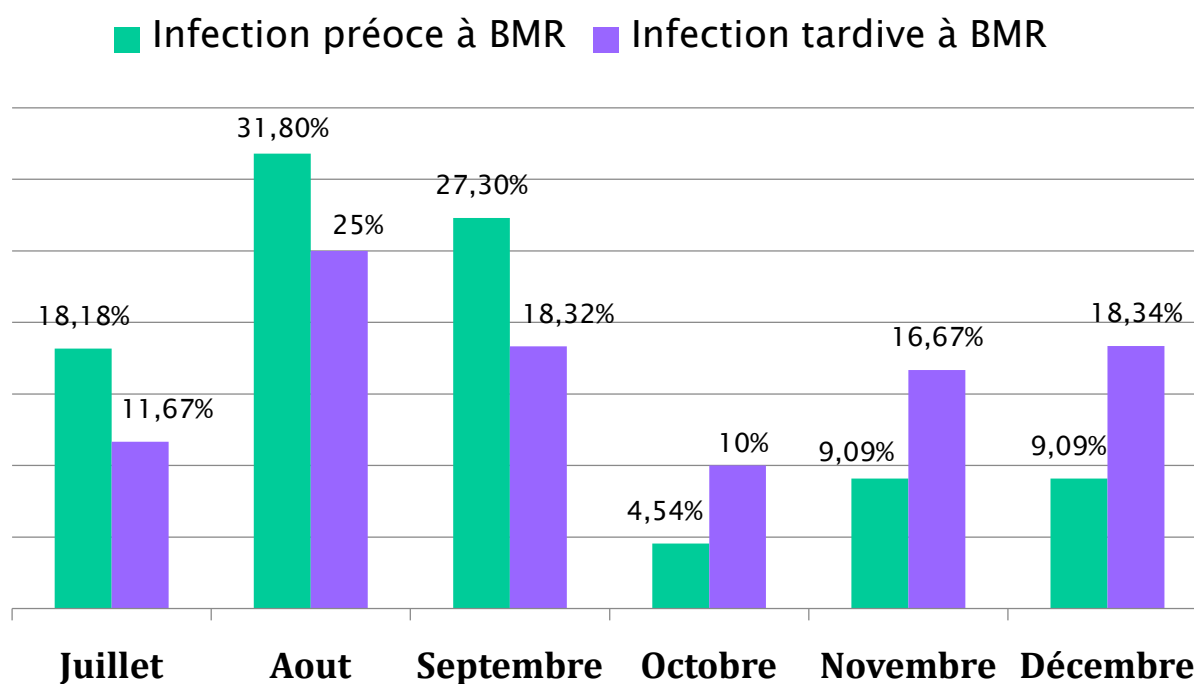


Figure 13 : Répartition des bactériémies néonatales à BMR selon la nature du germe isolé

2.9. Répartition des bactériémies à BMR selon les mois d'hospitalisation :

Les cas de bactériémies tardives à BMR avaient une répartition hétérogène dans le temps. Le maximum de cas était enregistré au mois d'Aout 2019. Le même résultat a été noté chez les cas de bactériémies précoces à BMR.



Année 2019

Figure 14 : Répartition des bactériémies à BMR selon les mois d'hospitalisation

2.10. Durée moyenne d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation des bactériémies tardives à BMR était de 17,47 jours dans notre étude, contre 8,68 jours pour les bactériémies précoces à BMR.

	Bactériémies précoces à BMR	Bactériémies tardives à BMR
Durée moyenne d'hospitalisation	8,68 jours	17,47 jours

Tableau I : La durée moyenne d'hospitalisation des bactériémies néonatales à BMR

2.11. Nombre d'épisodes infectieux par malade :

Dans notre étude, 43 patients avaient présenté un seul épisode infectieux, 9 patients 2 épisodes infectieux, et seulement 1 patient qui avait présenté 3 épisodes infectieux.

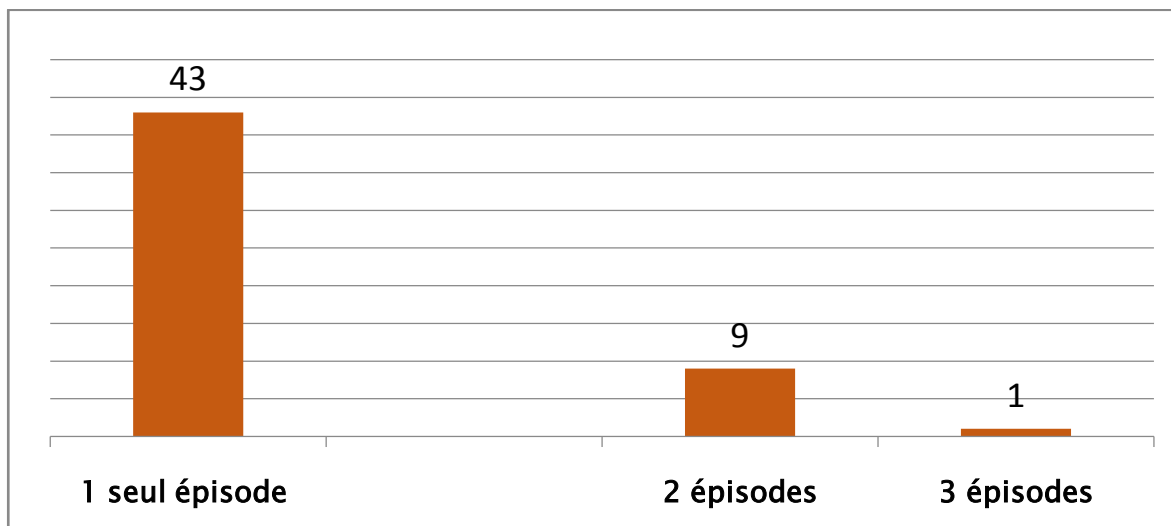


Figure 15 : Nombre d'épisodes infectieux par malade

2.12. Antibiothérapie probabiliste :

Tous les nouveau-nés ayant eu une infection tardive à BMR avaient reçu une antibiothérapie empirique. Plusieurs molécules ont été administrées chez ces patients :

a. Antibiothérapie de 1^{ère} intention :

La gentamicine a été utilisée chez 96,6 % des patients ayant présenté une infection tardive à BMR, l'Amoxicilline chez 33,4 % des cas et les C3G chez 65 % des cas.

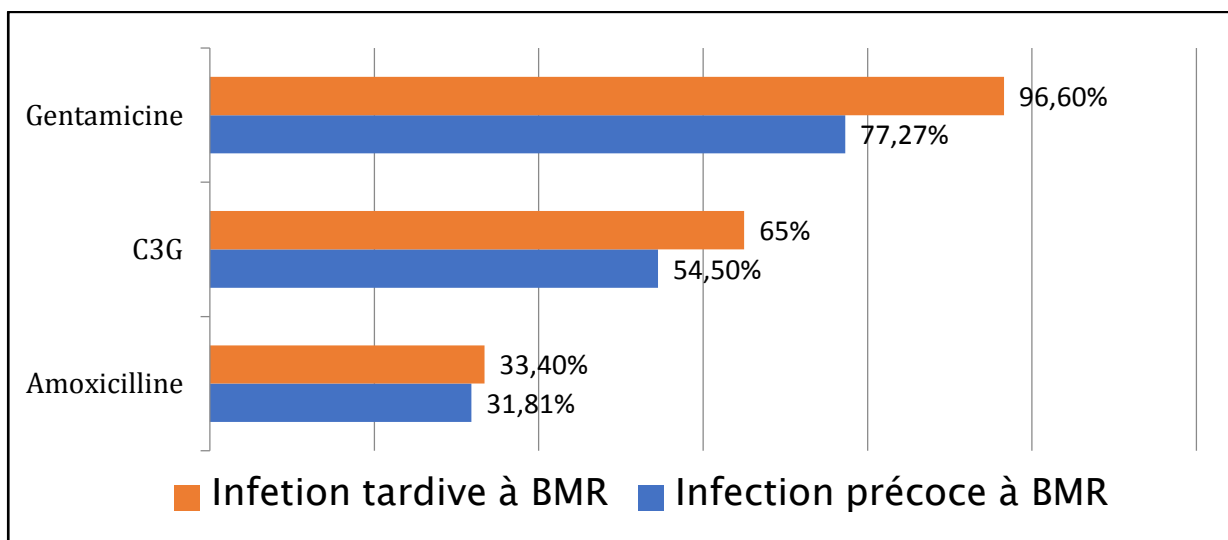


Figure 16 : Répartition des bactériémies néonatales à BMR selon l'utilisation de l'antibiothérapie de 1^{ère} intention

b. Antibiothérapie de 2^{ème} intention : (En cas d'aggravation clinique après 48H)

Nous avons eu recours à une antibiothérapie de 2^{ème} intention faite d'Amikacine (54,9 %) et d'Imipénème (54,9 %), en cas d'aggravation clinique au bout de 48H.

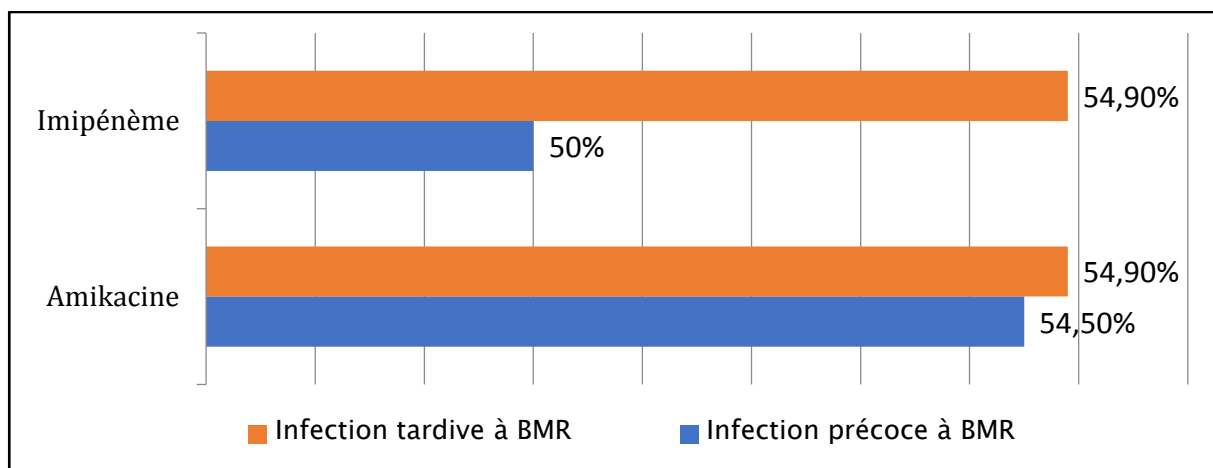


Figure 17 : Répartition des bactériémies néonatales à BMR selon l'utilisation de l'antibiothérapie de 2^{ème} intention

c. Antibiothérapie de 3^{ème} intention : (En cas d'échec thérapeutique de l'association Amikacine + Imipénème)

L'antibiothérapie probabiliste de 3^{ème} intention, qu'avaient reçu ces patients après échec thérapeutique, était constituée de Ciprofloxacine (6,66 %), de Colistine (10 %) et de Vancomycine (6,66 %).

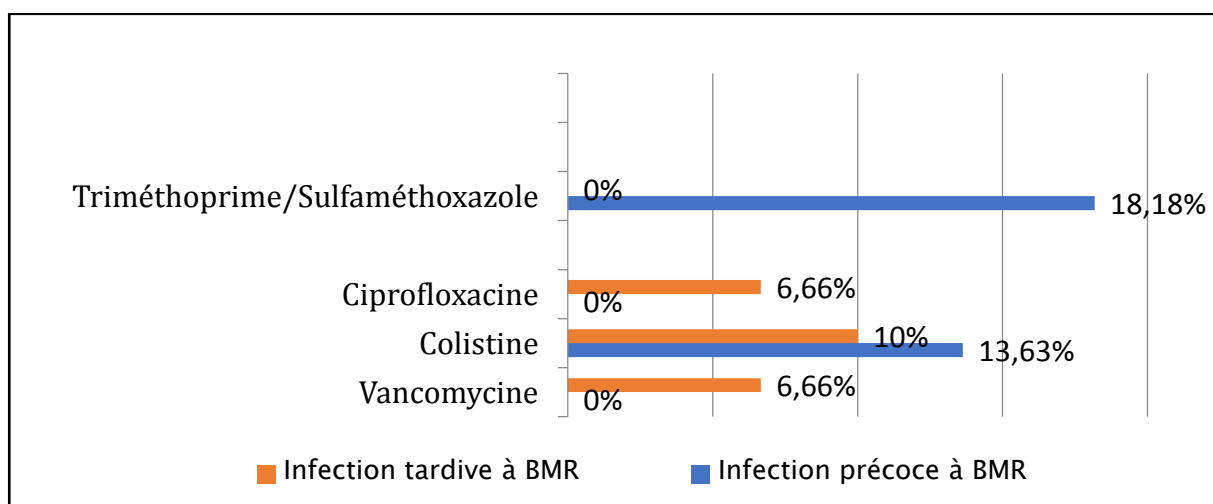


Figure 18 : Répartition des bactériémies néonatales à BMR selon l'utilisation de l'antibiothérapie de 3^{ème} intention

2.13. Evolution :

Sur les 60 patients ayant eu une infection tardive à BMR, 31 avaient évolué favorablement soit 51,6 % des cas, contre 29 qui ont été décédés au cours de leur hospitalisation soit 48,7 % des cas.

Concernant les bactériémies précoces à BMR, l'évolution favorable a été notée chez 45,4 % des cas, contre un taux de mortalité à 54,6 %.

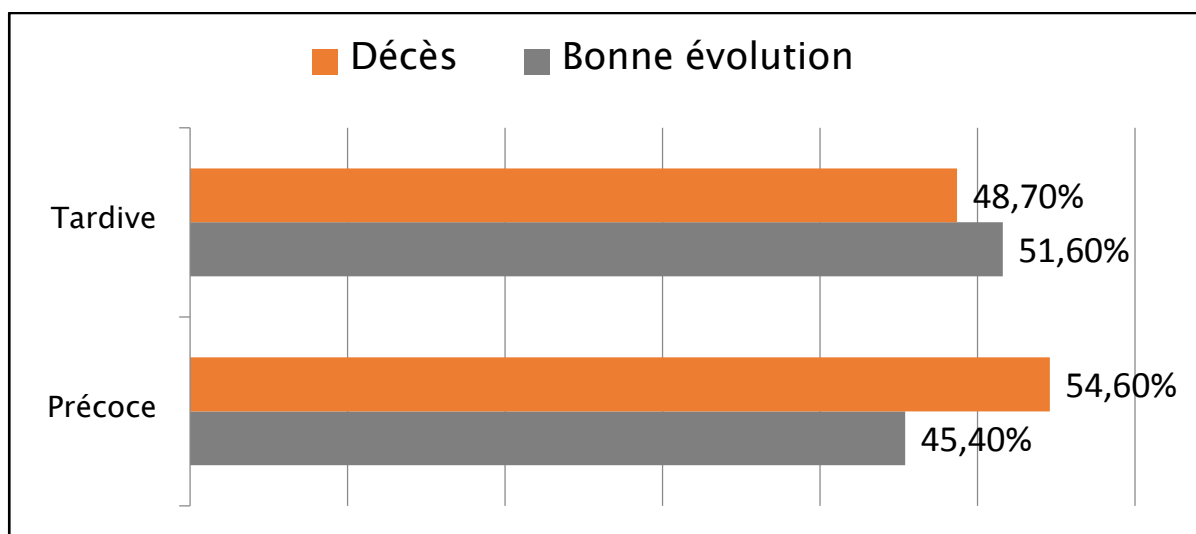


Figure 19 : Evolution des bactériémies néonatales à BMR

2.14. La mortalité liée aux FDR :

Dans notre étude, les taux de mortalité les plus élevés chez les nouveau-nés ayant présenté une infection tardive à BMR étaient associés aux procédures invasives ; particulièrement la ventilation mécanique.

La mortalité liée aux FDR	Bactériémies tardives à BMR	Bactériémies précoces à BMR
Prématurité	35 %	40,9 %
RCIU	28,3 %	40,9 %
KTVO	26,6 %	22,7 %
VM	48,3 %	54,50%

Tableau II : Le taux de mortalité lié aux facteurs de risque des bactériémies néonatales

II. Clones bactériens associés aux EPC (résultats de la MLST) :

1. Taux de souches bactériennes analysées :

Sur l'ensemble de BMR envoyées, 55 souches ont été analysées par MLST ; dont 36 souches de *K. pneumoniae* (88 % des bactériémies à *KP*) et 19 souches d'*E. cloacae* (63 % des bactériémies à *EK*).

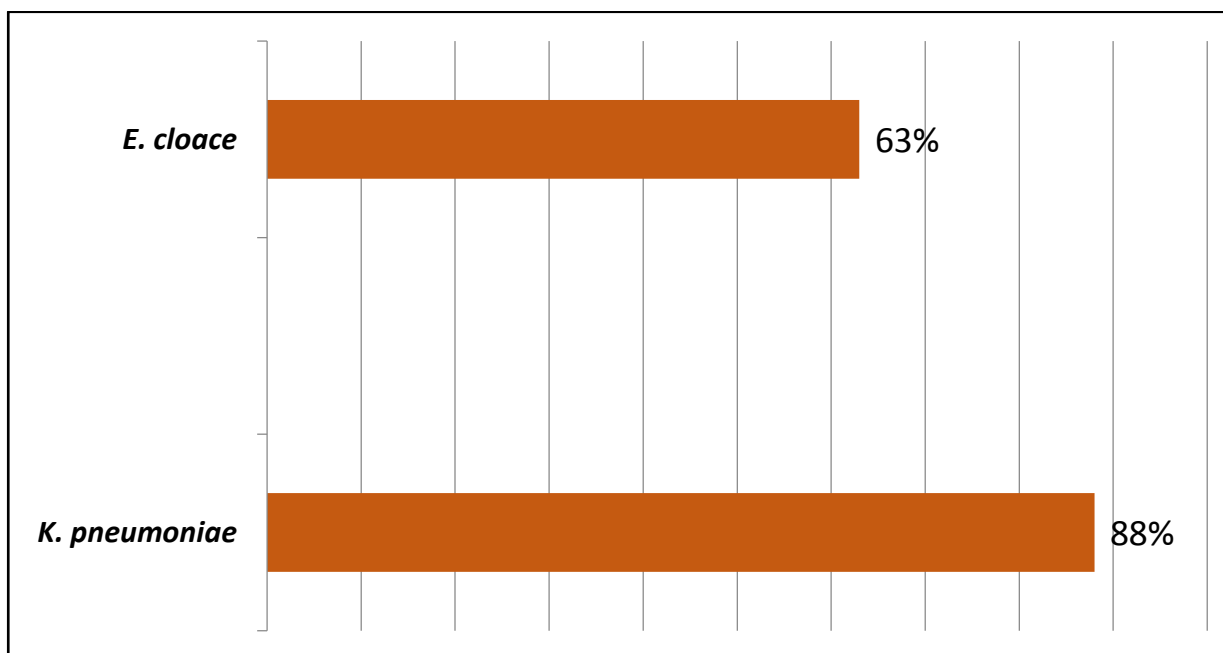


Figure 20 : Taux de souches bactériennes analysées

2. Délai de positivité des bactériémies néonatales à BMR :

Les infections néonatales précoces avaient constitué une part importante de l'ensemble des bactériémies néonatales à BMR dans notre contexte ; que ce soit pour *K. pneumoniae* ou *E. cloacae*.

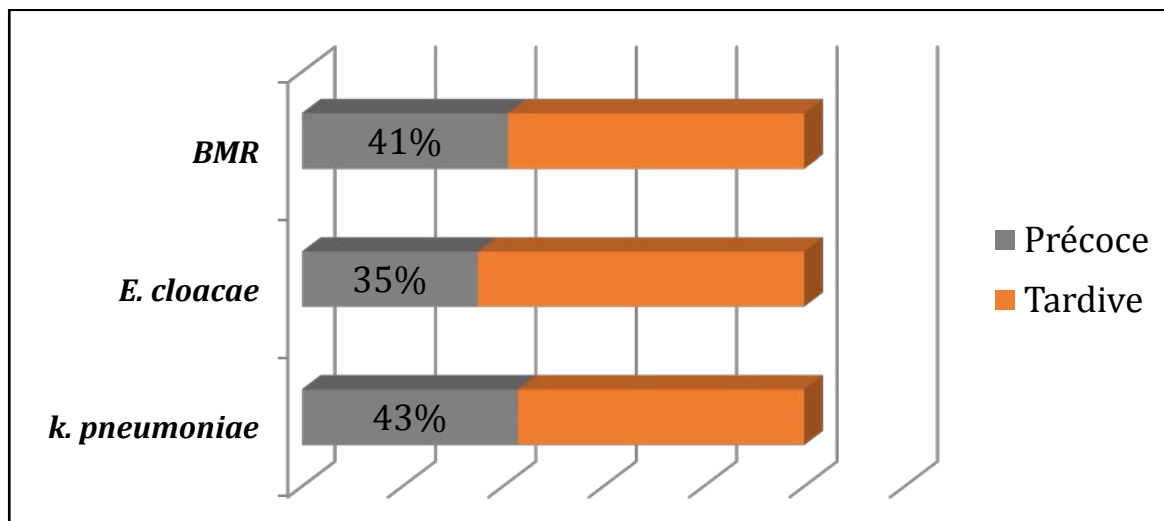


Figure 21 : Délai de positivité des bactériémies néonatales à BMR

3. Taux de bêta-lactamases produites par les souches de *K. pneumoniae* analysées :

Dans notre étude, 66 % des souches analysées de *K. pneumoniae* étaient productrices d'au moins une carbapénèmase. Parmi celles-ci 38 % étaient productrices d'une carbapénèmase de type NDM (36 % pour NDM-1 et 2 % pour NDM-7), 25 % produisaient une carbapénèmase de type OXA-48 et 3 % co-produisaient 2 types de carbapénèmases : NDM-7 et OXA-48. Le taux de production de BLSE était à 34 % des cas.

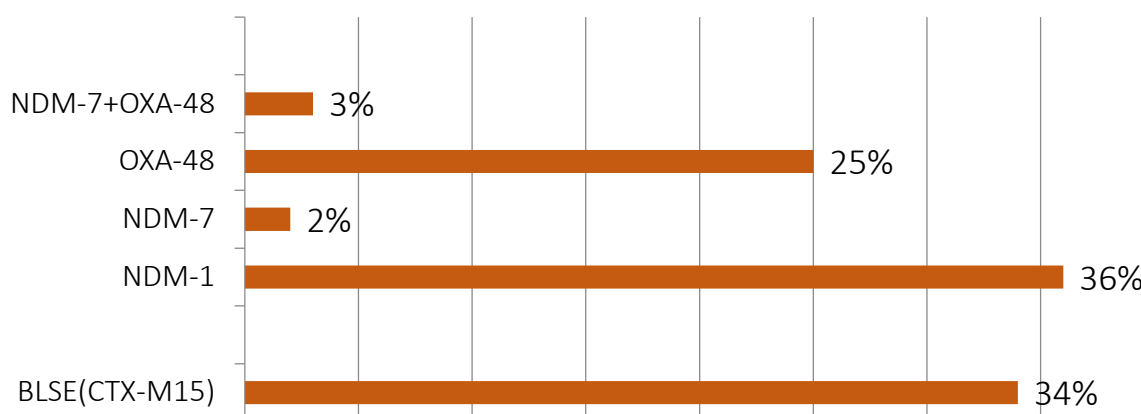


Figure 22 : Taux de bêta-lactamases produites par les souches de *K. pneumoniae* analysées

4. Clones bactériens associés aux souches de *K. pneumoniae* analysées :

Le séquençage du génome de ces souches par technique MLST, a permis d'identifier 10 clones bactériens différents, avec prédominance du clone ST 1805 (32 %), suivi par ST 307 (20 %) et puis ST 25 (11 %). Les clones ST 1805 et ST 478 étaient associés à la production de NDM, le ST 327 était associé à la production d'OXA-48, et les ST 25 et ST 307 étaient associés à la production de BLSE.

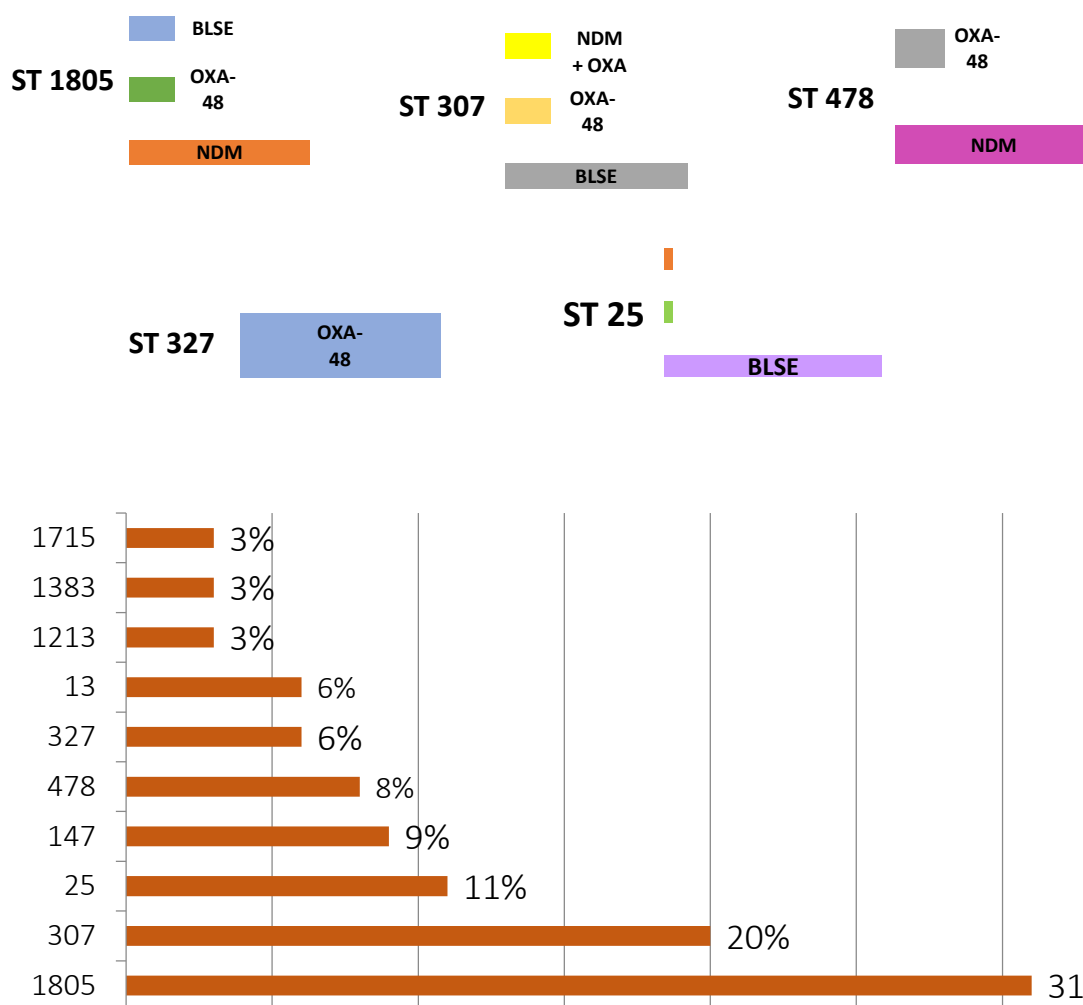


Figure 23 : Clones bactériens associés aux souches de *K. pneumoniae* analysées

5. Taux de bêta-lactamases produites par les souches d'*E. cloacae* analysées :

Concernant les souches d'*E. cloacae* analysées dans notre étude, 60 % étaient productrices d'au moins une carbapénèmase. La distribution des carbapénèmases retrouvées était la suivante : très majoritairement OXA-48 (25 %), puis NDM-1 (20 %), suivie de NDM-7+OXA-48 (15 %). Le taux de production de BLSE type CTX-M15 était à 35 %.

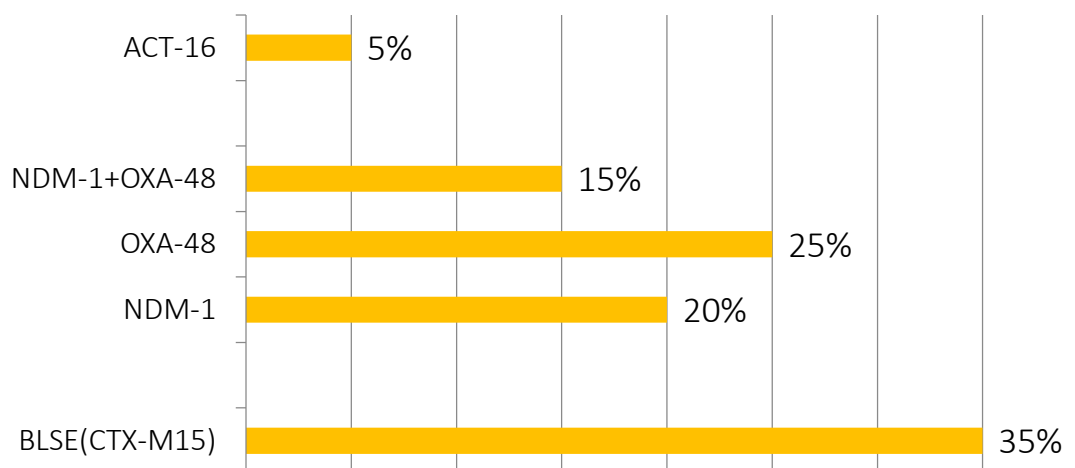


Figure 24 : Taux de bêta-lactamases produites par les souches d'*E. cloacae* analysées

6. Clones bactériens associés aux souches d'*E. cloacae* analysées :

Quant aux souches analysées d'*E. cloacae* ; le séquençage de leurs génomes a permis d'identifier également 10 clones bactériens différents, avec prédominance du clone ST 344 (21 %), suivi par ST 1158, ST 110 et ST66 (11 %). Le ST 344 était associé à la production d'OXA-48, le ST 1158 était associé à la production à la fois d'OXA-48 et NDM, le ST 110 était associé à la production d'une BLSE et d'une NDM, et le ST 66 était associé à la production d'une NDM-1.

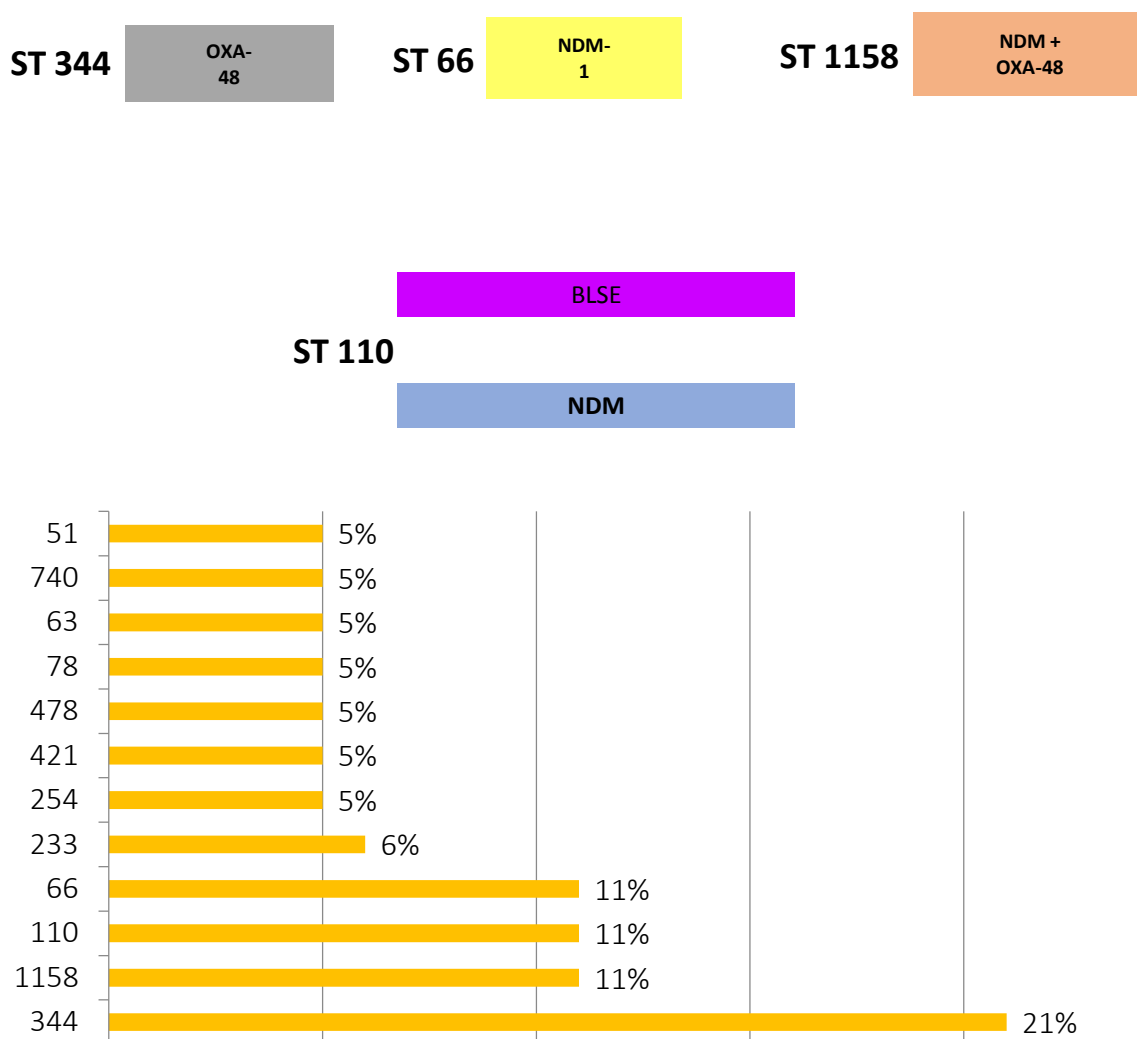


Figure 25 : Clones bactériens associés aux souches d'*E. cloacae* analysées

7. Taux des clones bactériens associés aux EPC :

Dans notre série, les clones bactériens identifiés, chez les souches d'entérobactéries analysées par technique MLST, étaient prédominées par le clone ST 1805(28,7 %), suivi par les clones : ST 478 et ST 344(11,6 %).

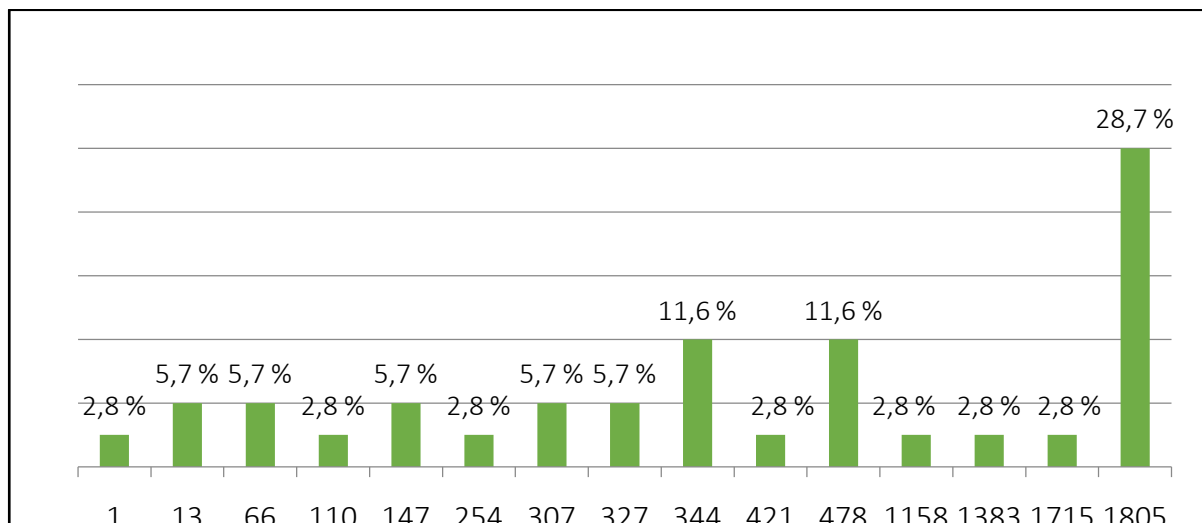


Figure 26 : Taux des clones bactériens analysés

8. Répartition des clones bactériens analysés en fonction du sexe :

Une nette prédominance masculine a été enregistrée chez 71,4 % de l'ensemble des clones bactériens étudiés dans notre étude.

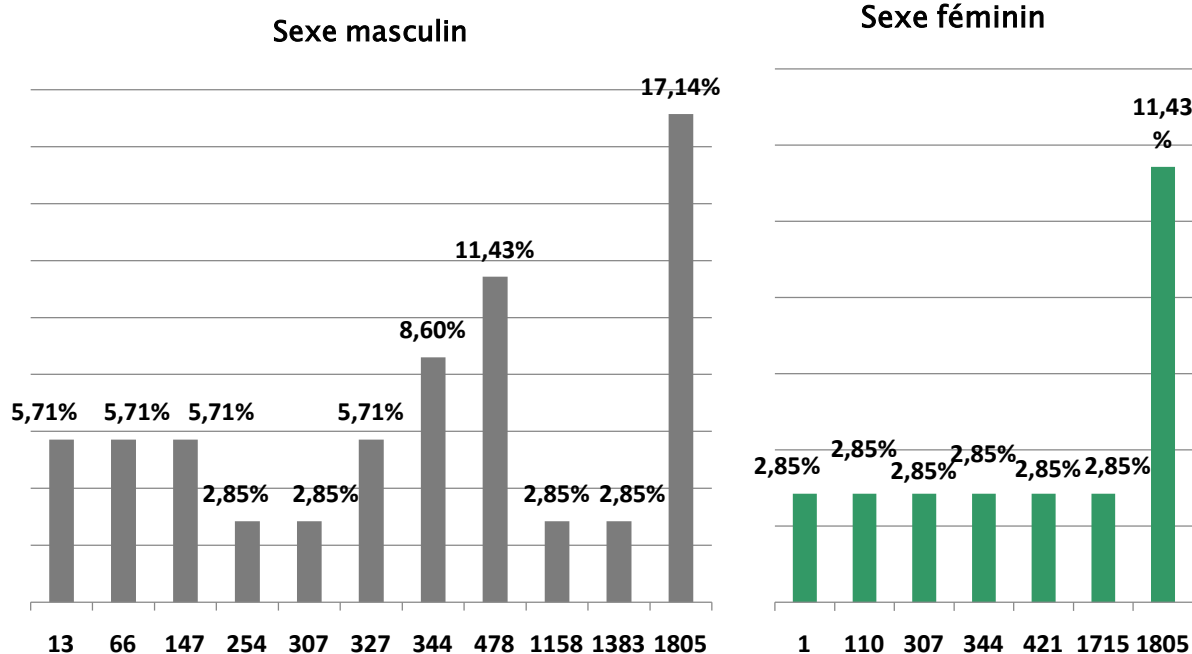


Figure 27 : Répartition des clones bactériens analysés en fonction du sexe

9. Répartition des clones bactériens analysés selon la présence du sepsis :

Dans notre série, le sepsis a été retrouvé chez 74 % des clones bactériens analysés.

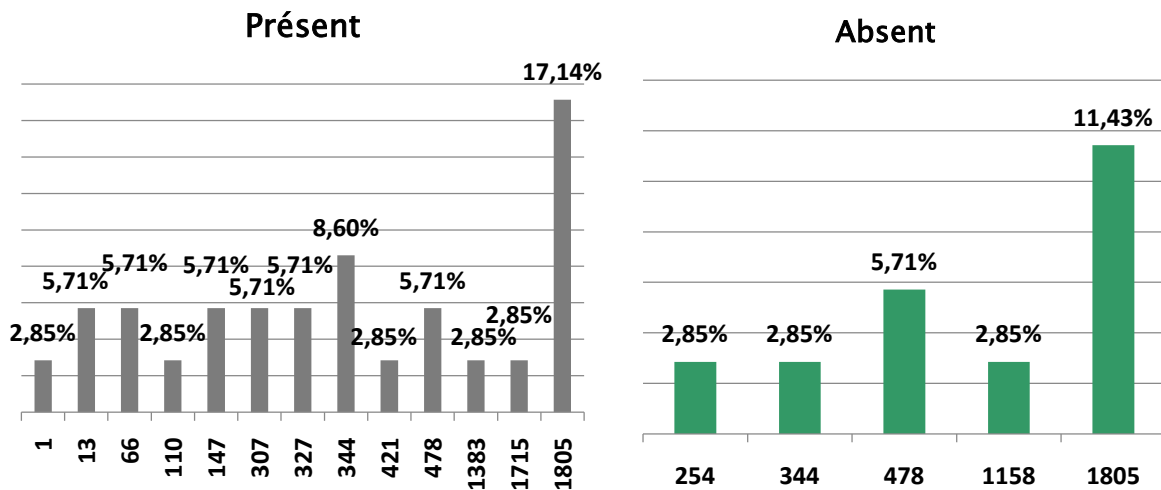


Figure 28 : Répartition des clones bactériens analysés selon la présence du sepsis

10. Répartition des clones bactériens selon les facteurs de risque :

10.1 Ventilation mécanique :

Sur l'ensemble des clones bactériens analysés, 88,5 % étaient associés à la VM.

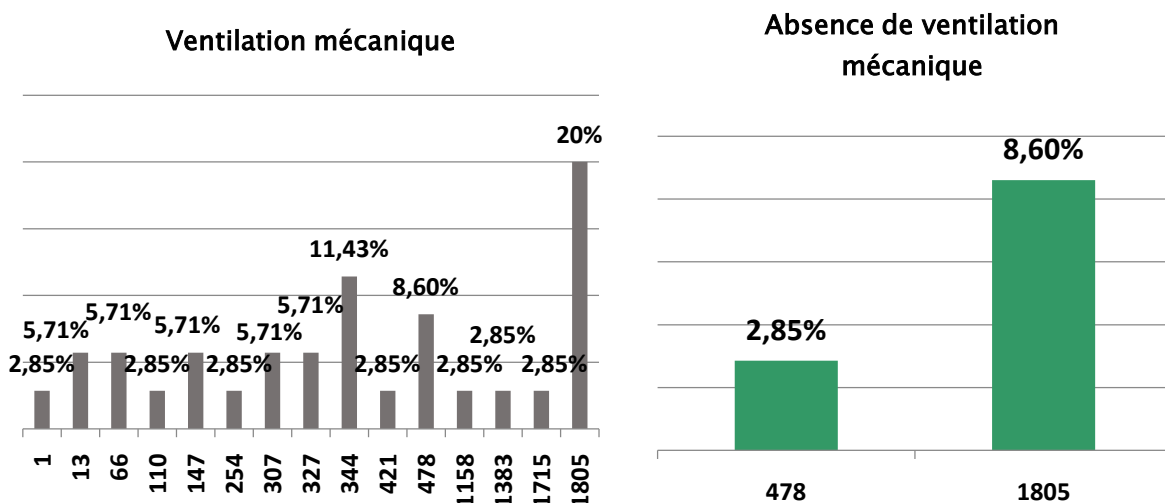


Figure 29 : Répartition des clones bactériens analysés selon la présence de VM

10.2 KTVO :

Dans notre série, 25,7 % des clones bactériens analysés étaient associés à l'utilisation d'un KTVO.

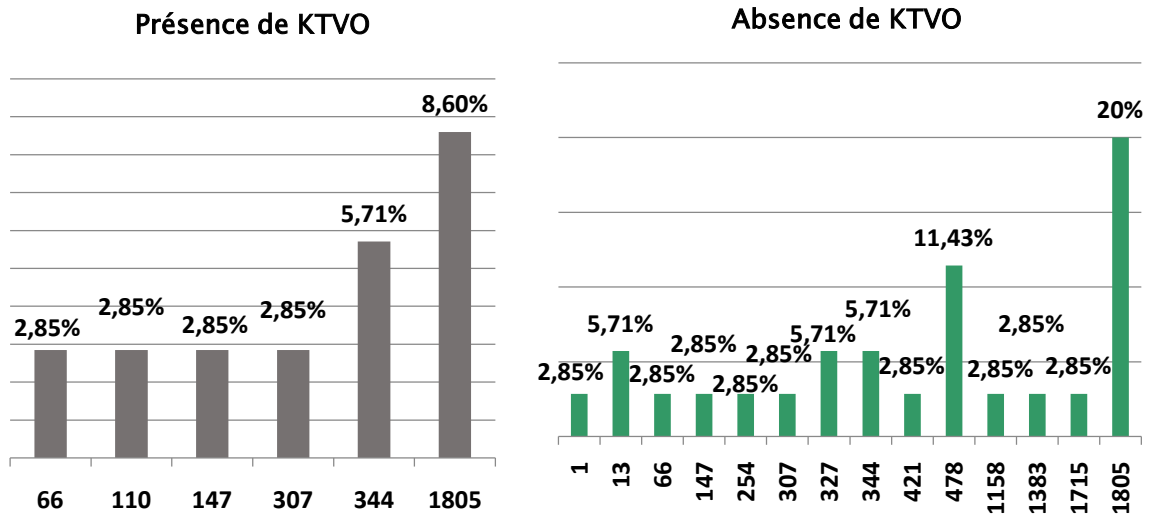


Figure 30 : Répartition des clones bactériens analysés selon la présence de KTVO

10.3 Pré maturité :

La prématurité a été retrouvée chez 62,8 % des clones bactériens identifiés.

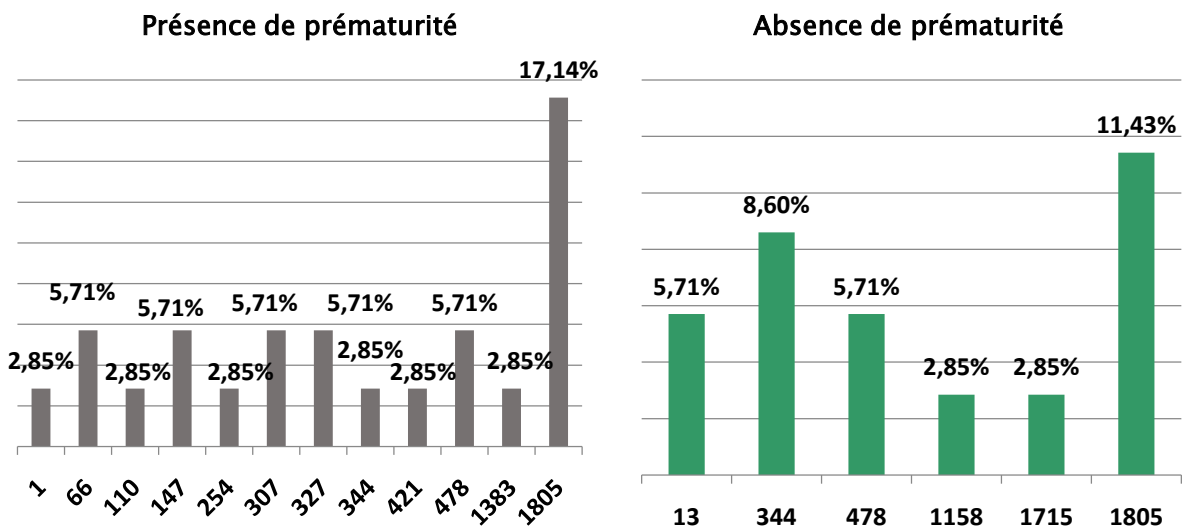


Figure 31 : Répartition des clones bactériens analysés selon la présence de prématurité

10.4 RCIU :

Dans notre étude, 45,7 % des clones bactériens analysés étaient associés au RCIU.

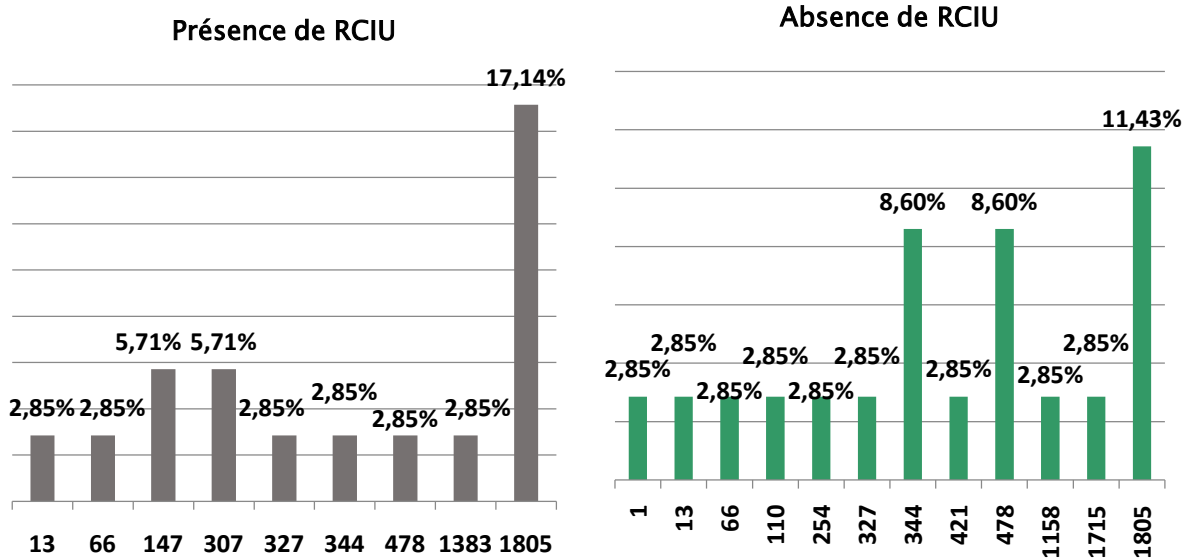


Figure 32 : Répartition des clones bactériens analysés selon la présence de RCIU

11. Répartition des clones bactériens analysés selon l'évolution :

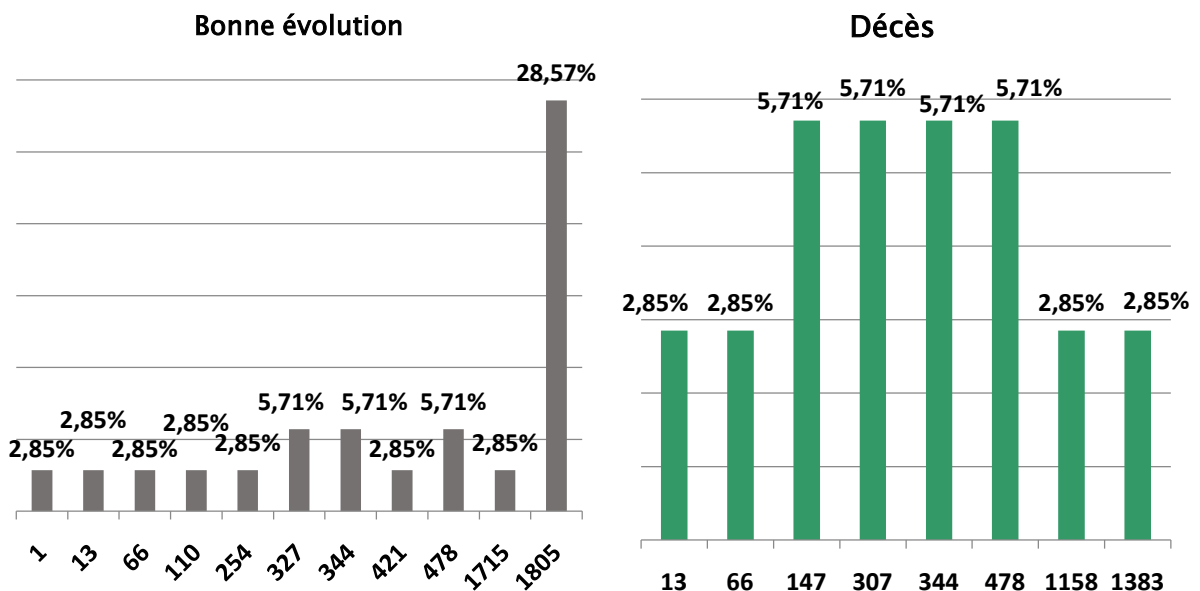


Figure 33 : Répartition des clones bactériens analysés en fonction de l'évolution

12. Evolution sur 6 mois des souches BLSE positives et des EBC :

L'évolution des enzymes étudiées durant la période d'étude a été caractérisée par une endémicité de toutes les carbapénèmases analysées, sans qu'il y ait un véritable pic épidémique, en dehors de la BLSE ; chez laquelle un pic a été enregistré en Novembre et Décembre.

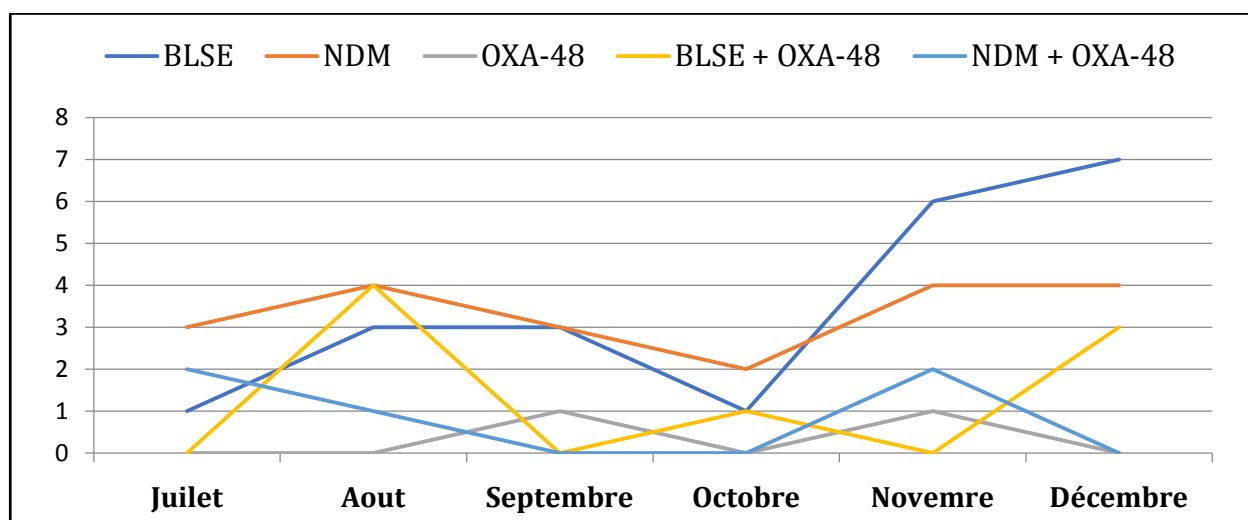


Figure 34 : Evolution sur 6 mois des souches BLSE positives et des EBC

13. Taux de résistance aux antibiotiques des principaux clones bactériens analysés :

Dans notre étude, les taux de résistance aux antibiotiques les plus élevés, notamment aux carbapénèmes chez les entérobactéries analysées, étaient observés chez les clones bactériens suivants : ST 1805, ST 1158 et ST 307.

Antibiotiques	ST 1805	ST 1158	ST 307
Gentamicine	100 %	96 %	85 %
Imipénème	35 %	40 %	0 %
Pipéracilline/ tazobactam	100 %	100 %	85 %
Sulfaméthoxazole/Triméthoprime	100 %	96 %	85 %
Ciprofloxacine	80 %	78 %	85 %

Tableau III : Taux de résistance aux antibiotiques des principaux clones bactériens analysés



DISCUSSION



I. Infection nosocomiale néonatale :

1. Définition :

Le terme "nosocomial" tire son étymologie de 2 racines, en latin le terme "*nosocomium*" signifie l'hôpital, alors qu'en grec "*nosos*" renvoie à la maladie et "*komein*" au verbe soigner.[9]

Une infection est dite nosocomiale si elle est acquise dans un établissement de soins et n'est ni en incubation ni présente à l'admission du malade.[10]

Lorsque la situation à l'admission n'est pas connue, un délai d'au moins 48 heures après l'admission (ou un délai supérieur à la période d'incubation lorsque celle-ci est connue) est communément accepté pour distinguer une infection d'acquisition nosocomiale d'une infection communautaire. Toutefois, il est recommandé d'apprécier, dans chaque cas douteux, la plausibilité du lien causal entre hospitalisation et infection. Il est admis d'exclure les infections materno-fœtales survenant dans les 48 premières heures de vie.[11]

2. Profil épidémiologique :

Les données concernant les infections nosocomiales en néonatalogie restent fragmentaires, imprécises et hétérogènes ; en raison d'une part de l'impossibilité de la transposition au nouveau-né des critères diagnostiques définis pour l'adulte et d'autre part de l'hétérogénéité des populations au sein des études.[12]

Elles constituent le premier évènement indésirable en termes de fréquence dans les services de réanimation et leurs taux varient considérablement selon les pays.[13] Certains auteurs prennent seulement en considération les infections nosocomiales bactériennes comme dans notre étude, tandis que d'autres les étudient toutes sans exception. Chez le nouveau-né les infections nosocomiales bactériennes sont de loin les plus fréquentes.

D'après une étude américaine menée par Jarvis et al l'incidence des infections nosocomiales varie de 0,9 à 1,7 % dans les unités de néonatalogie traditionnelles, en comparaison avec les unités de soins intensifs où elle atteint un taux allant de 5,9 à 30,4 %.[14]

En France, la prévalence de l'infection nosocomiale bactérienne en service de néonatalogie a été estimée à 7,2 % (5,4 pour 1000 jours d'hospitalisation) dans l'étude de Sarlangue et al.[15]

Une étude épidémiologique réalisée à Casablanca par Hmamouchi et al avait démontré une prévalence de 21,9 % pour une densité d'incidence de 18,2 pour 1000 jours d'hospitalisation des infections nosocomiales néonatales.[16]

Dans l'étude menée à Marrakech par Maoulainine et al en 2012; la prévalence des infections néonatales tardives était à 7,5 % pour une densité d'incidence de 7,1 pour 1000 jours d'hospitalisation.[17]

Quant à notre étude, la prévalence des infections bactériennes tardives au niveau du service de réanimation néonatale ; était à 11,5 % pour une densité d'incidence de 13,3 pour 1000 jours d'hospitalisation.

Maoulainine et al avaient rapporté dans l'étude réalisée en 2012 au niveau du service de réanimation néonatale du CHU Mohamed VI de Marrakech ; une prédominance masculine avec un sexe ratio à 1,4 des infections néonatales nosocomiales.[17]

En Tunisie, une prédominance masculine a été notée chez les patients ayant présenté une infection nosocomiale, dans l'étude menée par Merzougui et al, dans l'unité de néonatalogie rattachée au service de pédiatrie du CHU IBN El-Jazzar de Kairouan (sex-ratio à 1,55).[3]

Une prédominance masculine a été également notée dans notre série (66,4 % des cas des infections tardives à BMR). Ce résultat concorde sensiblement avec les données de la littérature.

3. Physiopathologie :

3.1. Mécanismes d'acquisition :

Les mécanismes d'acquisition des infections nosocomiales en néonatalogie sont identiques à ceux décrits dans la population adulte : contamination exogène ou endogène par un agent pathogène aboutissant à une colonisation et éventuellement à une infection secondaire systémique ou focale.[18]

In utéro, le fœtus vivant dans un environnement stérile est en état axénique physiologique. La colonisation microbienne commence immédiatement après la naissance. Le nouveau-né est alors envahi par une flore microbienne dérivant essentiellement de celle de sa mère et de l'environnement immédiat. Cette flore saprophyte modifiée colonise des sites préférentiels du malade qui seront le siège de l'infection hospitalière. La colonisation bactérienne digestive du nouveau-né à terme s'établit durant la première semaine de vie pour atteindre une composition stable entre les différentes bactéries.[18]

La prescription d'antibiotiques favorise ce déséquilibre et le développement de bactéries résistantes dans le tube digestif. Le risque de translocation est maximum en cas de pullulation digestive, de troubles du transit et de retard à l'alimentation.[10]

La contamination peut également se faire par l'intermédiaire du personnel soignant, qui est un facteur déterminant dans la dissémination de l'infection nosocomiale. Il transmet aux patients ses germes ou les germes d'un autre patient à travers les instruments ou ses mains souillées.[19]

L'environnement hospitalier est largement contaminé par des germes d'origine humaine ou spécifiquement environnementaux. Cette contamination varie qualitativement et quantitativement dans le temps, d'un établissement à un autre et au sein d'un même établissement. Il a été démontré, que l'environnement proche d'un patient porteur de BMR par ex peut se retrouver à son tour contaminé et servir de réservoir secondaire. Ainsi l'environnement hospitalier joue un rôle important dans la transmission croisée des bactéries multirésistantes.[20]

3.2. Modes de transmission :

a. Voie endogène (Auto-infection) :[21]

C'est lorsque le malade s'infecte soit par ses propres germes in situ, soit à partir de l'environnement immédiat. Ces infections sont dues généralement aux germes saprophytes qui deviennent pathogènes à la suite d'une antibiothérapie ou d'un traitement immunosuppresseur.

La voie endogène est à l'origine de la majorité des infections nosocomiales. Cela veut dire que les sites normalement stériles sont contaminés puis colonisés par la flore dont est porteur le patient lui-même, à la faveur d'une rupture des barrières de défense.

Ainsi, il est quasiment impossible d'éviter la colonisation des voies aériennes supérieures, chez un patient à qui on a mis en place un tube endo-trachéal pour assurer une ventilation mécanique. Cette flore est souvent modifiée par rapport à celle des sujets sains ; du fait de la maladie, de ses conséquences et d'éventuels traitements antibiotiques reçus antérieurement ; avec en particulier une augmentation de la fréquence des bactéries à Gram négatif.

b. Voie exogène :

b.1. Hétéro-infection :

La voie exogène est associée à la colonisation, éventuellement suivie d'infection, du patient par des bactéries extérieures, provenant d'autres malades ou de l'environnement, transmises de manière indirecte (aérosols, manuportage, matériels..). Cette voie a une importance relative plus grande en réanimation que dans d'autres secteurs, du fait de la densité des soins et de la fréquence des procédures, augmentant le risque d'exposition des malades à une transmission de bactéries d'un malade à l'autre (transmission croisée). Il est cependant important de bien réaliser que c'est le microorganisme qui est transmis, et non l'infection elle-même. Des malades seront ainsi contaminés puis colonisés sans nécessairement développer une infection cliniquement apparente et nécessiter un traitement. Cette colonisation souvent inapparente peut néanmoins être à l'origine d'une nouvelle transmission croisée à d'autres malades, ou d'une infection secondaire liée à des bactéries acquises plusieurs jours ou semaines

auparavant. Le personnel soignant est le plus souvent le vecteur, par ses mains ou par l'intermédiaire des instruments de travail.[21]

b.2. Exo-infection :

Cette infection est liée à des avaries techniques (stérilisation inefficace, filtre à air non stérile, eau polluée etc). Les matériaux à usage paramédical ou domestique sont utilisés auprès des malades ; ils sont susceptibles d'être contaminés et peuvent ainsi provoquer des infections nosocomiales souvent épidémiques.

b.3. Xéno-infection :

Ce sont des infections qui sévissent sous forme endémique ou épidémique dans la population extrahospitalière. Les agents infectieux sont importés à l'hôpital par les malades, le personnel soignant et les visiteurs qui en sont atteints ou qui sont en phase d'incubation. Ils se transmettent par voie aérienne, par contact direct ou indirect et trouvent à l'hôpital des victimes particulièrement réceptives avec des conditions de transmission facilitées.

3.2 Germes responsables :

Tous les microorganismes (bactéries, virus, parasites et champignons) peuvent être responsables d'une infection nosocomiale. Ils proviennent soit de la flore endogène (principalement digestive), soit de la flore exogène, et affectent les malades après une étape de colonisation.

Les germes en cause varient en fonction du site d'infection. Cependant, les bactéries sont les plus fréquemment incriminées (90 à 95% des cas).

En France, les germes cocci Gram positif sont en cause dans 75 % des cas des infections néonatales bactériennes du nouveau-né et dans plus de 50 % des pneumopathies. Les Staphylocoques à coagulase négative, en cause dans 35 à 45 % des INB du nouveau-né, dans 45 à 65 % des septicémies mais dans 85 % des septicémies sur cathéter, résistent à la méthicilline

dans 70 à 80 % des cas. *Les Staphylocoques dorés* sont responsables de la majorité des infections cutanées et post-opératoires, de 3 à 16 % des bactériémies et de 9 à 27 % des pneumopathies. Dans 18 % des septicémies les responsables sont des germes Gram négatif : *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Escherichia coli*. Ces mêmes bacilles sont responsables de 55 % des pneumopathies.[10]

Dans l'étude de Merzougui et al, menée dans l'unité de néonatalogie rattachée au service de pédiatrie du CHU IBN El-Jazzar de Kairouan sur une période de trois ans, allant du 1er Janvier 2013 au 31 Décembre 2015, les BGN étaient les germes prédominants (78,2 %), suivis par les cocci Gram positifs qui représentaient 21,7 % des germes. Le germe le plus fréquemment retrouvé était *K. Pneumoniae* (41,0 %), suivi par *E. coli* (24,3 %), puis *S. aureus* (14,1 %).[3]

Dans notre étude, les bactéries isolées chez les patients ayant eu une infection tardive à BMR étaient dominées par les entérobactéries, plus particulièrement par *K. pneumoniae* (51,42 %) et *E. cloacae* (37,15 %). Les autres BMR à savoir *K. oxytoca*, *P. oryzihabitans*, *ABMR* et *PAMR* ont été retrouvées à une moindre fréquence.

4. Facteurs de risque :

4.1. Prématurité et petit poids de naissance :

Selon la littérature, le risque d'infection nosocomiale est inversement proportionnel à l'âge gestationnel. L'incidence des infections nosocomiales peut atteindre 90 % avant 28 semaines. Le risque d'infection nosocomiale est multiplié par 4,5 si l'âge gestationnel est inférieur à 30 semaines. Ces chiffres s'expliquent par l'immaturité des défenses immunologiques, l'absence de transmission d'IgG transplacentaires et chez le grand prématuré par la gravité des pathologies ainsi qu'un recours plus fréquent aux procédures invasives.[3]

Les nouveau-nés ayant un faible âge gestationnel et faible poids de naissance ont un système immunitaire déficient par rapport aux autres, les rendant alors plus vulnérables aux

infections nosocomiales. Le risque d'infection nosocomiale est multiplié par 5 si le poids est inférieur à 1000 g.[10]

Dans l'étude de Rojas et al réalisée en Colombie l'infection nosocomiale a été plus fréquemment enregistrée chez les patients d'un terme inférieur ou égal à 31 semaines.[22]

Au Brésil, plus le poids de naissance était faible, plus le risque d'infection nosocomiale augmente. En effet un poids de naissance < 1000 g multiplie le risque d'infection nosocomiale par 8,5.[23]

Chemsî et al ont conclu qu'un poids de naissance inférieur à 1500 g représente un facteur de risque significatif d'INN (OR = 12,5).[24]

Cependant, une étude Saoudienne n'a pas retrouvé le faible poids de naissance (PN < 1500 g) comme un facteur de risque de l'infection nosocomiale néonatale (OR = 0,68).

Dans notre série, la majorité des nouveau-nés ayant présenté une infection tardive à BMR ont été à terme, avec une moyenne d'âge gestationnel à 36,18 SA et des extrêmes allant de 28,3 SA à 41,4 SA. La prématurité représentait 40,2 %. Le poids quant à lui ; variait entre 900 grammes et 4800 grammes pour une moyenne de 2172 grammes.

4.2 Immaturité des défenses immunitaires :[18]

La vulnérabilité du nouveau-né en particulier le prématuré face à l'infection nosocomiale est directement liée à l'immaturité de son système immunitaire. C'est le plus important des facteurs de risque liés à l'hôte.

Le nouveau-né est caractérisé par une double immaturité, cellulaire et humorale. À la naissance, les IgG sont essentiellement d'origine maternelle, transmises par voie transplacentaire à partir de la 32ème semaine de gestation. Les IgM et les IgA ne traversent pas le placenta. Par ailleurs, le taux de complément est bas; 50 % pour le CH50 chez le nouveau-né à terme.

L'absence d'anticorps spécifiques favorise la survenue d'une infection chez un nouveau-né colonisé. Toutefois, l'administration de corticoïdes en anténatal et dans les 7 premiers jours de vie chez des prématurés ne modifie ni le risque de septicémie précoce ni celui d'infection secondaire.

4.3 Dispositifs invasifs :

4.3.1 *Cathétérisme vasculaire :*

Les procédures invasives entraînant une effraction de la barrière muqueuse favorisent la transmission de microorganismes. Le cathétérisme vasculaire est le principal facteur déterminant des bactériémies. Il a été rapporté dans plusieurs études l'impact positif du cathétérisme central dans la survenue des bactériémies nosocomiales chez le nouveau-né. Le risque du cathéter épicutanéo-cave est deux fois plus important que celui du cathéter posé chirurgicalement et 3,8 fois celui du KTVO.[25] Le risque restait le même qu'il s'agisse d'un cathéter ombilical ou d'un autre. Seule la durée du cathétérisme faisait varier ce risque. En France, Lemarié et al avaient rapporté une augmentation du risque d'INN associée à une durée croissante du cathétérisme veineux central.[26]

Le KTVO est utilisé très fréquemment dans les unités de réanimation néonatale. En effet, la matière qui constitue le cathéter prédispose à la colonisation bactérienne quand celui-ci est introduit. En dépit des précautions aseptiques maximales, les bactéries se trouvant à la surface de la peau, peuvent facilement changer leurs caractéristiques biologiques in vivo et provoquer des infections nosocomiales.[19]

D'après l'étude menée par Van der Zwet et al, 64% des bactériémies survenues chez les nouveau-nés hospitalisés dans un service de néonatalogie allemand étaient liées à un cathéter vasculaire central.[27]

Chemsî et al ont prouvé que le KTVO est un facteur de risque de l'INN (OR = 21,4).[24]

Quant à notre étude, 33,4 % des patients ayant présenté une infection tardive à BMR, avaient bénéficié d'un KTVO.

4.3.2 *Ventilation mécanique :*

La ventilation mécanique est le facteur majeur de l'émergence des pneumopathies nosocomiales. Il existe une corrélation étroite entre l'incidence des pneumopathies et la durée de l'intubation. Le risque est majeur au-delà de 10 jours de ventilation mécanique.[3]

Une étude française menée au niveau du service de réanimation pédiatrique polyvalente de l'hôpital de Nantes par Sibille et al avait démontré une variation de l'incidence des pneumopathies nosocomiales en fonction de la durée de ventilation, particulièrement au delà du 10ème jour. L'incidence des pneumopathies était de 30% pour les nouveau-nés intubés pendant moins de 10 jours contre 73% pour les nouveau-nés intubés pendant plus de 10 jours.[28]

Van der Zwet et al avaient rapporté un taux de 73% de pneumopathies survenues chez des nouveau-nés ventilés.[27]

En Égypte, une étude prospective d'incidence a montré que le recours à la ventilation mécanique multiplie par 5,4 le risque de développer une infection nosocomiale chez les nouveau-nés.[29]

Ceci est le cas de notre étude, puisque 90 % des patients ayant présenté une infection tardive à BMR étaient sous ventilation mécanique.

Parmi les FDR des infections tardives à BMR dans notre contexte, le taux de mortalité le plus élevé a été associé à l'utilisation de la ventilation mécanique (48,3 %).

4.3.3 Sondage urinaire :

Les études ont démontré que le sondage vésical est une grave source d'infection nosocomiale. La durée du sondage est le facteur de risque le plus important pour développer une infection urinaire nosocomiale.[30]

4.4 Durée d'hospitalisation :

Selon la littérature, La durée d'hospitalisation constitue un facteur de risque non négligeable; puisque 75 % des infections nosocomiales surviennent après le 6ème jour d'hospitalisation.[3]

Une étude d'analyse des taux de l'infection nosocomiale dans tous les réseaux néonataux en Australie et en Nouvelle Zélande a démontré une augmentation du taux d'infection nosocomiale avec la durée de séjour, notamment à partir du 35ème jour.[31]

Dans l'étude menée par Merzougui et al la durée d'hospitalisation était identifiée en tant que facteur de risque indépendant (OR ajusté = 1,1). Cependant, il est difficile d'affirmer si celle-ci est la cause ou la conséquence de l'IN.[3]

En ce qui concerne la durée moyenne d'hospitalisation des infections tardives à BMR chez les nouveau-nés, elle était de 17,47 jours dans notre étude. Ceci concorde sensiblement avec les données de la littérature. Les nouveau-nés dont le séjour est long en réanimation sont exposés à un risque accru d'infection nosocomiale.

4.5 Traitement reçu :[32]

L'usage à tort d'antibiotiques à large spectre favorise la sélection de bactéries multirésistantes. Il augmente la colonisation des nouveau-nés traités et par conséquent la survenue d'infections nosocomiales à germes résistants aux antibiotiques habituels.

Le risque d'infection à BMR augmente avec la durée d'exposition aux antibiotiques.

Les traitements immunosuppresseurs et les corticoïdes entraînent une baisse de l'immunité des patients les rendant très sensibles aux infections même minimes. Par ailleurs, l'utilisation abusive et les prescriptions irrationnelles des antibiotiques favorisent l'émergence de bactéries multirésistantes.

4.6 Autres :

4.6.1 Environnement :

L'environnement hospitalier représente un facteur de risque indéniable. Plusieurs études ont montré que seuls 50 % du personnel soignant se lavent régulièrement les mains avant et après contact avec les malades. Certains matériaux médicaux contaminés passent souvent inaperçus (stéthoscope, tensiomètre et stylo) et peuvent être une source d'infections nosocomiales.[33]

4.6.2 *Allaitement artificiel :*

Les nouveau-nés nourris avec du lait maternel présentent moins de risque de développer une septicémie par rapport à ceux nourris au lait artificiel. L'efficacité du lait maternel semble être dose-dépendant et les nouveau-nés présentant une alimentation exclusive au lait maternel ont moins d'épisodes infectieux que ceux nourris partiellement avec du lait maternel.[32]

4.6.3 *Nutrition parentérale :*

La nutrition parentérale totale multiplie le risque d'infection nosocomiale par 3 à 6 et il est multiplié par 6 à 9 en cas de perfusion de lipides. Celle-ci constitue un facteur de risque indépendant dans la survenue des bactériémies à coagulase négative selon un mécanisme pathogénique inconnu. Nombreuses études ont démontré que l'alimentation parentérale est un facteur associé à la survenue de l'infection nosocomiale.[3]

En Taiwan, une étude cas-témoin avait aussi montré en analyse multivariée que la nutrition parentérale était le principal facteur de risque de l'infection nosocomiale (OR ajusté = 6).[34]

4.6.4 *Neutropénie :*

L'hypertension artérielle maternelle durant la grossesse entraîne une neutropénie. Chez les mères atteintes de toxémie gravidique, 50% des nouveau-nés vont présenter une neutropénie avec un risque d'infection nosocomiale multiplié par dix.[34]

5. **Diagnostic positif :**

5.1. **Arguments cliniques :**

Diagnostiquer une infection nosocomiale chez le nouveau-né n'est pas une chose facile. Les signes cliniques sont polymorphes et non spécifiques, il peut s'agir d'épisodes de changement de teint avec accès de pâleur ou de cyanose, une dysrégulation glycémique, des épisodes d'apnée, de bradycardie ou de tachycardie, un teint grisâtre et parfois des marbrures.

La fièvre est un signe rare et inconstant. Dans tous les cas, c'est le caractère récent des troubles qui doit alerter. Des signes cliniques spécifiques peuvent parfois orienter vers un organe qui peut être le point de départ de l'infection. Une aggravation des constantes de ventilation chez un enfant intubé, des besoins en oxygène accru, la nécessité d'intuber un enfant en ventilation spontanée peuvent orienter vers une infection à point de départ pulmonaire. Aucun signe respiratoire ne peut être considéré comme spécifique d'une atteinte pulmonaire, d'authentiques détresses respiratoires peuvent être le signe d'appel d'une septicémie sur cathéter. De même, les signes digestifs peuvent orienter vers une infection à point de départ digestif. Mais toute infection peut s'accompagner chez les nouveau-nés d'une symptomatologie digestive sans atteinte infectieuse du tube digestif.[33]

5.2. Arguments para-cliniques :

Les signes biologiques sont souvent retardés par rapport aux signes cliniques. Dans les recommandations de l'American Academy of Pediatrics, les paramètres inflammatoires ne sont utilisés que pour déterminer la durée du traitement antibiotique, mais pas pour décider s'il est nécessaire de l'entreprendre.[32]

Sur le plan biologique, l'hémogramme peut révéler une leucopénie ($< 5000/mm^3$) ou une hyperleucocytose supérieure à $25\ 000/mm^3$ et/ou une myélémie. Une thrombopénie inférieure à $100\ 000/mm^3$ est, dans ce contexte, évocatrice d'infection bactérienne. Parmi les protéines de l'inflammation, l'élévation de la procalcitonine (PCT) est plus précoce et plus spécifique d'une infection bactérienne que celle de la CRP.[18]

Le diagnostic de certitude d'une septicémie repose, idéalement, sur deux hémocultures positives avec le même micro-organisme. En pratique, une seule hémoculture positive accompagnée de signes cliniques et biologiques (syndrome inflammatoire) est généralement retenue pour le diagnostic de septicémie nosocomiale chez le nouveau-né.[18]

Néanmoins, le résultat de celle-ci dépend de nombreux facteurs tels que le volume de sang prélevé (minimum = 1 ml), le temps laissé à la culture pour pousser et le site de ponction.

En effet, une hémoculture positive originaire d'un cathéter central peut refléter une bactériémie, une colonisation ou une contamination du prélèvement, tandis que celle originaire d'un cathéter périphérique peut refléter une bactériémie ou une colonisation.[32]

Les critères diagnostiques d'une pneumopathie nosocomiale d'après le CDC sont applicables chez le nouveau-né ventilé : pneumopathie survenant après plus de 48 heures d'hospitalisation associant des anomalies nouvelles ou persistantes sur la radiographie pulmonaire, une apparition ou une aggravation de l'oxygène-dépendance et au moins trois des critères suivants : sécrétions respiratoires purulentes ou augmentées ou besoin d'aspiration accru ; signes de détresse respiratoire ; brady-/tachycardie ; signes biologiques d'infection. La contamination quasi constante de la sonde d'intubation nécessite le recours au lavage broncho-alvéolaire qui est invasif et rarement pratiqué. C'est néanmoins le seul moyen de confirmation microbiologique de certitude.[18]

6. Différents sites d'infection nosocomiale néonatale :

La répartition des sites des infections est variable selon le niveau de l'unité, et son type (médical ou chirurgical). La distribution des infections nosocomiales observées chez les nouveau-nés diffère de celle de l'adulte et de l'enfant plus âgé. Les septicémies et les pneumopathies rendent compte de la majorité des infections nosocomiales néonatales.[33]

6.1. Septicémies nosocomiales :

Les septicémies, comme le rapporte la totalité des études réalisées, occupent la première place (77 %) avec une incidence de 2,6 %. Une revue de la littérature a montré que l'incidence des bactériémies nosocomiales du nouveau-né était très élevée dans les pays en développement, atteignant 68,5 pour 1000 naissances vivantes dans certains pays. Les données concernant les bactériémies nosocomiales, provenant d'autres pays en développement, sont très variables, suivant les études et les populations étudiées.[35]

Les septicémies sont de diagnostic aisé en cas d'hémoculture positive à un pathogène non résident habituel de la peau normale. En cas de *Staphylocoque à coagulase négative* le diagnostic est posé devant l'association à des symptômes d'un autre critère : soit une deuxième hémoculture positive au même germe, soit, si un cathéter intravasculaire est en place.[10]

6.2. Pneumopathies nosocomiales :

Les pneumopathies d'origine nosocomiale compliquent habituellement une ventilation assistée prolongée. Elles s'observent surtout avec la ventilation invasive mais ont également été rapportées avec la ventilation non invasive par canules nasales ou masque. Les critères diagnostiques du CDC sont applicables chez le nouveau-né ventilé : pneumopathie survenant après plus de 48 heures d'hospitalisation associant des anomalies nouvelles ou persistantes sur la radiographie pulmonaire, une apparition ou une aggravation de l'oxygène-dépendance et au moins trois des critères suivants : des sécrétions respiratoires purulentes ou augmentées ou un besoin d'aspiration accru, des signes de détresse respiratoire, une brady-/tachycardie ou des signes biologiques d'infection. La contamination quasi constante de la sonde d'intubation nécessite le recours au lavage broncho-alvéolaire qui est invasif et rarement pratiqué. C'est néanmoins le seul moyen d'un diagnostic microbiologique de certitude.[18]

6.3. Méningites nosocomiales :

Les méningites nosocomiales chez le nouveau-né sont des infections rares mais graves, avec une prévalence qui varie dans le monde entre 0,22 et 6,1 pour 1000 naissances vivantes. Elles posent encore des problèmes diagnostiques et thérapeutiques en raison de leur sémiologie peu spécifique et déroutante. Leurs gravité impose un diagnostic précoce et la mise en route d'un traitement efficace en urgence avant l'identification du germe en cause.[36]

II. Multirésistance bactérienne :

1. Définition :

La multirésistance bactérienne aux antibiotiques est définie après effort conjoint de rationalisation de la Société européenne de microbiologie et maladies infectieuses (ESCMID) et des experts des CDC, comme une résistance acquise d'une bactérie à au moins trois molécules de trois familles ou groupes d'antibiotiques différents ; auxquels elle est normalement sensible.[37]

Une exception c'est le cas de la seule résistance à la méticilline chez les *S. aureus*, qui définit les SARM, ou de la résistance à la Vancomycine chez les entérocoques, qui définit les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG).[37] Les bactéries ayant une résistance extensive (« XDR : extensively drug-resistant bacteria ») ne sont plus sensibles qu'à une ou deux molécules parmi les familles d'antibiotiques auxquelles elles sont normalement sensibles, tandis que les bactéries pan-résistantes (« PDR : pandrugresistant bacteria ») sont résistantes à tous les antibiotiques habituellement actifs sur celles-ci.[38]4

Dans le souci de mettre en place des programmes de lutte efficaces, des BMR prioritaires ont été choisies, qui correspondent à des espèces commensales devenues multirésistantes et présentant un haut risque de diffusion. Il s'agit principalement de SARM et des entérobactéries à BLSE. Les autres espèces : PAMR et ABMR sont des bactéries saprophytes, qui peuvent être responsables d'épidémies, mais à un moindre niveau et dans des contextes particuliers.[39]

2. Types de résistance :

On distingue deux types de résistance bactérienne :

2.1. Résistance naturelle :

Une résistance naturelle autrement dit intrinsèque se définit comme une caractéristique fonctionnelle ou structurelle conférant une certaine tolérance, voir une insensibilité totale, à

toutes les souches appartenant à un groupe de bactéries (une espèce, un genre ou parfois un groupe plus grand), vis-à-vis d'une molécule particulière ou une classe d'antibiotiques. Les gènes de résistance font partie du patrimoine génétique de la bactérie.[40]

2.2. Résistance acquise :

La résistance acquise se définit comme une caractéristique propre à quelques souches bactériennes d'un genre ou d'une espèce particulière, provoquant l'émergence et la diffusion de résistances au sein de populations de germes normalement sensibles. On décrit deux phénomènes majeurs à la base de l'acquisition de résistances par modifications du génome bactérien : les mutations chromosomiques qui constituent un phénomène rare, et le transfert horizontal entre les bactéries de matériel génétique (mécanisme le plus fréquent).[40]

- ✓ Plasmides : l'information génétique est portée par des plasmides, transférables à d'autres bactéries par conjugaison, transduction ou transformation.
- ✓ Transposons : ce sont des fragments d'ADN "sautiers" qui peuvent s'intégrer soit dans le chromosome soit dans des plasmides, en allant de l'un à l'autre.
- ✓ Intégrons : ce sont de nouveaux éléments génétiques contenant un ou plusieurs gènes de résistance sous forme de cassettes. Ces dernières sont des unités mobiles qui peuvent être facilement intégrées dans un intégron par un mécanisme de recombinaison spécifique de site. Les intégrons ont surtout été étudiés chez les bactéries à Gram négatif mais ont aussi été mis en évidence chez des bactéries à Gram positif.[41]

3. Mécanismes de résistance :

3.1. Mécanismes biochimiques :

Les bêta-lactamines demeurent à l'heure actuelle les molécules les plus utilisées dans le traitement des infections dues aux entérobactéries. Cette large utilisation est principalement liée à leur faible toxicité et à leur pouvoir bactéricide. Cependant, les entérobactéries hébergent naturellement et ont acquis des résistances limitant leur activité. Ces résistances sont liées à un défaut d'accumulation au contact de la cible suite à une imperméabilité ou un efflux de l'antibiotique, à des modifications des PLP ou à la production d'enzymes inactivatrices appelées bêta-lactamases.[42]

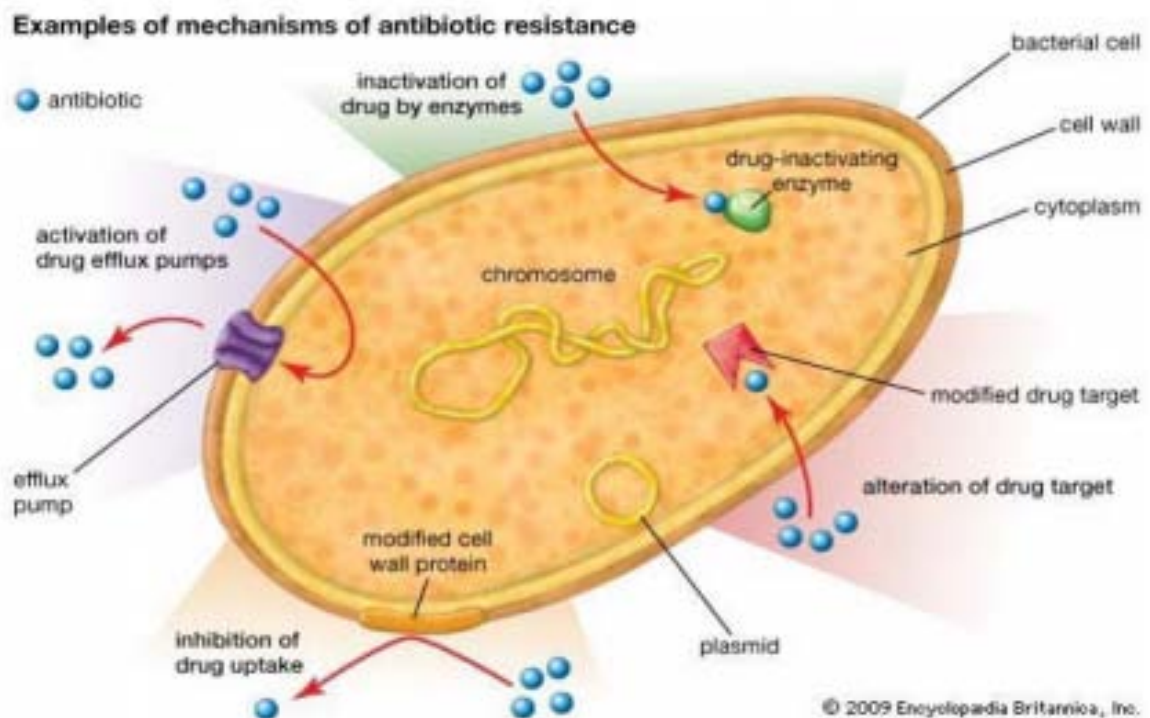


Figure 35 : Différents mécanismes biochimiques de résistance bactérienne aux ATB

3.1.1 L'inactivation enzymatique : (exemple de bêta-lactamases)

Par ce mécanisme, la bactérie acquiert la capacité d'inactiver l'action des antibiotiques par la production d'enzymes avant même qu'ils n'y pénètrent.[47] Les classes d'antibiotiques

visées par ces enzymes sont : les bêta-lactamines, les macrolides-Lincosamides-Streptogramines (MLS), les aminosides et les phénicolés.

La résistance aux bêta-lactamines est dominée par la production de bêta-lactamases à la fois chromosomiques ou acquises. Il s'agit d'un mécanisme que l'on retrouve aussi bien chez les bactéries à Gram positif qu'à Gram négatif. Les bêta-lactamases sont des enzymes d'inactivation de type sérine (classes A, C ou D) ou métalloenzymes (classe B) dont les substrats sont des bêta-lactamines et qui peuvent être classées en sous groupes selon la structure du noyau de base (pénème, oxapénème, pénème, céphème, oxacéphème, azétididone).[44]

Plusieurs centaines de bêta-lactamases ont été identifiées chez diverses espèces bactériennes. Ces enzymes peuvent être classées en fonction de leur spectre d'activité (pénicilline, oxacilline, céphalosporines, carbapénèmes), ou leur séquence en acides aminés.

Les classifications des bêta-lactamines retenues actuellement sont :

- La classification d'Amblar qui est basée sur la séquence en acides aminés du site enzymatique.
- La classification de Bush, Jacoby et Medeiros qui repose sur la nature du substrat et le profil d'inhibition de la bêta-lactamase.[45]

3.1.1.1 Les carbapénèmases :

a.1. carbapénèmases de type OXA-48/OXA-181 (bêta-lactamases de classe D) :

Les carbapénèmases de type OXA sont actuellement les carbapénèmases les plus fréquentes en France. Elles sont principalement observées chez *K. pneumoniae*, *E. coli* et *Enterobacter cloacae*. Elles confèrent une résistance identique à celle provoquée par les autres enzymes OXA. Il s'ajoute une diminution de sensibilité aux carbapénèmes, principalement à l'Ertapénème (CMI \geq 0,38 $\mu\text{g/ml}$). Des niveaux élevés de résistance sont observés en cas d'association avec d'autres mécanismes de résistance, notamment une baisse de la perméabilité.[42]

3.1.1.2 carbapénèmases métallo-enzyme ou MBL (bêta-lactamases de classe B) :

Les souches produisant les métallo-bêta-lactamases (VIM, IMP, NDM) sont intermédiaires ou résistantes à presque toutes les bêta-lactamines, y compris les céphamycines et les associations pénicillines-inhibiteurs aux céphalosporines notamment la Ceftazidime et à certains, voire tous les carbapénèmes, à l'exception de l'Aztréonam. Ces enzymes peuvent être mises en évidence par le biais de synergie entre des inhibiteurs chélatant les ions métalliques comme l'EDTA ou l'acide dipicolinique et les carbapénèmes ou la Ceftazidime.[42]

3.1.1.3 carbapénèmases de type KPC et autres carbapénèmase de classe A :

Les carbapénèmases de type KPC confèrent une résistance à toutes les bêta-lactamines, y compris les céphamycines, et à certains, voire tous les carbapénèmes. Bien qu'appartenant aux bêta-lactamases de classe A, elles sont peu inhibées par les inhibiteurs traditionnels tel que le Clavulanate, mais sont sensibles à l'action inhibitrice de certains acides boroniques qui sont parfois utilisés dans les tests de détection. D'autres carbapénèmases de classe A β (GES, IMI, Sme, NMC-A) engendrent une diminution de sensibilité aux carbapénèmes. Elles restent rares. Les carbapénèmases de type NMC-A (*E. cloacae*), Sme (*S. marcescens*) sont particulières car produites à partir de gènes chromosomiques acquis et inductibles. Leur niveau de production est faible et n'induit pas de résistance aux céphalosporines de 3ème et 4ème génération.[42]

3.1.1.2 Les pénicillinases :

d.1. Pénicillinae acquise :

La production de pénicillinase acquise confère différents niveaux de résistance en fonction de la quantité d'enzyme produite. Le phénotype peut donc varier entre une résistance limitée aux amino et carboxypénicillines, qui nécessitera une interprétation des résultats des uréidopénicillines de sensible en intermédiaire, et une résistance à haut niveau à toutes les pénicillines associées ou non aux inhibiteurs de bêta-lactamases et aux céphalosporines de 1ère génération, voire celles de 2ème génération. Le phénotype d'expression faible est

principalement observé chez les espèces de Proteae. Dans de rares cas, l'hyperproduction de pénicillinase engendre une diminution de sensibilité à la Ceftazidime, associée à une résistance à toutes les pénicillines, seules ou associées aux inhibiteurs et aux céphalosporines de 1ère et 2ème génération. Ce dernier phénotype de résistance se distingue difficilement de celui conféré par les BLSE acquises.[42]

d.2. Pénicillinase résistante aux inhibiteurs :

Les Pénicillinases résistantes aux inhibiteurs sont principalement de type TEM (TRI). Elles confèrent généralement une résistance aux amino et carboxypénicillines seules ou en association avec les inhibiteurs. La résistance aux uréïdopénicillines est plus faible voire absente et l'association pipéracilline-tazobactam, bien que plus bactéricide, est généralement bactériostatique. La correction des résultats sensibles des uréïdopénicillines en intermédiaires est réalisée comme précédemment. Les enzymes résistantes aux inhibiteurs de type OXA (bêta-lactamases de classe D) sont responsables d'un plus haut niveau de résistance incluant l'association Pipéracilline-Tazobactam, souvent une sensibilité intermédiaire aux céphalosporines de 1ère génération et parfois une résistance intermédiaire aux céphalosporines de 4ème génération.[42]

d.3. bêta-lactamase à spectre étendu BLSE :

Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) sont des enzymes de classe A plasmidiques, qui présentent un potentiel de diffusion et une prévalence justifiant une surveillance épidémiologique. Elles confèrent une résistance à toutes les Pénicillines, aux céphalosporines de 1ère et 2ème génération et à au moins une céphalosporine de 3/4ème génération ou à l'Aztréonam. La sensibilité aux associations Pénicillines-inhibiteurs de bêta-lactamases est souvent conservée. Cependant, le phénotype de résistance varie avec la nature de la BLSE produite et selon leur niveau de production. L'association Pipéracilline-Tazobactam est l'association Pénicilline-inhibiteur la plus souvent active. La mise en évidence des BLSE repose sur la détection d'une synergie entre au moins une C3/4G ou l'Aztréonam et le Clavulanate.

Cette détection peut être difficile chez les espèces du genre *Proteus* du fait d'une moindre production de ces enzymes.[42]

3.1.1.3 Les céphalosporinases (de haut niveau) :

L'hyperproduction d'une céphalosporinase confère une résistance à au moins une C3G. Une résistance est observée à toutes les pénicillines seules ou en association avec des inhibiteurs ainsi qu'à toutes les céphalosporines de 2ème génération et aux Céphamycines (sauf *Hafnia alvei*). Les C4G ne sont généralement pas touchées. Ce phénotype est principalement observé chez les entérobactéries du groupe 3 en cas de répression partielle ou totale du gène codant leur céphalosporinase naturelle. L'acquisition de céphalosporinases plasmidiques peut engendrer le même phénotype de résistance.[42]

3.1.2 Baisse de la perméabilité : [40]

Pour agir, les antibiotiques doivent pénétrer dans la cellule bactérienne. La bactérie contrecarre cette entrée en diminuant la perméabilité de sa membrane.

Contrairement aux bactéries à Gram positif, dont la structure enveloppante est assez simple, composée d'une paroi externe épaisse de peptidoglycanes que les antibiotiques traversent par simple diffusion, les bactéries à Gram négatif jouissent quant à elles d'une enveloppe plus complexe et plus difficilement franchissable.

3.1.3 Modification de la cible :

La cible de l'antibiotique peut être structurellement modifiée ou remplacée, de telle sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie. La modification de la cible, mécanisme de résistance décrit pour presque tous les ATB, est particulièrement importante pour les résistances aux pénicillines, aux glycopeptides et aux molécules du groupe MLS chez les bactéries à Gram positif, et pour les résistances aux quinolones chez les bactéries à Gram positif et à Gram négatif.[40]

3.1.4 L'efflux actif :

L'efflux actif se traduit par un rejet d'antibiotiques hors de la cellule bactérienne grâce à des transporteurs membranaires appelés pompes à efflux. Il s'agit d'un mécanisme nécessitant de l'énergie et utilisé par les bactéries, pour refouler dans le milieu extérieur les agents nocifs tels que les antibiotiques et d'autres médicaments. Ces pompes à efflux ont généralement une spécificité de substrats assez large, et seulement certaines d'entre elles confèrent une résistance aux antibiotiques. La résistance provient de la réduction de concentration en antimicrobien dans le cytoplasme de la bactérie, ce qui prévient et limite l'accès de l'antibiotique à sa cible.[40]

3.2. Mécanismes génétiques :

Les bactéries pathogènes humaines ont atteint des niveaux alarmants de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques.[40] Le potentiel génétique d'une bactérie est constitué du chromosome et d'un ou de plusieurs génophores facultatifs et extra chromosomiques : les plasmides. Des gènes sont également portés par des éléments génétiques transposables et par des intégrons. Une bactérie peut ainsi acquérir une résistance aux antibiotiques par deux grands mécanismes génétiques. Soit des mutations dans le génome, on parlera alors de transmission verticale à la descendance, soit l'acquisition d'informations génétiques étrangères, en provenance d'autres bactéries, par transfert horizontal.[46]

a. **Résistance chromosomique :**[47]

La résistance est généralement due à une mutation au niveau de l'ADN qui affecte spécifiquement le mécanisme d'action d'un antibiotique ou d'une famille d'antibiotiques. Il s'agit d'une modification de la séquence nucléotidique d'un gène qui se fait aléatoirement et de façon rare (néanmoins d'un point de vue expérimental, on peut les induire via des radiations ionisantes ou un agent chimique). La résistance par mutation n'est a priori transmissible que verticalement et ne confère classiquement qu'une résistance circonscrite à un antibiotique ou à une famille d'antibiotiques, mais des exemples ne respectant pas l'une ou l'autre de ces limites ont été

décrits. C'est le cas de la résistance par flux sortant actif ou de certaines mutations affectant la perméabilité cellulaire ou la conformation des cibles de l'antibiotique.[48]

Ce mécanisme de résistance est caractérisé par :

- Une faible fréquence d'apparition.
- Sa spontanéité. Elle apparaît en l'absence de l'antibiotique, qui n'est qu'un agent sélecteur des bactéries mutées.
- Sa stabilité et son aspect héréditaire : lors de la division bactérienne, l'ADN muté est répliqué et transmis aux bactéries filles qui présenteront les caractères nouveaux apparus par mutation chez leur parent; ces mutations confèrent à la bactérie qui les porte une résistance à des concentrations souvent très élevées d'antibiotique (cas de la résistance chromosomique à la Streptomycine) mais elles sont généralement associées à des déficiences métaboliques ou structurales et la bactérie mutante est contre-sélectionnée en l'absence d'antibiotique. Cependant pour quelques antibiotiques, Méthicilline, Isoniazide, Rifampicine et Quinolones seule la résistance chromosomique est connue et elle prend alors toute son importance lors d'utilisation thérapeutique de ces substances.[47]

b. Résistance extra-chromosomique :

L'acquisition d'un nouveau matériel génétique peut se faire soit par échange direct de matériel chromosomique, soit par échange d'éléments mobiles, on parle de transmission horizontale car cela survient en dehors de tout mécanisme de reproduction. Ce transfert permet une diffusion rapide des gènes de résistance et peut parfois s'opérer entre des bactéries très éloignées sur le plan phylogénique, voire entre des bactéries à Gram négatif et des bactéries à Gram positif. Le transfert horizontal est le principal mécanisme responsable de la dissémination des gènes de résistance au sein du monde bactérien et concerne 80 % des cas de résistances aux antibiotiques rencontrés en médecine humaine. Le plus souvent, lors de ce transfert, les gènes sont véhiculés par des éléments génétiques mobiles, plasmides, transposons ou intégrons.[41]

4. Principales bactéries multirésistantes :

L'émergence de souches bactériennes multirésistantes, pose un problème de santé publique ; qu'il devient urgent de maîtriser, du fait des conséquences qu'elles engendrent en terme de morbidité, de mortalité et de coût hospitalier.[49]

4.1. Staphylococcus aureus résistant à la Méricilline (SARM) :

Le *S. aureus* est l'un des principaux agents pathogènes pour l'homme. C'est un commensal de la peau et des muqueuses, pouvant causer plusieurs types d'infections. Ce germe résistant à la méricilline constitue à l'heure actuelle un véritable problème de santé publique de par sa diffusion dans les établissements hospitaliers. [50]

La méricillinorésistance traduit une résistance à toutes les bêta-lactamines y compris aux C3G et à l'Impipénème. Cette méricillinorésistance est souvent associée à une résistance aux aminosides, aux macrolides, aux synergistines et aux fluoroquinolones.[50]

Le service de néonatalogie comptait le taux relativement le plus élevé de SARM ; ce qui pourrait supposer des infections acquises dont la source serait le matériel hospitalier, et surtout le personnel soignant en contact permanent avec ces patients fragiles. En effet le portage de SARM en milieu hospitalier est bien documenté par divers travaux à travers le monde.[51]

D'après les données de la littérature, les facteurs de risque collectifs d'acquisition de SARM peuvent être classés en trois catégories : la pression de colonisation exercée par les patients porteurs colonisés ou infectés par ce germe, des éléments structurels comme l'adéquation entre la durée de soins requis et le temps soignant disponible, et des éléments comportementaux comme le niveau d'application des pratiques d'hygiène. La pression de sélection exercée par les ATB est un facteur de risque individuel, cependant certains auteurs suggèrent que la consommation d'antibiotiques doit être considérée comme un problème écologique et collectif ; à l'échelle d'un hôpital ou d'une unité de soins.[50]

La résistance aux bêta-lactamines chez le SARM repose sur deux grands types de mécanismes : un mécanisme de résistance extrinsèque par production d'enzymes inactivant

l'antibiotique et un mécanisme de résistance intrinsèque par modification des protéines de liaison à la pénicilline ou par acquisition de nouvelles PLP. [35]

Certaines souches présentent une résistance intermédiaire à la méticilline. Ces souches sont dites « borderline » et possèdent des CMI de l'Oxacilline entre 4 et 16 µg/mL. Ces souches sont caractérisées par l'absence du gène *mecA*. [35]

4.2. Entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargie (EBLSE) :

Il s'agit d'une famille très hétérogène pour ce qui est de leur pathologie et écologie. Dans la pratique clinique les espèces les plus couramment rencontrées sont *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp* et *Serratia spp*. L'étude de leurs caractères biochimiques ou antigéniques permet de les distinguer. Ces résistances initialement étiquetées nosocomiales sont de plus en plus retrouvées en communautaire.[52]

Les enterobactéries BLSE ont la capacité de produire des enzymes (les bêta-lactamases) qui hydrolysent les bêta-lactamines. Il convient de préciser que quatre classes moléculaires de bêta-lactamases ont été identifiées dès les années 1980 : la classe A comprenant des pénicillinases, la classe B, des carbapénèmases, la classe C des céphalosporinases et enfin la classe D des oxacillinases. Les classes A, C et D sont des sérines enzymes alors que la classe B inclut des métallo-enzymes.[53]

Les entérobactéries BLSE ne restent sensibles au sein de la famille des bêta-lactamines qu'aux carbapénèmes et aux céphamycines (Céfoxitine).[53] Elles confèrent de résistance vis-à-vis les pénicillines, les céphalosporines de première, de deuxième et de troisième génération ainsi qu'au Céfépime et à l'Aztréonam. En plus des résistances conférées par les BLSE, il est observé chez ces mêmes bactéries des co-résistances vis-à-vis des quinolones, des aminosides et du Cotrimoxazole. Ce point est important car il réduit l'arsenal thérapeutique.[54]

En effet, l'émergence de ces bactéries est aussi bien hospitalière que communautaire. De plus, les mesures habituelles d'hygiène ne permettent pas de répondre à la propagation des EBLSE, leur prévalence étant en constante augmentation. L'incapacité actuelle à endiguer cette

nouvelle épidémie tient à plusieurs raisons : le vaste réservoir d'EBLSE (communautaires et nosocomiales), le non respect strict des règles d'hygiène élémentaire et la prescription irrationnelle d'ATB.[54]

4.3. Acinetobacter baumannii multirésistant (ABMR) :

L'*A. baumannii* est un coccobacille à Gram négatif, saprophyte, et pathogène opportuniste. Il est fréquemment incriminé dans les infections nosocomiales surtout pulmonaires ; où sa transmission est manuportée. Sa capacité d'acquérir et d'accumuler les facteurs de résistance s'ajoute à un fort potentiel épidémique intra hospitalier. Cette bactérie a un impact majeur en termes de santé publique vu la progression rapide des souches résistantes, ainsi que l'acquisition continue de mécanismes additionnels de résistance.[55]

Depuis une trentaine d'années, la résistance d'*A. baumannii* aux antibiotiques n'a cessé d'augmenter et des épidémies intra hospitalières dues à des souches multirésistantes sont régulièrement rapportées.[56]

La multirésistance aux antibiotiques est normalement définie comme la résistance aux ATB d'au moins trois classes différentes, cependant pour l'*A. baumannii* la multirésistance est définie par une résistance touchant la Céfotazidime et/ou l'Imipénème, avec une résistance touchant les autres familles d'antibiotiques notamment les aminosides et les fluoroquinolones.[57], [58]

Ce germe possède des mécanismes de résistances naturelles aux bêta-lactamines, correspondant principalement à la production d'une céphalosporinase (ou bêta-lactamases de type AmpC) chromosomique. L'*A. baumannii* possède également de manière naturelle une bêta-lactamase de classe D ou oxacillinase à très faible capacité d'hydrolyse et dont le rôle dans la résistance naturelle semble extrêmement négligeable. En termes de résistance acquise, la perte de protéines liant les pénicillines ou bien la surexpression de systèmes d'efflux sont des mécanismes qui peuvent intervenir dans la résistance aux bêta-lactamines. En ce qui concerne la résistance aux carbapénèmes, il a été récemment démontré que la perte d'au moins une porine

pouvait être un élément-clé. Cependant, le mécanisme de résistance aux carbapénèmes qui semble le plus répandu correspond à l'acquisition de bêta-lactamases à propriétés de carbapénémases. [36]

4.4. Pseudomonas aeruginosa multirésistant (PAMR) :

Le PA est un commensal de l'homme, en particulier au niveau intestinal. Il peut coloniser certains appareils comme l'appareil respiratoire, le tractus urinaire ou certaines plaies cutanées chroniques. Concernant sa pathogénicité, le APMR est considéré comme une bactérie opportuniste, provoquant des infections chez les patients ayant une diminution de leur système immunitaire.[59]

C'est un germe ubiquitaire souvent responsable d'épidémies nosocomiales. Du fait de sa virulence et de sa multirésistance aux antibiotiques, il constitue une cause majeure de mortalité en milieu hospitalier. En effet, cette bactérie étant largement répandue dans l'environnement hospitalier, son manuportage par les patients et le personnel soignant favorise sa dissémination.[60]

Cette bactérie est naturellement résistante à de nombreux ATB par 3 mécanismes principaux : la faible perméabilité pariétale, l'inactivation enzymatique et les systèmes de pompes à efflux actif. L'acquisition de nouvelles résistances est facile et rapide, favorisée en milieu hospitalier par une forte concentration bactérienne et une pression de sélection par les antibiotiques, notamment ceux à large spectre. Cette résistance acquise peut toucher toutes les molécules y compris l'Imipénème, antibiotique largement utilisé en réanimation dans le traitement des infections graves à germes multirésistants.[60]

L'acquisition de résistances aux bêta-lactamines chez le PAMR résulte de mutations entraînant une surproduction de la céphalosporinase constitutive AmpC, une surexpression des systèmes d'efflux actif, une diminution de perméabilité membranaire et l'acquisition de gènes exogènes. La dissémination de bêta-lactamases à spectre étendu, de métallobetalactamases et d'oxacillinasés à spectre élargi est un phénomène émergent que le biologiste doit pouvoir

rapidement évoquer. La résistance aux aminosides est également fréquente, liée à l'acquisition d'enzymes modificatrices ou de méthylases et parfois d'une surexpression de pompes d'efflux.[61]

La sélection de souches mutirésistantes, que ce soit dans un foyer infectieux ou au niveau des flores commensales, est sous la dépendance de plusieurs facteurs favorisant, notamment une antibiothérapie préalable, un inoculum lourd, une hospitalisation antérieure, un statut immunitaire affaibli et le non respect des règles d'hygiène.[60]

5. Diagnostic au niveau du laboratoire :

Le diagnostic bactériologique a pour objectifs d'identifier la bactérie, de proposer un choix thérapeutique et d'apporter une aide à l'étude épidémiologique. Les méthodes conventionnelles, quoiqu'elles demeurent les techniques de référence, répondent, selon la bactérie, de façon variable à ces objectifs. L'identification d'une bactérie est habituellement aisée, après une culture spécifique, en se basant sur les caractères morphologiques, culturels, biochimiques et antigéniques.[62]

Différentes techniques peuvent être envisagées, qui vont de l'analyse phénotypique à l'analyse biochimique, en passant par l'analyse moléculaire. Ces techniques présentent des niveaux de spécificité, de sensibilité et de coût extrêmement variables.[63]

5.1. Techniques phénotypiques :

Il existe plusieurs approches phénotypiques permettant la détection de bêta-lactamaes, certaines de ces approches étant spécifiques d'une seule et même classe. L'une des techniques phénotypiques classiquement utilisées est le test de Hodge modifié, qui permet la mise en évidence d'une synergie d'activité enzymatique entre souche productrice de carbapénémases (souche à tester) et souches sauvages de référence sensibles. Cependant, ce test manque de spécificité (nombreux faux positifs) mais également de sensibilité (faux négatifs fréquents avec certains types d'enzyme, et en particulier les carbapénémases de type NDM).[63]

5.2. Techniques biochimiques :

Les techniques biochimiques, basées sur la mise en évidence d'une activité enzymatique bactérienne, ont permis le développement de tests chromogènes. Les milieux de culture chromogènes, développés dès 1989, se multiplient et permettent une identification simplifiée et rapide de pathogènes de plus en plus nombreux.[64] Ce principe est aussi exploité pour la mise en évidence précoce de mécanismes de résistance aux bêta-lactamines.

Deux techniques, répondant bien aux besoins actuels, ont été mises au point récemment. La première technique est basée sur la spectrométrie de masse, et la seconde technique est basée sur le Carba NP test.[65]

a. La spectrométrie de masse :

La spectrométrie de masse de type MALDI TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation Time Of Flight), mise au point depuis le début des années 2000, est à l'origine d'une véritable révolution dans les laboratoires de microbiologie. Simple et peu coûteuse (hors achat de l'appareil), elle permet d'identifier un microorganisme en quelques minutes seulement grâce à l'obtention d'un spectre de ses protéines ribosomales en fonction de leur poids et la comparaison de ce spectre à une base de données. Les résultats obtenus à partir de colonies isolées sur milieux gélosés s'avèrent plus précis et plus fiables que ceux des techniques traditionnelles pour la plupart des espèces. Le gain de temps réalisé est encore plus évident pour les espèces à croissance fastidieuse ou d'identification difficile, avec un moindre recours à la biologie moléculaire.[66]

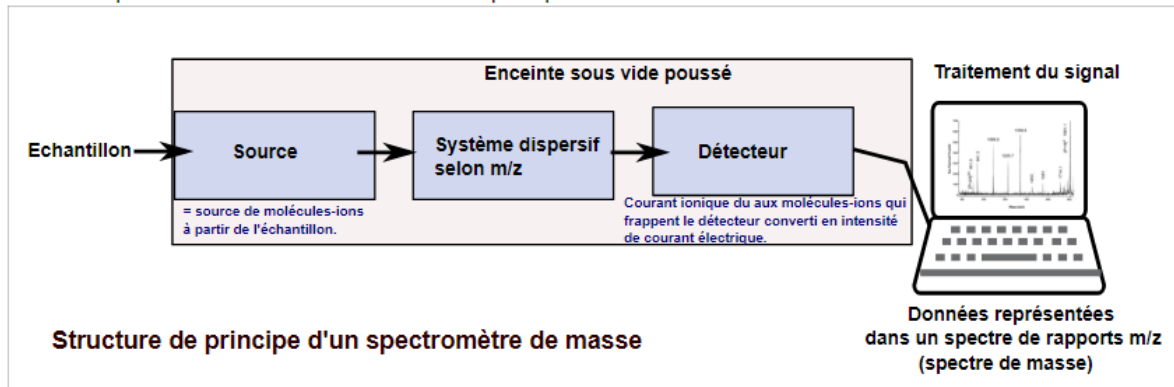


Figure 36 : Schéma de principe d'un spectromètre de masse

b. Le Carba NP test (Carba Nordmann-Poirel test) :

Le principe de cette technique repose sur la mise en évidence d'une acidification du milieu lors de l'hydrolyse de la molécule de l'antibiotique testée par l'enzyme. L'indicateur de pH change de couleur (du rouge au jaune) lorsque le milieu devient acide, traduisant la présence d'une carbapénémase. Il possède une excellente spécificité et une excellente sensibilité.[65]

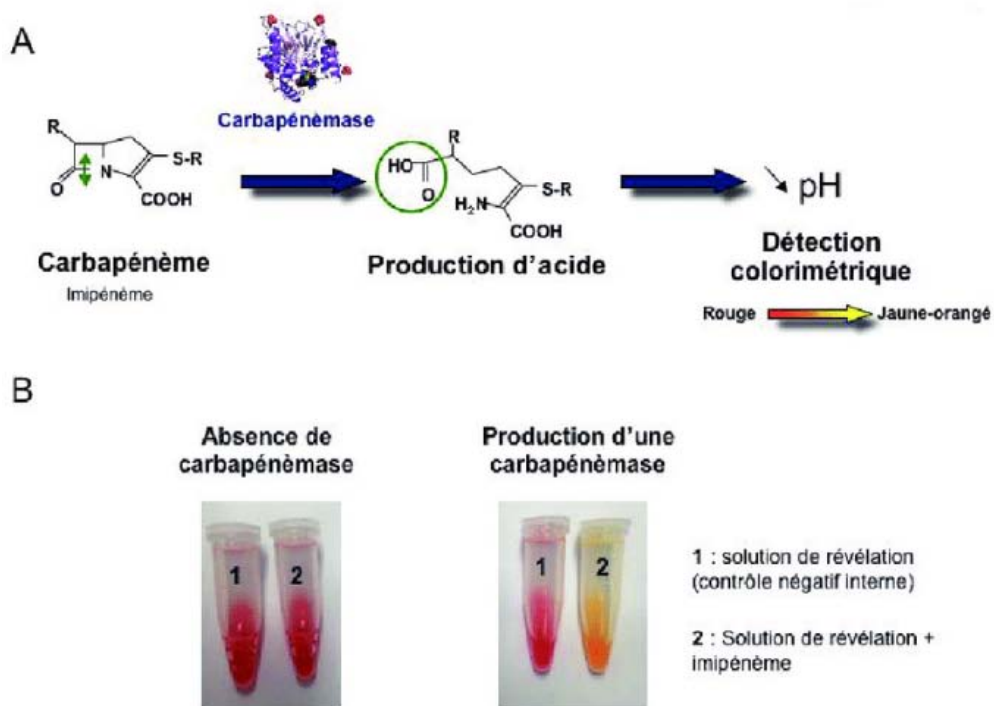


Figure 37 : Principe du Carba NP test

5.2 Techniques moléculaire :

Les techniques moléculaires permettent le diagnostic de certitude. Elles reposent sur les techniques d'amplification génique par PCR, complétés ou non par le séquençage de l'ADN amplifié, elles permettent de cibler des gènes codant pour les enzymes de résistance notamment : les BLSE ou les carbapénémases pour les bacilles à Gram négatif ou le gène *mecA* pour le SARM. Ces méthodes offrent un diagnostic rapide, sensible et spécifique; mais ces techniques restent très coûteuses et ne permettent pas la mise en évidence d'un nouveau mécanisme inconnu et ne se sont pas de ce fait utilisés pour le diagnostic de routine des résistances bactériennes.[67]

a. **Electrophorèse en champ pulsé :**

L'électrophorèse en champ pulsé (pulsed-field gel electrophoresis – PFGE) est une technique d'électrophorèse basée sur l'utilisation d'enzymes de restriction, reconnaissant des sites de coupure sur l'ADN bactérien, générant un nombre restreint d'ADN de grande taille. Cette méthode est reconnue comme la méthode de référence pour le typage des souches d'*A. baumannii*. [68]

b. **Multi-locus sequence typing (MLST) :**

Cette technique caractérise les souches bactériennes d'une même espèce, en utilisant les séquences d'ADN de plusieurs gènes de ménage. Pour chaque gène de ménage, les différentes séquences présentes au sein d'une espèce bactérienne sont assignées comme allèles distincts et pour chacun des isolats, un profil, appelé « sequence type » (ST) est déterminé en fonction de la séquence de ses gènes de ménage.[69]

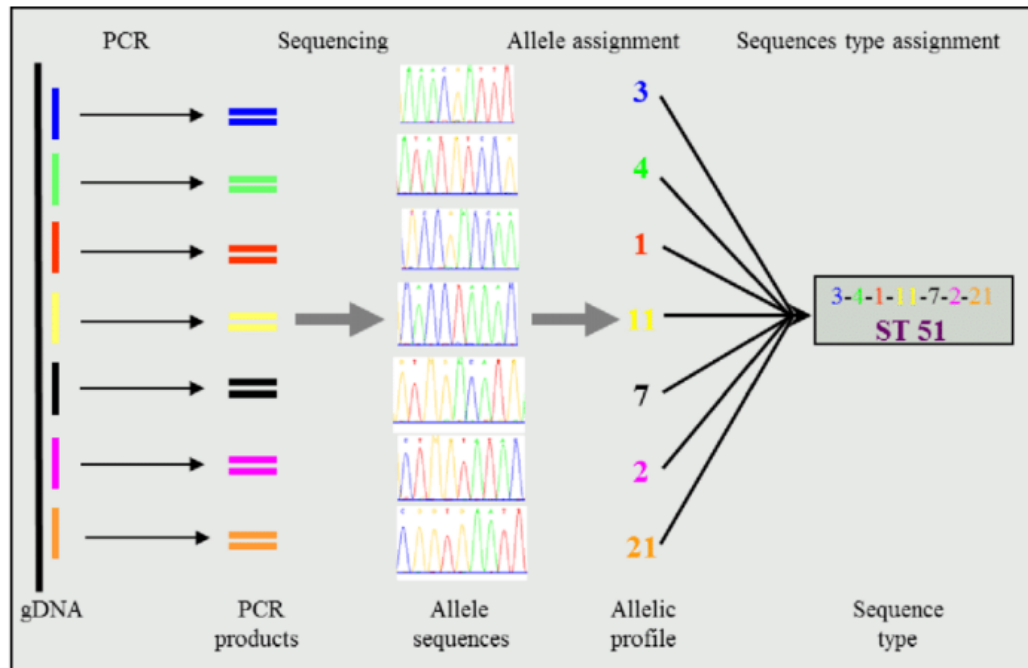


Figure 38: Schéma de MLST

c. Amplified fragment length polymorphism (AFLP) :

Le principe de cette technique repose sur l'amplification par PCR de fragments d'ADN, préalablement digérés par deux enzymes de restriction, l'une à fréquence de coupure élevée (EcoRI) et l'autre à fréquence de coupure faible (MseI). Enfin, les fragments amplifiés sont séparés par électrophorèse et les profils analysés.[70]

d. Le système Diversilab® :

Ce nouveau système semi-automatique conçu par le laboratoire bioMérieux est un outil puissant permettant de réaliser un suivi épidémiologique des souches bactériennes responsables d'épidémies, comme l'ABMR. Il est basé sur l'amplification de séquences répétitives (rep-PCR) de tailles différentes présentes dans les génomes bactériens. Les fragments sont ensuite séparés par électrophorèse dans un système microfluidique, et une empreinte génétique rep-PCR est créée ; elle contient plusieurs bandes de diverses tailles et intensités. Les isolats peuvent ainsi être différenciés rapidement et avec précision.[71]

6. Pression de sélection des antibiotiques :

Les flores commensales pourraient jouer un rôle majeur dans la dissémination de la résistance. Lors de chaque administration d'antibiotique, quelle que soit l'indication, on peut observer la sélection de microorganismes résistants de façon concomitante au sein des diverses flores commensales des individus. Cette sélection pourrait être un phénomène beaucoup plus important pour les germes résistants au sein du foyer infectieux car d'une part, les bactéries des flores commensales sont très diverses et très nombreuses, constituant un réservoir géant de variabilité génétique et d'autre part, cet effet survient chez tous les sujets traités et non pas seulement chez les sujets authentiquement infectés. Il s'agit finalement du plus fréquent des effets secondaires délétères de l'antibiothérapie. A l'inverse des effets secondaires classiques (allergie, toxicité) qui sont rares et n'ont qu'un effet immédiat, l'effet sur la résistance est constant et a des conséquences à court, moyen et probablement long terme.[72]

La pression de sélection est très importante en milieu hospitalier en raison du grand nombre des patients traités (40 % des patients hospitalisés en France reçoivent une antibiothérapie).[73] La résistance est surtout favorisée par l'usage massif, souvent inutile voire injustifié des antibiotiques dans des situations dans lesquelles ils ont aucun effet, ou lorsqu'ils sont mal utilisés.[74]

7. Impact de la multirésistance :

Les infections bactériennes nosocomiales sont des infections graves, mettant souvent en jeu le pronostic vital. La mortalité attribuable à ces infections varie entre 14 et 38 % en fonction des études et des germes. Leur pronostic dépend de plusieurs facteurs, parmi lesquels la rapidité et surtout l'efficacité de l'antibiothérapie de première intention. L'émergence et l'accroissement des bactéries multirésistantes aux antibiotiques, viennent compliquer davantage leur prise en charge.[75]

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques se traduit dans la pratique hospitalière par une augmentation de la morbidité et parfois de la mortalité, ainsi que des coûts d'hospitalisation. De nombreux facteurs, parmi lesquels la pression de sélection antibiotique et la transmission croisée de certaines espèces hospitalières, favorisent les infections à germes multirésistants. Cela doit entraîner une modification des pratiques de prescription des antibiotiques, particulièrement en raison de l'apparition de microorganismes résistants à l'ensemble des antibiotiques disponibles.[76]

III. Profil épigénétique des infections néonatales à BMR :

La génétique exerce, sans doute, un impact majeur dans le développement de nombreuses maladies. Evidente dans les maladies à transmission mendélienne, son influence exacte est, cependant, plus difficile à appréhender dans la plupart des maladies complexes. En effet, pour beaucoup de ces pathologies, de nombreux facteurs confondants interviennent, dont ceux, multiples, inhérents à l'environnement. Jusqu'à présent, la majorité des études ont examiné les impacts immédiats et à court terme de l'exposition à divers facteurs environnementaux généralement potentiellement nocifs. Par contre, elles ont ignoré, dans la plupart des cas, les effets à long terme, au cours de la vie, voire même la transmission potentielle des conséquences de ces effets aux générations suivantes. Les interrelations gènes-environnement à l'origine des maladies complexes sont d'autant plus difficiles à appréhender que peuvent intervenir de nombreuses modifications dites épigénétiques.[77]

La tradition oppose les visions génétique et épigénétique. Cette opposition ne cède pas dans l'histoire récente, où l'épigénétique s'identifie surtout en tant qu'opposition à l'approche réductionniste de la génétique. Dans sa dimension factuelle, cette opposition cesserait pourtant d'être absolue si l'on adaptait notre référentiel aux connaissances actuelles.[78]

Depuis une vingtaine d'années, les données scientifiques, de plus en plus nombreuses, ont mis en évidence qu'au-delà de la transmission des gènes, des marques épigénétiques

s'apposent sur les gènes tout au long du développement («epi» du terme grec signifiant «sur»). La grande révolution, enregistrée surtout au cours des dernières années, est la découverte que ces marques épigénétiques peuvent être, à tout instant, perturbées par l'environnement et qu'elles peuvent avoir des conséquences lointaines pour la santé, de la naissance jusqu'à l'âge adulte, et de façon très étonnante, y compris exercer des effets inter- et transgénérationnels.[77]

La fragilité créée par des impacts environnementaux délétères précoces offre un terrain favorable pour un second événement : plus tard, d'autres environnements délétères bénéficient alors d'une résistance amoindrie et favorisent l'apparition de la maladie.[77]

Chacune de nos cellules est spécialisée dans une fonction précise, mais renferme dans son noyau, sous la forme de deux molécules d'ADN, l'ensemble de notre patrimoine génétique. Lors du développement embryonnaire, les cellules se spécialisent en produisant des protéines spécifiques. Les gènes codant ces protéines sont activés, alors que les autres sont inactivés. L'épigénétique consiste à étudier les processus moléculaires d'activation et d'inactivation de l'expression des gènes qui ne sont pas dus à un changement de la séquence d'ADN.[79]

Depuis leur découverte, les antibiotiques se sont révélés très précieux dans la lutte contre les maladies d'origine bactérienne touchant l'homme et les animaux. Ils ont considérablement réduit la morbidité et la mortalité associées aux infections bactériennes. Cependant, l'utilisation massive et parfois abusive des antibiotiques, a modifié considérablement l'écologie microbienne et tend à augmenter le taux de bactéries multirésistantes, ce qui représente une réelle menace pour la santé publique mondiale. Malgré des recherches approfondies, les mécanismes biochimiques et génétiques bien documentés ne parviennent pas à expliquer clairement la résistance bactérienne aux antibiotiques. Plusieurs études récentes suggèrent un rôle clé de l'épigénétique dans le développement de cette résistance.[6]

L'épigénétique joue un rôle crucial dans de nombreux phénomènes et maladies. Il s'agit d'un mécanisme par lequel les facteurs environnementaux peuvent influencer l'expression des gènes, les défenses immunitaires et donc le risque aux infections pendant les premiers jours de

la vie. Ainsi Les études épidémiologiques doivent surmonter plusieurs défis pour pouvoir élucider le rôle de l'épigénétique dans la susceptibilité à l'infection bactérienne chez les nouveau-nés en milieu hospitalier.[80]

D'une façon générale, le terme épigénétique désigne les processus moléculaires permettant de moduler l'expression des gènes, qui ne sont pas fondés sur des changements dans la séquence de l'ADN. Elle se distingue en cela de la génétique qui est l'étude des caractères héréditaires transmissibles selon les lois de Mendel, portés par l'ADN et codés par les gènes et dont les caractères sont irréversibles. Bien que toutes nos cellules possèdent le même génome, elles ne sont pas identiques, ce qui suppose une expression différente des gènes. C'est précisément ici qu'intervient l'épigénétique. L'ensemble des marques épigénétiques, activatrices et inhibitrices, d'une cellule constitue son épigénome qui la différencie des autres cellules de l'organisme avec lesquelles elle partage pourtant le même patrimoine génétique. Les modifications dans l'expression des gènes qui en résultent sont transmissibles au cours des divisions cellulaires, en régulant l'état de la chromatine. Comme elles n'entraînent pas de modification dans la séquence de l'ADN et sont, par nature, flexibles, elles sont, en principe, réversibles. Cependant, leurs conséquences, lorsqu'elles interviennent à certaines étapes clés du développement, peuvent être irréversibles, comme le prouvent certaines anomalies. Ainsi, les mécanismes épigénétiques constituent le lien entre les gènes, immuables dans leur séquence, et l'environnement, sans cesse fluctuant. L'épigénome sert d'interface entre l'environnement et le génome. Deux métaphores sont souvent avancées pour illustrer ce phénomène. La génétique serait comparable à l'écriture d'un livre et l'épigénétique à l'interprétation qu'en fait le lecteur. Ou encore, si l'ADN est le «disque dur», l'épigénétique est le «logiciel» qui dicte aux gènes leur comportement.[77]

Le terme épigénétique signifie, au sens littéral, ce qui se situe « au-dessus » ou « au-delà » de la génétique. S'il est relativement ancien - sa création par le généticien et biologiste du développement Conrad Hal Waddington remonte aux années 1940 -, ce n'est véritablement

qu'au début des années 2000 qu'il s'impose dans la communauté scientifique et acquiert une visibilité auprès du grand public.[81]

En 1942, le généticien Waddington a défini l'épigénétique comme une nouvelle science visant à étudier les mécanismes par lesquels le génotype engendre le phénotype. Il s'agit d'une nouvelle forme d'épigénèse, laissant aux gènes toute la place qu'ils ont dans ce processus. Appeler à la création d'une telle science est, de la part de Waddington, une critique implicite de la génétique, et un rappel de ce qu'elle devrait être si elle ne se contentait pas de faire le relevé des gènes et de leur position sur les chromosomes. Dès sa conception, l'épigénétique est donc une réaction contre les insuffisances de la génétique. Ce caractère non orthodoxe de l'épigénétique est aggravé par les idées très originales que Waddington a sur le rôle des gènes, et les mécanismes génétiques à l'origine de l'évolution des êtres vivants.[82]

Le deuxième sens du mot épigénétique, dominant aujourd'hui, se formait peu à peu au milieu des années 1970 : c'est celui du contrôle de l'activité des gènes par méthylation de l'ADN ou modification des composants de la chromatine.[82]

Il y a donc eu deux usages historiques distincts du terme épigénétique, correspondant à des contextes scientifiques très différents ; avec cependant un point commun qui est que l'invention de l'épigénétique a été, à chaque fois, une réaction contre les insuffisances de la génétique.[82]

Holliday a proposé deux définitions de l'épigénétique. Toutes deux prises séparément sont insuffisantes. Pourtant elles se complètent pour couvrir tous les processus épigénétiques, actuellement reconnus. La première définit l'épigénétique comme étant l'étude des modifications héréditaires qui affectent l'expression des gènes. Alors que la deuxième affirme que l'épigénétique est l'hérédité nucléaire, qui n'est pas basée sur les différences de la séquence d'ADN. Wu et Morris ont simplifié la définition de Holliday pour dire que l'épigénétique est l'étude des changements dans la fonction des gènes qui sont héréditaires mitotiquement et/ou méiotiquement et qui n'entraînent pas de modification dans la séquence nucléotidique de l'ADN. [83]

Comme déjà dit, l'épigénétique constitue donc une sorte de passerelle entre l'environnement et nos gènes. Cependant, l'identification des marques originelles, de leurs changements, de leur stabilité ou de leur flexibilité au cours du développement, pendant la vie d'un individu ou sur plusieurs générations, demeure un important défi. Compte tenu de la réversibilité des marques épigénétiques, on peut raisonnablement envisager la possibilité de corriger les effets délétères de perturbations anciennes, y compris éventuellement celles subies par les générations antérieures. Ces effets ne sont plus donc dans le domaine de la «génétique».[77]

Alors que les données concrètes sont encore relativement rares, les études, de plus en plus nombreuses, qui explorent comment l'épigénome (à savoir l'état épigénétique de la cellule) relie le développement précoce et les maladies complexes devraient rapidement changer cette situation. Ainsi comprendre comment l'environnement, en particulier à un stade précoce du développement, sous quelque forme que ce soit, module l'expression des gènes pour les rendre plus tard réactifs, ou non, à d'autres stimuli, alors que le stimulus initial a disparu depuis longtemps, est un défi passionnant. Il s'agit, là aussi, d'une étape préalable incontournable si l'on veut, un jour, développer des stratégies efficaces de prévention vis-à-vis de maladies complexes pour lesquelles les traitements sont actuellement longs, fastidieux et coûteux. Si la prévention paraît devoir être privilégiée, les nouvelles connaissances en épigénétique sont également susceptibles d'offrir des opportunités pour le développement d'approches thérapeutiques innovantes, y compris pharmacologiques.[77]

La nature exacte de l'épigénétique comme celle de son rapport à la génétique constitue des enjeux encore largement débattus par la communauté scientifique. Mais, par-delà la réalité des divergences, les chercheurs actifs dans ce domaine s'intéressent à une couche d'informations distincte de celle à laquelle se consacre la génétique ; une couche d'informations permettant d'expliquer la variété des phénotypes cellulaires obtenue à partir d'un même génome. À chaque génome, c'est-à-dire l'ensemble des gènes portés par les chromosomes d'une cellule, se surajoute un épigénome, c'est-à-dire un ensemble de « marques » ou « balises

» biochimiques. Ces marques évoluent au cours de la vie d'un individu. Elles sont étroitement liées à son mode de vie et à ses expériences et contribuent à moduler l'expression des gènes. D'où l'idée générale selon laquelle le domaine de l'épigénétique étudie les divers aspects des changements d'état de la transcription des gènes héréditaires au cours des divisions cellulaires mais n'impliquant aucune modification de la séquence d'ADN.[81]

Tous ces phénomènes épigénétiques se rajoutent aux phénomènes génétiques, et peuvent parfois rendre compte de différences autrement inexplicables. En allant un peu plus loin dans la même direction, tous les mécanismes qui donnent à l'organisme sa forme et sa structure et qui prolongent l'action des gènes seront dits épigénétiques.[84]

Les mécanismes impliqués dans ce domaine sont multiples et ne sont pas encore tous connus. La méthylation de certaines cytosines de l'ADN ainsi que les méthylations et les acétylations des histones jouent un rôle majeur. D'autres mécanismes moins bien connus, comme les modifications de la structure de la chromatine et l'intervention de divers ARN non codants courts, comme les miARN ou microARN, et long, comme les lncARN ou long ARN non codant, ou encore des événements impliquant des phénomènes biochimiques ou de régulation jouent aussi un rôle important. Les modifications épigénétiques peuvent être à l'origine de pathologies et pratiquement tous les domaines de la médecine peuvent être concernés ; des maladies chroniques aux infections bactériennes.[85]

Le codage épigénétique de l'activité des gènes utilise plusieurs voies biochimiques très complexes. La mieux connue consiste en l'addition d'un radical méthyle à certains points clés de la molécule d'ADN, sous l'effet d'enzymes spécifiques. Lorsqu'un gène est méthylé, son activité est le plus souvent inhibée. La méthylation des gènes se transmet aux cellules filles lors de la division cellulaire. Elle a été longtemps considérée comme la plus stable dans le temps des modifications épigénétiques, mais de nombreux contre exemples ont été découverts. Un autre mécanisme plus indirect est actuellement très étudié. Les molécules d'ADN sont bobinées sur des agrégats de protéines de la famille des histones. L'addition d'un radical acétyle à un agrégat d'histones modifie, et le plus souvent facilite l'activation des gènes voisins en « ouvrant » cet

agrégat. Enfin, une troisième voie de régulation de l'expression des gènes pourrait mettre en jeu certains ARN non codants.[79]

Si le codage épigénétique se doit d'être suffisamment stable pour maintenir la spécialisation des cellules, il apparaît aussi beaucoup plus sensible aux influences de l'environnement que la séquence d'ADN. En un sens, le codage épigénétique se singularise au cours de l'histoire individuelle de l'individu. Ainsi, chez des jumeaux homozygotes, qui possèdent donc les mêmes molécules d'ADN, les empreintes épigénétiques (méthylations et acétylations) sont très similaires à 3 ans mais divergent considérablement à 50 ans. Cette singularité du codage épigénétique est d'autant plus complexe que celui-ci diffère suivant les tissus, et peut même être spécifique à chaque cellule.[79]

Les progrès des connaissances révèlent, au fur et à mesure, la complexité des processus épigénétiques. L'une des caractéristiques des marques épigénétiques est leur oscillation entre la stabilité (qui les rendent transmissibles, une fois établies, aux cellules filles) et leur flexibilité sous l'influence de l'environnement et du temps (rythmes circadiens). L'épigénome est donc en remodelage permanent, et les paysages épigénétiques que l'on peut observer, longtemps après l'impact et contribuant au phénotype final, ne reflètent pas entièrement les marques «originelles» apposées initialement. Les processus épigénétiques sont essentiels pour le développement et la prolifération cellulaire. Les marques épigénétiques peuvent donc être considérées comme les témoins des impacts environnementaux. Elles constituent un mode d'archivage privilégié pour stocker la mémoire des événements, des adaptations, des apprentissages passés, quelle que soit leur nature, en altérant l'expression de jeux de gènes-clés de manière transitoire (réversible) ou permanente (irréversible).[77]

Les marques épigénétiques sont, par nature, sensibles aux interférences avec l'environnement, condition essentielle pour permettre l'archivage des événements passés de toute nature. Ces marques épigénétiques sont donc a priori réversibles, puisqu'elles concernent des modifications de la structure chromatinienne, qui sont essentielles pour les interactions entre la cellule et son environnement. Cette caractéristique de réversibilité permet de concevoir

la possibilité d'atténuer, voire d'effacer, les effets d'une mauvaise programmation épigénétique.[77]

La volonté d'apporter une réponse au rôle de l'épigénétique, dans le développement de nombreuses pathologies, convoque des intentionnalités distinctes : soit on s'engage dans une protection de la santé de la population, soit on s'en tient à des politiques s'adressant à des individus, à des familles ou à des groupes « risque ». Deux modèles peuvent orienter ces politiques : l'un de type individualiste, c'est-à-dire fondé sur la prise en compte et la défense de droits individuels, l'autre de type communautaire, structuré autour de la question des responsabilités des parties prenantes.[86]

L'épigénétique contribue à écarter les présupposés déterministes, liés à une appréhension réductrice de l'information génétique, selon laquelle l'héritage génétique déterminerait intégralement le cours d'une vie. Ce postulat est tout simplement faux ; parce qu'il néglige non seulement les variations phénotypiques de l'expression de gènes spécifiques, mais aussi l'importance de l'environnement, et des choix individuels pour la construction d'une vie unique. Or ces choix individuels ne sont pas seulement ceux de l'individu concerné par le développement de possibles pathologies, mais également ceux des générations qui l'ont directement précédé.[87]

Rappelons que notre travail consiste en une étude prospective portant sur 523 dossiers médicaux des patients hospitalisés au service de réanimation néonatale du CHU Mohamed VI de Marrakech. L'étude a été menée sur une période de 6 mois, allant du 01 Juillet 2019, au 31 Décembre 2019.

Notre travail rapporte un taux de portage élevé de BMR touchant 45,5 % des patients hospitalisés durant la période d'étude.

Le profil bactériologique des infections tardives à BMR dans notre contexte a été prédominé par les entérobactéries, particulièrement *K. pneumoniae* et *E. cloacae* ; qui représentaient respectivement 51,42 % et 37,15 %. Les autres BMR à savoir *K. oxytoca*,

P. oryzihabitans, ABMR et PAMR ont été retrouvées à une moindre fréquence. Il est donc important de mettre en œuvre des actions de lutte spécifiques et adaptées.

Sur l'ensemble de BMR envoyées à l'hôpital Kremlin Bicêtre, 55 souches ont été analysées par MLST ; dont 36 souches de *K. pneumoniae* (88 % des bactériémies à KP) et 19 souches d'*E. cloacae* (63 % des bactériémies à EK).

Les données de notre étude rapportent des co-résistances élevées aux antibiotiques chez l'ensemble des BMR, touchant notamment les antibiotiques pouvant être donnés en alternative thérapeutique. Cette situation de multirésistance aux antibiotiques peut compliquer la prise en charge thérapeutique des patients; aboutissant à de véritables situations d'impasses thérapeutiques.

Plusieurs hypothèses liées aux déterminants de l'émergence et de la dissémination de ces BMR, en rapport avec la pression de sélection des antibiotiques et la transmission croisée, peuvent être évoquées pour expliquer ces évolutions contrastées.

L'épidémiologie de la multirésistance aux ATB, est très variable d'une année à une autre au sein de la même structure hospitalière, selon nos habitudes de prescription des ATB et nos pratiques d'hygiène. Ceci impose une surveillance continue et régulière de l'écologie bactérienne, pour suivre les tendances, détecter l'émergence de nouvelles résistances et évaluer l'efficacité de nos programmes de lutte contre les infections nosocomiales. Le milieu hospitalier représentant en effet, la niche écologique idéale pour l'émergence de la résistance et sa dissémination.

Le principal mécanisme de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines consiste en la production d'enzymes les hydrolysant : les bêta-lactamases. Celles-ci se distinguent par leur très grande diversité notamment en termes de spectre.[88]

Cette nouvelle menace venue de l'extérieur étant cliniquement peu prédictible, sa prise en compte lors de la mise en place de l'antibiothérapie probabiliste a largement contribué à l'augmentation de la consommation de carbapénèmes, qui a triplé en dix ans. Schématiquement, chez les entérobactéries, deux voies permettent de conférer la résistance aux carbapénèmes. La

première concerne l'association d'une BLSE ou d'une céphalosporinase à une baisse de perméabilité. Ce type de profil est fréquemment observé chez les entérobactéries naturellement productrices de céphalosporinases mais également chez *K. pneumoniae* ou même *E. coli*. La seconde, plus inquiétante en raison de ses capacités de diffusion, consiste en l'acquisition d'une carbapénémase, soit une enzyme hydrolysant efficacement les carbapénèmes. De nombreuses enzymes de ce type ont été décrites. Les plus fréquentes chez les entérobactéries étant OXA-48, KPC et NDM-1.[88] Ceci est le cas de notre série.

Le problème de résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries est dominé actuellement par celle aux carbapénèmes. Elles constituent en effet les beta-lactamines développées le plus dernièrement et ont le spectre d'activité le plus large. Les molécules de cette famille d'antibiotiques commercialisées en France sont l'Imipénème, le Méropénème, l'Ertapénème et le Doripénème. Les carbapénèmes sont limitées à un usage hospitalier, prescrites majoritairement dans le cadre du traitement des infections nosocomiales.[89]

La diffusion des carbapénèmases chez les entérobactéries revêt une importance clinique particulière. Les souches productrices de carbapénèmases sont le plus souvent résistantes à de multiples antibiotiques différents aboutissant à de véritables impasses thérapeutiques. Les gènes codant pour ces carbapénèmases sont d'autre part le plus souvent plasmidiques, et se transfèrent très facilement d'une espèce à une autre. Il n'est ainsi pas rare de découvrir chez un même patient des souches appartenant à deux espèces d'entérobactéries différentes et produisant une même carbapénémase.[89] Ceci peut être expliqué par un transfert de plasmides entre les deux espèces dans le tube digestif de l'hôte.[65]

Trois grands types de carbapénèmases ont été décrits chez les entérobactéries : KPC, les métallo- β -lactamases de type NDM et les oxacillinases de type OXA-48. Les carbapénèmases de type KPC hydrolysent toutes les β -lactamines. Ces souches KPC, essentiellement *K. pneumoniae*, sont isolées des patients hospitalisés. Le deuxième type de carbapénèmases est le groupe des métallo- β -lactamases de type NDM. Elles hydrolysent toutes les β -lactamines sauf l'Aztréonam. Elles sont de diffusion mondiale rapide et récente. Le dernier groupe de carbapénèmases

identifié chez les entérobactéries est celui des enzymes de type OXA-48. Ces bêta-lactamases ont un spectre d'hydrolyse plus limité que celui des deux autres groupes de carbapénèmases puisqu'elles hydrolysent essentiellement les pénicillines et les carbapénèmes.[89]

Une étude menée par Naas et al, au niveau de deux hôpitaux situés à Antananarivo Madagascar entre avril 2012 et mars 2013, avait concerné 35 souches d'*E. cloacae* et 16 souches de *K. pneumoniae* produisant une BLSE, isolées à partir d'hémocultures ou de prélèvements de liquide gastrique chez les nouveau-nés suspectés d'infection néonatale.[90]

Parmi celles-ci 29 souches d'*E. cloacae* et 15 souches de *K. pneumoniae* productrices de BLSE, ont été analysées par des techniques de biologie moléculaire. Le gène CTX-M15 a été retrouvé chez toutes les souches.

En Turquie, une étude rétrospective a été menée au sein d'un hôpital universitaire à Istanbul, chez les nouveau-nés hospitalisés dans le service de réanimation néonatale, pendant une durée de 4 mois, allant du 1^{er} Janvier au 1^{er} Mai 2013.[91]

Les souches d'entérobactéries isolées chez ces patients, avaient présenté une sensibilité diminuée aux carbapénèmes notamment à l'Imipénème, et étaient au nombre de 22, dont 12 isolats de *K. pneumoniae*, 8 isolats de *E. cloacae* et 2 isolats d'*E. Coli*.

Toutes les souches analysées étaient productrices de carbapénèmases. Parmi celles-ci, 2 souches produisaient une carbapénémase type KPC-2, 12 produisaient une carbapénémase type NDM-1 et 8 souches produisaient une carbapénémase de type OXA-48.

Le séquençage du génome de ces bactéries a été effectué par technique MLST. Les deux souches de *K. pneumoniae* productrices de KPC-2 étaient associées au clone ST 307. Les quatre souches de *K. pneumoniae* productrices de NDM-1 appartenaient aux clones ST 15, ST 45, ST 278 et ST 1059, et les six souches de *K. pneumoniae* OXA-48 positives étaient associées au clone ST 101. Les huit souches d'*E. cloacae* productrices de NDM-1 n'étaient pas distinguables du point de vue clonal.

Une étude italienne menée par Gona et al, entre Octobre 2016 et Janvier 2018, avait concerné 13 souches isolées de *K. pneumoniae* productrices de carbapénèmases, chez les patients hospitalisés dans une unité de réanimation néonatale de l'hôpital universitaire de Catane.[92]

Tous les isolats analysés co-produisaient deux carbapénèmases type NDM-1 et OXA-48. L'analyse moléculaire par MLST de ces souches a permis d'identifier principalement le clone ST 101 et deux nouveaux clones à savoir le ST 3666 et le ST 3367.

L'étude de Nayeem et al avait inclut 17 souches de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes, entre Octobre 2016 et Avril 2017. Elle a été menée au niveau du service de réanimation néonatale de l'hôpital Jawaharlal Nehru en Inde.[93]

Toutes les souches isolées de *K. pneumoniae* étaient productrices de carbapénèmases type NDM (dont 13 NDM-1, 1 NDM-4 et 3 NDM-5). 76,5 % des ces souches co-produisaient une carbapénémase de type CTX-M-15, 41,2 % co-produisaient une OXA-48, 41,2 % co-produisaient une CMY-1 et 29,4 % une SHV-1.

Chez les 17 isolats de *K. pneumoniae* analysés dans cette étude, 6 clones bactériens ont été identifiés par technique MLST, dont ST 15 (7 isolats), ST 16 (5 isolats), ST 11 (1 isolat), ST 657 (1 isolat), ST 873 (1 isolat) et ST 3344 (2 isolats). Cette étude avait rapporté que les souches de KP NDM positives étaient associées aux clones ST 15, ST 657 et ST 3344. Tandis que les souches productrices à la fois d'une NDM et une OXA-48 appartenaient aux clones ST 11, ST 16 et ST 873.

Dans notre étude, 66 % des souches analysées de *K. pneumoniae* étaient productrices d'au moins une carbapénémase. Parmi celles-ci 38 % étaient productrices d'une carbapénémase de type NDM (36 % pour NDM-1 et 2 % pour NDM-7), 25 % produisaient une carbapénémase de type OXA-48 et 3 % co-produisaient 2 types de carbapénèmases : NDM-7 et OXA-48. Le taux de production de BLSE était à 34 % des cas.

Le séquençage du génome de ces souches par technique MLST, a permis d'identifier 10 clones bactériens différents, avec prédominance du clone ST 1805 (32 %), suivi par ST 307 (20 %) et puis ST 25 (11 %). Les clones ST 1805 et ST 478 étaient associés à la production de NDM, le ST 327 était associé à la production d'OXA-48, et les ST 25 et ST 307 étaient associés à la production de BLSE.

Concernant les souches d'*E. cloacae* analysées dans notre étude, 60 % étaient productrices d'au moins une carbapénémase. La distribution des carbapénèmases retrouvées

était la suivante : très majoritairement OXA-48 (25 %), puis NDM-1 (20 %), suivie de NDM-7+OXA-48 (15 %). Le taux de production de BLSE type CTX-M15 était à 35 %.

Quant aux souches analysées d'*E. cloacae* ; le séquençage de leurs génomes a permis d'identifier également 10 clones bactériens différents, avec prédominance du clone ST 344 (21 %), suivi par ST 1158, ST 110 et ST 66 (11 %). Le ST 344 était associé à la production d'OXA-48, le ST 1158 était associé à la production à la fois d'OXA-48 et NDM, le ST 110 était associé à la production d'une BLSE et d'une NDM, et le ST 66 était associé à la production d'une NDM-1.

Tableau IV : Comparaison des résultats de la MLST

	Souches bactériennes analysées	beta-lactamaes retrouvées	Résultats de la MLST
Notre étude Marrakech [2019]	-19 souches d' <i>E. cloacae</i> -36 souches de <i>k. pneumoniae</i>	- NDM (NDM-1 et NDM-7) - OXA-48 -NDM-7 + OXA-48 - BLSE	-ST 180 - ST 307 - ST 1805 - ST 478 - ST 327 - ST 25 - ST 307
Madagascar [2012 - 2013] Naas et al	-29 souches d' <i>E. cloacae</i> - 15 souches de <i>k. pneumoniae</i>	CTX-M15	(Séquencage du génome non fait)
Turquie [2013] Poirel et al	- 12 isolats de <i>K. pneumoniae</i> - 8 isolats d' <i>E. cloacae</i> - 2 isolats d'E. Coli.	- KPC-2 - NDM-1 - OXA-48	- ST 307 - ST 15 - ST 45 - ST 278 - ST 1059 - ST 101
Italie [2016 -2018] Gona et al	- 13 souches de <i>K. pneumoniae</i>	NDM-1 + OXA-48	- ST 101 - ST 3666 - ST 3367
Inde [2016 -2017] Nayeem et al	- 17 souches de <i>K. pneumoniae</i>	- NDM (NDM-1, NDM-4, NDM-5) - CTX-M-15 - OXA-48 - CMY-1 - SHV-1	- ST 15 - ST 16 - ST 11 - ST 657 - ST 873 - ST 3344

Durant la période d'étude, les taux de résistance aux antibiotiques les plus élevés, notamment aux carbapénèmes chez les entérobactéries analysées, étaient observés chez les clones bactériens suivants : ST 1805, ST 1158 et ST 307.

Les clones bactériens identifiés, chez les souches d'entérobactéries analysées par technique MLST, étaient prédominées par le clone ST 1805(28,7 %), suivi par les clones : ST 478 et ST 344(11,6 %).

En comparant nos résultats avec les autres études, il nous paraît que le clone ST 1805 qui prédomine d'ailleurs l'ensemble des clones identifiés ; a été exclusivement retrouvé dans notre étude.

Une prédominance masculine a été notée chez 71,4 % de l'ensemble des clones bactériens étudiés.

Dans notre série, le sepsis a été retrouvé chez 74 % des clones bactériens analysés.

Sur l'ensemble des clones bactériens analysés, 88,5 % étaient associés à la VM, et 25,7 % au KTVO.

La prématurité a été retrouvée chez 62,8 % des clones bactériens, et 45,7 % avaient présenté un RCIU.

Parmi ceux-ci, 65,7 % ont été avais évolué favorablement, contre un taux de mortalité à 34,3 %.

L'évolution des enzymes étudiées durant la période d'étude a été caractérisée par une endémicité de toutes les carbapénèmases analysées, sans qu'il y ait un véritable pic épidémique, en dehors de la BLSE ; chez laquelle un pic a été enregistré en Novembre et Décembre.

Le contrôle de la diffusion de ces souches productrices de carbapénèmases revêt une importance particulière, car il n'y aura pas vraisemblablement de mise sur marché, dans les cinq prochaines années de nouveaux antibiotiques efficaces sur des entérobactéries productrices de tous types de carbapénèmases. Il est donc capital de préserver autant que possible l'efficacité des molécules existantes. Dans la mesure où le contrôle mondial des réservoirs d'entérobactéries productrices de carbapénèmases et de la mobilité des patients porteurs est

impossible, seul le diagnostic rapide de ces souches multirésistantes peut permettre de retarder leur diffusion et d'éviter en particulier le développement d'épidémies hospitalières rapidement incontrôlables.[89]

IV. Traitement des infections nosocomiales à BMR :

La multirésistance des germes dans les infections nosocomiales rend le volet thérapeutique difficile à résoudre. Néanmoins l'antibiothérapie doit être instaurée le plus rapidement possible, afin de réduire le risque de complications graves. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste est fonction de la pathologie sous jacente, de l'existence d'un cathéter et du profil de résistance des germes au sein du service. L'absence de résultat bactériologique au stade initial implique l'utilisation d'une association d'antibiotiques actifs sur les germes à Gram positif et à Gram négatif.[94]

Le traitement antibiotique est dicté par le profil écologique local, et par la sensibilité des germes incriminés. L'antibiothérapie empirique sera adapté une fois le germe identifié et l'antibiogramme établi. En cas d'infection sur cathéter, le Staphylocoque est le plus souvent incriminé. L'efficacité thérapeutique est jugée sur la régression de la symptomatologie clinique et la négativation des hémocultures.[33]

1. Traitement symptomatique :

La prise en charge thérapeutique des infections bactériennes nosocomiales en néonatalogie, consiste en un traitement symptomatique visant la correction des désordres métaboliques, un apport calorique adéquat par alimentation entérale de préférence continue, ou alimentation parentérale avec une oxygénation et/ou une ventilation artificielle en cas de détresse respiratoire.[95]

2. Choix de l'antibiothérapie :

Le choix de l'antibiothérapie initiale repose sur la connaissance de l'écologie bactérienne du service, et les facteurs de risque, en particulier l'existence ou non d'un cathéter central. L'antibiothérapie probabiliste doit être active sur le SARM, les entérobactéries et le PA. La combinaison la plus employée actuellement associe Vancomycine, Céfotaxime et aminoside. Cette association est réduite à une bithérapie dès l'isolement du germe, circonstance beaucoup plus fréquente dans les infections nosocomiales que dans les infections maternofoetales. L'antibiothérapie sera adaptée secondairement aux résultats bactériologiques et à l'antibiogramme.[18]

L'évolution actuelle de la sensibilité des germes, souvent en cause d'infections nosocomiales bactériennes est marquée par :

- Une augmentation croissante (40 % à 60 %) de la résistance des Staphylocoques à la méticilline, justifiant l'utilisation de la Vancomycine.
- Une faible activité des C3G, en dehors de la Céfotaxime, vis-à-vis de *P. aeruginosa*.
- Une résistance croissante de certaines entérobactéries, en particulier *E. cloacae* et *klebsielles* aux C3G, par hyperproduction de céphalosporinases chromosomiques.[94]

Le choix du traitement antibiotique des infections nosocomiales bactériennes, repose ainsi sur des données permanentes et d'autres variables :

Données permanentes :

- La résistance constante du *Pseudomonas* à la Céftriaxone et au Céfotaxime impose d'emblée le recours à la Céfotaxime.
- Le taux élevé de résistance du SCN à la Métricilline, impose d'emblée le recours aux glycopeptides.
- La fréquence des résistances des SCN aux aminosides.

Données variables :

Elles sont très dépendantes de l'écosystème microbien du service. Une bi-antibiothérapie initiale est souvent utilisée pour élargir le spectre d'activité sur les bactéries les plus incriminées.

L'antibiothérapie de première intention devant une infection nosocomiale chez un nouveau-né porteur d'un KTC associe habituellement la Vancomycine, le Céfotaxime ou la Céftazidime et un aminoside. Ainsi sont utilisés vis-à-vis des :[96]

- Staphylocoques à coagulase négative ou *S. aureus*, qui sont très souvent résistants à la méticilline : Vancomycine 30 à 40 mg/kg/j en 2 à 3 injections, associée à un aminoside (Amikacine) ± Rifampicine 20 mg/kg/j en 2 injections dans les infections sévères.
- *Klebsiella* : Céfotaxime et un aminoside.
- *Pseudomonas aeruginosa* : Céftazidime 70 à 100 mg/kg/j en 2 à 3 injections et un aminoside (Amikacine).
- *E. cloacae* hyperproducteur de céphalosporinase chromosomique et *K. pneumoniae* productrice de bêta-lactamases à spectre élargi : Imipénème 50 à 80 mg/kg/j en 2 à 3 injections et un aminoside (Amikacine).
- Anaérobies sensibles à la pénicilline, entérobactéries : association Ticarcilline-acide clavulanique : 150 à 225 mg/kg/j en 2 à 3 injections et un aminoside (Amikacine).
- Anaérobies résistants à la pénicilline : Métronidazole 15 mg/kg/j en 2 à 3 injections.

Dans notre étude, 100 % des nouveau-nés ayant présenté une infection tardive à BMR, avaient reçu une antibiothérapie empirique. Le recours à une antibiothérapie de 3ème intention parmi ceux-ci était comme suit : Ciproloxacine (6,66 %), Colistine (10 %) et Vancomycine (6,66 %). Ce qui explique les taux de résistance élevés enregistrés de plus en plus, par les bactéries à l'égard des ATB.

3. Evolution :

La littérature montre que le premier mois de vie d'un enfant, constitue une période à haut risque de problèmes sanitaires, de nature à entraîner la mort de l'enfant ou le rendre invalide pour toute sa vie. L'infection nosocomiale du nouveau-né est particulièrement redoutable dans le service de néonatalogie, puisqu'elle induit une morbidité importante, une surmortalité non négligeable et un coût supplémentaire de prise en charge considérable. Ces nouveau-nés de faible poids de naissance cumulent souvent plusieurs facteurs de risque : immaturité des défenses immunitaires, multiples dispositifs invasifs etc.[97] Leur taux de mortalité varie de 11,9% à 63,6% dans la littérature. De ce fait, poser un diagnostic précoce d'infection nosocomiale en réanimation néonatale reste difficile mais indispensable. Tout retard dans la mise en route de l'antibiothérapie est délétère pour le pronostic.[98]

Une morbidité secondaire augmentait considérablement la durée d'hospitalisation chez les nouveau-nés infectés, et une mortalité importante en découlait. Ils suggèrent fortement la nécessité d'améliorer les mesures de prévention et de contrôle des INB, en mettant l'accent sur des mesures simples et importantes, telles que le lavage fréquent des mains, ainsi que l'utilisation limitée d'antibiotiques.[17]

Par ailleurs, le choc septique est une évolution grave de l'infection nosocomiale qui peut survenir quelque soit le site. Il représentait la cause la plus fréquente du décès selon des études publiées dans la littérature.[99]

Dans une étude cas-témoins réalisée en Algérie par Chabni et al, 64,2 % des patients ayant présenté une infection nosocomiale avaient évolué favorablement, Contre un taux de mortalité à 35,8 %.[35]

Abba et al avaient rapporté dans une étude prospective de cohorte ; un taux de mortalité de 52,7 % chez les patients hospitalisés dans le service de réanimation néonatale du CHU Mohamed VI de Marrakech.[100]

Dans notre étude, l'évolution a été jugée favorable chez 51,6 % des patients ayant eu une infection tardive à BMR. Le taux de mortalité a été noté chez 48,7 % des cas. Nos résultats concordent avec les données de la littérature.

V. Mesures de prévention des infections nosocomiales à BMR :

1. Mesures préventives conventionnelles :

Malgré tous les efforts de prévention qui peuvent être déployés, il est évident que le taux résiduel d'infection nosocomiale en réanimation, persistera à être le plus élevé de toutes les disciplines médicales. Le but de cette prévention est de réduire au maximum le risque de transmission pour les patients et le personnel de santé, y compris les personnes chargées du nettoyage et de l'entretien. Les moyens sont multiples et divers allant du lavage des mains à la formation du personnel.[101]

Certaines mesures préventives de l'infection nosocomiale néonatale sont assez simples à appliquer (hygiène des mains, allaitement maternel), qui se sont révélées étonnamment efficaces, tandis que d'autres n'ont pas tenu leurs promesses théoriques (immunoglobulines intraveineuses), et quelques unes sont encore en cours d'évaluation (lactoferrine). Ces mesures s'adressent aux professionnels de santé, aux membres de la famille, à l'environnement hospitalier et au nouveau-né lui-même. L'hygiène des mains est la pierre angulaire de la prévention des infections dans tout environnement.

1.1 Mesures d'hygiène :

a. Hygiène des mains :

Les pouvoirs publics, les professionnels de santé, l'hygiéniste, l'épidémiologiste et le laboratoire de microbiologie doivent converger les efforts pour réduire, voire éradiquer l'infection nosocomiale. L'hygiène individuelle et collective est le premier moyen de lutte contre les infections

nosocomiales. En effet, le lavage méthodique, régulier des mains est obligatoire et indispensable. Chez le nouveau-né, la lutte intensive contre l'infection nosocomiale doit débiter au service de maternité au niveau du bloc obstétrical. L'asepsie doit être l'obsession de tout le personnel, et le risque de contamination des nouveau-nés doit être omniprésent dans cette structure.[22]

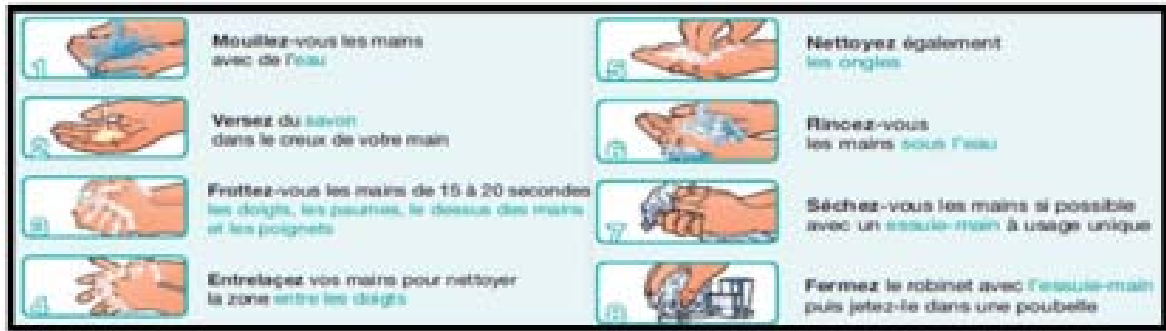


Figure 39 : Technique de lavage des mains

L'hygiène des mains par friction avec un produit hydroalcoolique est actuellement recommandée comme méthode de substitution au lavage traditionnel. Cette technique, très simple, consiste à appliquer directement sur des mains sèches un produit (solution ou gel) contenant en général principalement de l'alcool (éthanol ou iso-propanol) et un émollient puis à frotter jusqu'à évaporation. Cette technique prend environ 30 secondes (temps recommandé et observé). Elle ne nécessite aucun point d'eau, et donc peut être facilement réalisée au lit du malade.[102]



Figure 40 : Désinfection des mains par friction

Par ailleurs, le lavage des mains est souvent associé à une mauvaise tolérance cutanée qui correspond la plupart du temps à un non respect de la technique (application d'une grande quantité de produit, sur des mains insuffisamment mouillées, rinçage et essuyage imparfaits), ce qui en limite d'autant l'utilisation.[102]

La désinfection systématique des mains s'impose à cinq moments clés : [103]

- Avant tout contact avec le patient.
- Avant un geste aseptique.
- Après un risque d'exposition à un liquide biologique.
- Après le contact avec le patient.
- Après le contact avec l'environnement du patient.

b. Port de gants :

Les gants représentent une barrière efficace contre la transmission croisée des germes, en particulier lors des épidémies. Ils réduisent le niveau de contamination des mains par la flore acquise au cours des soins. Le port des gants est largement répandu lors des activités de soins, mais pas toujours dans des situations où il est indiqué. Le port permanent de gants notamment sans changement entre les malades, ou les activités de soins représente une fausse sécurité. Au cours des soins et lors des contacts avec l'environnement, les gants deviennent rapidement contaminés augmentant ainsi le risque de transmission croisée des microorganismes.[102]



Figure 41 : Port de gants

Le port de gants ne remplace pas l'hygiène des mains. Les gants doivent être saisis avec des mains propres pour éviter leur contamination.

Les gants sont changés entre deux patients ou deux activités (y compris pour le même patient). Ils sont mis juste avant le contact, le soin ou le traitement. Ils sont retirés dès la fin du soin pour être jetés avant de toucher l'environnement. Le port de gants lors d'un contact avec un liquide biologique est indispensable ; afin de protéger le soignant du risque infectieux. La recommandation est « une paire de gants pour un soin » et chaque retrait de gants est accompagné d'un geste d'hygiène des mains.[103]

c. Port de masque :

Le port d'un masque de soins à usage unique par le personnel soignant est recommandé lors de la prise en charge d'un patient présentant une infection respiratoire, impliquant un micro-organisme notamment le SARM :

- A proximité du patient à l'intérieur de la chambre ;
- Lors de soins directs.



Figure 42 : Port de masque

Les masques de classe II ou IIR constituent un moyen d'éviter la transmission par gouttelettes, qui caractérise la plupart des infections respiratoires lorsqu'on est à moins d'un mètre du patient. Dans cette optique, le port du masque doit être associé à la pratique de l'hygiène des mains. [104]

d. Tenue professionnelle :

La tenue professionnelle est adaptée à l'activité pratiquée. Elle est changée quotidiennement, et chaque fois qu'elle est souillée. Le port d'un tablier plastique à usage unique (ou d'une surblouse imperméable) est indispensable lors des soins souillant, mouillants ou exposants aux projections de liquides biologiques.[105]

1.2 Isolement des malades porteurs de BMR :

Certaines stratégies d'isolement ont fait la preuve de leur efficacité, celle-ci étant mesurée par un taux de transmission malades isolés vs malades non isolés. Par exemple, l'association de huit mesures (isolement de contact des malades colonisés ou infectés, port de gants, surblouse et masque pour les soins des porteurs, isolement jusqu'à éradication, prélèvement des malades voisins et dépistage hebdomadaire, éducation régulière notamment sur le lavage antiseptique des mains, éradication du portage et surveillance, dépistage du personnel soignant) permettait la diminution de la transmission croisée de SARM dans un service de néonatalogie en proie à une épidémie.[106]

Dès qu'il a été décidé de mettre en œuvre des précautions complémentaires de type contact, il est recommandé :

- De placer systématiquement en chambre individuelle les patients porteurs de BMR, ou de regrouper les patients porteurs de la même BMR dans une chambre ou un secteur du service.
- La signalisation du portage à l'entrée de la chambre, afin d'améliorer l'observance des règles d'hygiène.[107]

L'isolement d'un malade n'implique pas nécessairement qu'il soit seul dans une chambre, mais les gestes doivent être codifiés en fonction de la source de l'infection et des voies de transmission.[108]

1.3 Dépistage des malades porteurs de BMR :

La lutte contre les infections nosocomiales est apparue ces dernières années comme un enjeu important de santé publique. Les mesures visant à empêcher la diffusion manuportée des BMR associent un dépistage des porteurs plus ou moins systématique et des précautions d'isolement.[109]

Le dépistage doit tenir compte de cette situation épidémiologique avec des stratégies variables, qu'il s'agisse de cas sporadiques ou endémiques. Il est par ailleurs nécessaire de tenir compte du caractère commensal ou saprophyte et du mécanisme de résistance de l'espèce bactérienne. Les actions de prévention associées au dépistage peuvent être à visée individuelle comme la décolonisation, ou à visée collective comme les mesures de prévention de la transmission croisée plus ou moins strictes selon la bactérie ciblée.[110]

1.4 Rationalisation de l'usage des ATB :

L'usage excessif ou inapproprié des antibiotiques en médecine humaine est le déterminant majeur de la multirésistance observée chez les bactéries responsables des infections nosocomiales. Les pays du nord de l'Europe (Scandinavie, Pays-Bas) qui sont les plus faibles consommateurs d'antibiotiques connaissent ainsi des niveaux de résistance très inférieurs à ceux des pays du sud de l'Europe, les plus gros consommateurs d'antibiotiques. La pression de sélection exercée par les antibiotiques favorise à la fois l'émergence des BMR et leur diffusion, même dans des modèles comme le SARM où la transmission croisée est à la base de leur dissémination.[111]

1.5 Formation du personnel soignant :

Une politique de lutte contre les BMR établie dans un établissement de santé ne peut réussir sans implication de tous les intervenants dans l'acte de santé. En néonatalogie, la mauvaise compliance au lavage des mains résulte rarement d'une insuffisance d'équipement, mais le plus souvent d'une insuffisance de formation. L'impact d'une politique de formation est limité dans le temps, impliquant son renouvellement régulier.

Des protocoles concernant l'entretien des locaux, du matériel mais aussi la réalisation d'acte technique et de la prescription des antibiotiques doivent être d'abord révisés, avec l'aide de référents médicaux et paramédicaux, en respectant les bonnes pratiques définies par les experts. L'infirmier hygiéniste est un acteur indispensable.

1.6 Surveillance épidémiologique des infections à BMR :

La surveillance épidémiologique représente un pôle primordial de la prévention, elle permet de dresser une cartographie de l'écologie bactérienne en temps réel et de modifier le comportement de la prescription d'antibiotiques. Elle permet d'identifier l'épidémie, de mettre en place un système d'éducation, d'évaluer les mesures de contrôle et d'améliorer les soins et la gestion rationnelle des ATB, car l'émergence de souches multirésistantes représente une menace réellement grave qui remet en cause la validité de l'arsenal thérapeutique disponible. Le comité de lutte contre l'infection nosocomiale (CLIN) doit rester en contact permanent pour répondre en temps réel aux demandes et permettre un ajustement mutuel des mesures adaptées grâce à une meilleure connaissance de l'épidémiologie et de la transmission des germes.[33]

2. Antibio prophylaxie :

Plusieurs travaux récents ont montré l'intérêt de la Vancomycine en perfusion continue dans les cathéters, à la dose de 25 mg par ml de fluide perfusé, avec une réduction de l'incidence des bactériémies. Cependant, le risque de cette prophylaxie sur l'écosystème bactérien n'est pas connu. Une émergence de souches résistantes à la Vancomycine est un risque potentiellement dramatique. Ce risque doit conduire à une extrême prudence dans l'utilisation de la Vancomycine en prophylaxie. En ce qui concerne l'utilisation de Vancomycine en per os dans la prévention des entérocolites du prématuré, ou en instillations pharyngées, les mêmes réserves sont à apporter.

2.1. L'utilisation de transfusions d'immunoglobulines :[112]

Le transport des immunoglobulines de la mère au fœtus se produit principalement après 32 semaines de gestation. Les nourrissons ne commencent à produire des immunoglobulines que plusieurs mois après l'accouchement. Théoriquement, les effets néfastes de l'infection pourraient être réduits par l'administration préventive des immunoglobulines intraveineuses.

Par ailleurs, Une méta-analyse récente confirme l'absence d'efficacité en termes de prévention de la perfusion intraveineuse d'immunoglobulines polyvalentes prescrites en prophylaxie.

2.2. La lactoferrine :

La lactoferrine est une glycoprotéine de liaison au fer, présente dans le lait maternel mature à une concentration de 1 à 3 g / L, et dans le colostrum à 7 g / L. Elle limite la quantité de fer disponible pour les bactéries pathogènes, favorise la croissance des bactéries commensales et participe avec le lysozyme, dans la destruction des bactéries à Gram négatif.[113]

Le retard dans la mise en place d'une nutrition entérale exacerbe les faibles taux de lactoferrine chez les prématurés. La lactoferrine bovine, qui est homologue à 70 % de la lactoferrine humaine, a une forte activité antimicrobienne, et est disponible dans le commerce en tant que complément alimentaire. Elle s'est révélée prometteuse pour réduire l'incidence de la septicémie tardive chez les nourrissons de très faible poids de naissance, en particulier chez les nourrissons pesant <1000 g à la naissance. Il existe des essais en cours qui peuvent fournir des preuves supplémentaires de l'efficacité de cette intervention, avant que cela ne devienne une pratique courante.[114]

3. Stratégie de prescription des antibiotiques :

Les prescriptions d'antibiotiques inadaptées ou inutiles seraient responsables de l'émergence de bactéries multirésistantes. Ce problème grave pourrait être mieux contrôlé grâce à l'optimisation des prescriptions prophylactiques et thérapeutiques des agents antimicrobiens. Tout choix devrait tenir compte de l'effet thérapeutique, de la conséquence économique, et de l'effet sur l'écosystème de chaque antibiotique. Les nouvelles stratégies d'antibiothérapie associent les réflexions d'expérience multidisciplinaire à la fois de pharmaciens, de bactériologistes, d'infectiologues et de réanimateurs. Utiliser une aide décisionnelle, limiter une classe d'antibiotique, limiter la durée du traitement, établir une rotation des antibiotiques peuvent aussi effectivement apporter une garantie d'un meilleur choix d'antibiotiques.[115]

Les résistances aux antibiotiques se développent rapidement. Dans de nombreuses situations, il n'y a pratiquement plus d'antibiotiques efficaces à disposition, et le traitement des infections à germes multirésistants est l'un des défis importants de la décennie. Les services de réanimation sont particulièrement concernés, car ils réunissent de nombreuses caractéristiques propices au développement des résistances aux antibiotiques. Ils constituent le secteur hospitalier dans lequel le taux d'utilisation des antibiotiques est le plus important.[116]



CONCLUSION



En conclusion, l'émergence de germes multirésistants en milieu néonatal constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. Ce problème revêt une importance capitale, justifiant des recherches approfondies pour adopter des mesures de surveillance et de prévention appropriées.

Ce phénomène fait courir un risque d'impasse thérapeutique de plus en plus fréquent. Une meilleure connaissance de l'écologie bactérienne locale permet d'instaurer des conduites basées sur des données objectives.

La problématique actuelle de la multirésistance dans notre contexte touche essentiellement les entérobactéries résistantes de plus en plus aux carbapénèmes.

D'où vient l'intérêt de l'épigénétique, qui semble s'intégrer parfaitement dans la direction intégrative et multidimensionnelle que prennent les travaux microbiologiques actuels. C'est elle qui, par sa perfection, constitue l'exception. Cependant, nous devons prendre garde à ne pas tomber dans le « tout-épigénétique ». L'avancement des connaissances dans ce domaine confère une nouvelle maîtrise de notre biologie pour contrebalancer les effets de l'environnement.

Sur la base des résultats de notre étude, et à la lumière de l'analyse bibliographique, il nous paraît indispensable de mettre en place une stratégie de lutte contre les infections nosocomiales et la multirésistance bactérienne aux antibiotiques en milieu néonatal. La rationalisation de l'usage des antibiotiques, la mise en place d'un système de surveillance des BMR et d'une politique de prévention bien ciblée, sont des mesures dont la mise en œuvre urgente est fortement recommandée, afin de limiter l'émergence de nouvelles souches de BMR dans notre établissement.



ANNEXES



Accouchement en situation a risque d'infection materno-fœtale

Dossier médicale du nouveau-né

Service :	NE :	NO :
Nom :	Prénom :	Sexe :
Date de naissance :	/ /19	Heure :

• Parité (nombre d'accouchement, y compris celui-ci) :

• Gestité :

• Suivi de la grossesse :

Oui Non
Si oui : hôpital Centre de santé
Médecin libéral Sage-femme

• Pathologie(e) obstétricale(e) :

Oui Non
Si oui : Laquelle/lesquelles :

Traitement :

• Antibiothérapie au cours du 3^{ème} trimestre :

Oui Non

Si oui : l'antibiotique :

L'étiologie :

La durée :

• Antibiothérapie en per-partum chez la mère :

Oui Non

Si oui : Lequel :

L'étiologie :

• Mode d'accouchement : voie basse voie haute

• Age gestationnel : <28 SA 28SA_32+6J
33SA_36+6J >37SA
41SA+6J

• Poids de naissance : < 1000g 1000g_1500g
1500g_2000g 2000g_2500g
>2500g >4000g

• Apgar : 1 minute : 5 minutes :

• Réanimation : Oui Non

La durée :

• Autres pathologie (s) néonatale (s) :

Oui Non

Si oui : Laquelle/lesquelles :

- Situation à risque infectieux :

Situation	Oui	Non
Tableau évocateur de chorioamniotite		
Fièvre maternelle >38°C perpartum ou postpartum (24hsuivant la naissance)		
Prématurité spontanée < 35SA		
Durée d'ouverture prolongée de la poche des eaux >12h, mais <18h		
Durée d'ouverture de la poche des eaux >18h		
Rupture prématuré des membranes >18h		
Rupture prématuré des membranes >12h, mais <18 h		
Antécédents d'IMF à streptocoque groupe B		
Portage vaginal de SGB		
Infection urinaire documenté dans le mois précédent l'accouchement		
Jumeau infecté		
Anomalie du rythme cardiaque fœtal (tachycardie fœtale ou anoxie périnatale non expliquée)		
Liquide amniotique teinté ou méconiale		
Apgar <7 à la 1 ou 5 minutes sans cause apparente		

Les signes cliniques : Asymptomatiques Symptomatiques

S généraux	Hypothermie <36°C	<input type="radio"/>
	Refus de téter	<input type="radio"/>
	Mauvaise prise des biberons ou du sein	<input type="radio"/>
	Fièvre >37,8°C	<input type="radio"/>
S respiratoires	Geignement	<input type="radio"/>
	Tachypnée	<input type="radio"/>
	Bradypnée	<input type="radio"/>
	Pauses respiratoires	<input type="radio"/>
	Détresse respiratoire majeure	<input type="radio"/>
S neurologiques	Trouble du tonus	<input type="radio"/>
	Trouble de la conscience	<input type="radio"/>
	Convulsions	<input type="radio"/>
	Anomalie des reflexes archaïques	<input type="radio"/>
	Fontanelle tendue	<input type="radio"/>
S cutanés	teint grisâtre	<input type="radio"/>
	cyanose	<input type="radio"/>
	purpura	<input type="radio"/>
	ictère	<input type="radio"/>
	sclérème	<input type="radio"/>
	éruption	<input type="radio"/>
S hémodynamiques	Tachycardie	<input type="radio"/>
	Bradycardie	<input type="radio"/>
	TRC > 3secondes	<input type="radio"/>
	Hypotension artérielle	<input type="radio"/>
S digestifs	Distension abdominale	<input type="radio"/>
	Vomissements	<input type="radio"/>
	Diarrhée	<input type="radio"/>
	Hépatomégalie	<input type="radio"/>
	Splénomégalie	<input type="radio"/>

Examens biologiques chez le nouveau-né

NFS-plaquettes	Hémoglobine : GB : GR :
	Plaquettes :
CRP	H24= H48= J5= J7=
Ponction lombaire	Aspect : GB : GR :
	Protéïnorachie : Glycorachie :
	Examen direct : Culture :
	Antibiogramme :
Hémoculture	Faite : Oui Non
	Positive : (Date) Négative :(Date)
	Germe : Antibiotogramme : Sensible à l'amoxicilline <input type="radio"/>
	Sensible au C3G <input type="radio"/>
	Sensible au Gentamicyne <input type="radio"/>
	Autre :

Antibiothérapie du nouveau-né

antibiotique	H1	H12	J1	J2
fait				
Non fait				

Antibiothérapie indiquée :

ATB	Dose (mg/kg)	Nombre d'injection	durée
C3G			
Ampicilline			
Gentamycine			
Autre			

Conclusion

- Diagnostic : IMF probable
IMF certaine
Pas d'infection
Risque infectieux
- Le site infectieux : Hémoculture LCR Hémoculture + LCR
- Evolution : guérison : Oui Non
Complications : Sepsis grave
Choc septique
Abscess cérébrale
Ventriculite
- Autre :
- Décès :(date)
- Date de la dernière visite :

Commentaire :



RÉSUMÉS



Résumé

L'épiénétique constitue aujourd'hui un domaine très actif de recherches. Il s'agit d'un mécanisme par lequel les facteurs environnementaux peuvent influencer l'expression des gènes. En effet, l'épigénétique a été définie comme une nouvelle science visant à étudier les mécanismes par lesquels le génotype engendre le phénotype, sans qu'il y ait des modifications dans la séquence d'ADN. Malgré des recherches approfondies, les mécanismes biochimiques et génétiques seuls ne parviennent pas à expliquer clairement l'émergence dans le milieu hospitalier de germes de plus en plus résistants aux ATB. Ce qui justifie le rôle crucial de l'épigénétique, qui vient toujours combler les insuffisances de la génétique.

Dans ce cadre, nous avons mené une étude prospective, portant sur les dossiers de 523 patients hospitalisés au service de réanimation néonatale du CHU Mohamed VI de Marrakech, sur une période de 6 mois, allant du 01 Juillet 2019, au 31 Décembre 2019. Les principaux résultats obtenus étaient comme suit :

Un taux de portage élevé de BMR touchant 45,5 % des patients hospitalisés durant la période d'étude. Les infections tardives en constituent une part importante.

L'analyse des facteurs de risque avait démontré le rôle majeur des procédures invasives, notamment la ventilation mécanique et le KTVO, ainsi que la durée élevée d'hospitalisation.

Le profil bactériologique était prédominé par les entérobactéries, particulièrement *K. pneumoniae* et *E. cloacae*.

Un taux de mortalité élevé a été enregistré chez 60 % de ces patients, lié essentiellement à l'émergence croissante de germes multirésistants au sein de notre établissement, et pouvant être expliqué par un recours important à l'antibiothérapie notamment de 3^{ème} intention.

Sur l'ensemble de BMR envoyées à l'hôpital Kremlin Bicêtre, 55 souches ont été analysées par MLST ; dont 36 souches de *K. pneumoniae* et 19 souches d'*E. cloacae*.

Les souches d'entérobactéries analysées dans notre étude, étaient majoritairement productrices de carbapénèmases, de type NDM et OXA-48, et de BLSE type CTX-15M.

Le séquençage du génome de ces bactéries a permis d'identifier diverses séquences types à savoir :

- NDM → ST 1805, ST 478, ST 66, ST 110.
- OXA-48 → ST 327, ST344, ST 307.
- NDM + OXA-48 → ST 1158, ST 307.
- BLSE CTX-M15 → ST 25, ST 307, ST 110.

Sur l'ensemble des clones bactériens identifiés, un taux de résistance élevé aux antibiotiques notamment aux carbapénèmes a été noté chez les clones suivants : ST 1805, ST 1158 et ST 307. Le clone ST 1805 a été exclusivement retrouvé dans notre série.

Il apparaît à la lumière de ces résultats, qu'une stratégie de prévention basée sur l'application stricte des mesures d'hygiène et d'asepsie, sur la bonne gestion de la prescription des antibiotiques ainsi que sur le respect des procédures des soins s'avère urgente et fortement recommandée afin de limiter l'émergence de nouvelles souches de BMR dans notre établissement.

Summary

Epigenetics is a very active field of biological research today. It is a mechanism by which environmental factors can influence gene expression. Indeed, epigenetics has been defined as a new science aimed at studying the mechanisms by which the genotype generates the phenotype, without altering DNA sequence. Despite extensive research, biochemical and genetic mechanisms alone fail to clearly explain the emergence in the hospital environment of germs increasingly resistant to antibiotics. This justifies the crucial role of epigenetics, which always fills in the shortcomings of genetics.

In this context, we carried out a prospective study, covering the files of 523 patients hospitalized in the neonatal intensive care unit of Mohamed VI university hospital of Marrakech, over a period of 6 months, going from 1st July 2019, to 31 December 2019. The main results obtained were as follows :

A high MDR bacteria rate affecting 45,5 % of hospitalized patients during the study period. Of which ; late infections constitutes an important part.

The analysis of the risk factors demonstrated the major role of invasive procedures, including mechanical ventilation and umbilical venous catheter, as well as the high length of hospital stay.

The bacteriological profile of late infections in our context was predominated by enterobacteriaceae ; especially *K. pneumoniae* and *E. cloacae*.

A high mortality rate has been estimated at 60 % of these patients, mainly linked to the emergence of multidrug-resistant germs in our department, and which can be explained by an important use of antibiotics.

Of all MDR bacteria sent to Kremlin Bicêtre Hospital, 55 strains were analyzed by MLST; including 36 strains of *K. pneumonia* and 19 strains of *E. cloacae*.

Most enterobacteriaceae strains analyzed were carbapenemases producers : NDM, OXA-48 and ESBL type CTX-15M.

In this study, different sequence types of the analyzed bacteria strains have been identified by MLST :

- NDM → ST 1805, ST 478, ST 66, ST 110.
- OXA-48 → ST 327, ST344, ST 307.
- NDM + OXA-48 → ST 1158, ST 307.
- BLSE CTX-M15 → ST 25, ST 307, ST 110.

Out of all the bacterial clones identified, a high rate of resistance to antibiotics ; especially to carbapenems, was noted in the following sequences types : ST 1805, ST 1158 and ST 307. The ST 1805 was exclusively found in our serie.

In the light of these results, it appears that a prevention strategy based on the strict application of hygiene and asepsis measures, on the good management of the prescription of antibiotics as well as on the respect of care procedures ; is urgent and highly recommended in order to limit the emergence of new strains of multi-drug resistant bacteria in our departement.

ملخص

يشكل علم التخلق اليوم مجال بحث نشيط للغاية، فمن خلاله يمكن للعوامل البيئية أن تؤثر على التعبير الجيني. تم تعريف علم التخلق على أنه علم جديد يهدف إلى دراسة الآليات التي يولد بها النمط الجيني النمط الظاهري، دون أن تحدث أية تغييرات على مستوى تسلسل الحمض النووي. على الرغم من البحوث المكثفة، لم تتمكن الآليات البيوكيميائية والوراثية لوحدها من توضيح ظهور جراثيم مقاومة بشكل كبير في مراكز الاستشفاء. هذا ما يبرر الدور الحاسم لعلم التخلق، والذي يتجلى في إجابته على قصور وثغرات علم الوراثة.

في هذا الإطار، قمنا بإجراء دراسة استطلاعية، شملت ملفات تخص 523 مريضاً راقداً في وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، طيلة 6 أشهر، بدءاً من 1 يوليو 2019 إلى 31 دجنبر من نفس السنة. النتائج الرئيسية التي تم الحصول عليها كانت كالآتي :

سجل معدل مرتفع يصل إلى 45.5 % من العدوى الناتجة عن البكتيريا المتعددة المقاومة في مصلحتنا خلال فترة الدراسة، حيث شكلت العدوى المستشفوية نسبة عالية منها. أظهر تحليل عوامل الخطوة للعدوى المستشفوية الناتجة عن البكتيريا المتعددة المقاومة الدور الرئيسي لأجهزة التنفس الصناعي والقسطرة الوريدية السرية، بالإضافة إلى طول مدة الرقود بالمصلحة. تسود البكتيريا المعوية على مجموع البكتيريا المتعددة المقاومة التي تم عزلها، خاصة بكتيريا التهاب الرئوي و البكتيريا الامعائية المذرقية.

تم تسجيل معدل وفيات مرتفع وصل إلى 60 % من بين هؤلاء المرضى، ويرجع بشكل أساسي للظهور المتزايد للجراثيم المقاومة للأدوية في مصلحتنا، ويمكن تفسير ذلك من خلال الاستخدام الكبير للمضادات الحيوية. من بين جميع السلالات المرسله لمستشفى Kremlin Bicêtre، تم تحليل 55 سلالة بواسطة MLST، من بينها 36 سلالة من بكتيريا التهاب الرئوي و 19 سلالة من البكتيريا الامعائية المذرقية.

كانت سلالات البكتيريا المعوية التي تم تحليلها في دراستنا تنتج بشكل كبير لأنزيمات الكربينماز من نوع

ESBL CTX-15M و NDM, OXA-48.

أتاح تحليل تسلسل الحمض النووي لهذه البكتيريا تحديد عدد مهم من التسلسلات النموذجية المختلفة:

- NDM → ST 1805, ST 478, ST 66, ST 110.
- OXA-48 → ST 327, ST344, ST 307.
- NDM + OXA-48 → ST 1158, ST 307.
- BLSE CTX-M15 → ST 25, ST 307, ST 110.

لوحظ معدل مرتفع من المقاومة للمضادات الحيوية، ولا سيما تجاه الكربينمات، من طرف التسلسلات

النموذجية الآتية : ST 1805، ST 1158 و ST 307.

تم العثور حصرياً في سلسلتنا على التسلسل النموذجي الآتي : ST 1805 .

على ضوء هذه النتائج، يتبين لنا أن إستراتيجية الوقاية القائمة على التطبيق الصارم لتدابير النظافة والتعقيم، والإدارة العقلانية لوصف المضادات الحيوية وكذلك على احترام إجراءات الرعاية لا محيد عنها، من أجل الحد من ظهور سلالات جديدة من البكتيريا المتعددة المقاومة في مصلحتنا.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Kooli I, Kadri Y, Ben Abdallah H, Mhalla S, Haddad O, Noomen S et al.**
Épidémiologie des bactéries multi-résistantes dans une unité néonatale tunisienne. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2014;27(5):236-242.
2. **Ben Jaballah N, Bouziri A, Kchaou W, Hamdi A, Mnif K, Belhadj S et al.**
Épidémiologie des infections bactériennes nosocomiales dans une unité de réanimation néonatale et pédiatrique tunisienne. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2006;36(7):379-385.
3. **Merzougui L, Ben Helel K, Hanachi H, Metjaouel H, Brini H, Barkalah M et al.**
Facteurs de risque de l'infection nosocomiale Bactérienne au niveau d'un centre de néonatalogie du Centre Tunisien. « Étude cas-témoin » : à propos de 184 cas. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2018;31(1):18-26
4. **Ahoyo A.-T, Baba-Moussa L, Makoutode M, Gbohoun A, Bossou R, Dramane K et al.**
Incidence de Staphylococcus aureus résistant à la méticilline dans le service de néonatalogie du centre hospitalier départemental du Zou et des Collines au Bénin. *Archives de Pédiatrie*. 2006;13(11):1391-1396.
5. **Doublet B, Bousquet-Mélou A et Madec J.Y.**
Le concept ' ' One Health ' ' en antibiorésistance et les flux de gènes. *Innovations agronomiques*. 2012;24(13):79-90.
6. **Ghosh D, Veeraraghavan B, Elangovan R et Vivekanandan P.**
Antibiotic Resistance and Epigenetics: More to It than Meets the Eye. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(2):e02225-19.
7. **Dupont C et Armant D.R.**
Epigenetics: Definition, Mechanisms and Clinical Perspective. *Semin Reprod Med*. 2009;27(5):351-357.
8. **Launay E, Gras-Le Guen C, Caillon J, Flamant C, Navas D et Ovetchkine P.**
Antibio-gouvernance en néonatalogie. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24:S9-S13.
9. **Gachot B et Coriat P.**
Le risque médico-judiciaire des infections nosocomiales. *Médecine & Droit*. 2019;2019(159):137-141.
10. **Lachassinne E, Letamendia-Richard E, et Gaudelus J.** Épidémiologie des infections nosocomiales en néonatalogie. *Archives de Pédiatrie*. 2004;11(3):229-233.

11. **Aissaoui A, Salem N.H et Chadly A.**
Évolution de la jurisprudence tunisienne en matière d'indemnisation des infections nosocomiales. *La Revue de Médecine Légale*. 2010;1(3-4):109-113.
12. **Richards M.J, Edwards J.R, Culver D.H et Gaynes R.P.**
Nosocomial Infections in Pediatric Intensive Care Units in the United States. *Pediatrics*. 1999;103(4):e39-e39.
13. **Gaynes R.P, Martone W.J, Culver D.H, Emori T.G, Horan T.C, Banerjee S.N et al.**
Comparison of rates of nosocomial infections in neonatal intensive care units in the United States. *The American Journal of Medicine*. 1991;91(3):S192-S196.
14. **Jarvis W.R, Edwards J.R, Culver D.H, Hughes J.M, Horan T.C, Emori T.G et al.**
Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. *The American Journal of Medicine*. 1991;91(3):S185-S191.
15. **Sarlangue J, Hubert P, Dageville C, Boithias C et Gottot S.**
Infections nosocomiales en pédiatrie. Données épidémiologiques, intérêt des réseaux. *Archives de Pédiatrie*. 1998;5:191s-194s.
16. **Hmamouchi B, Chakkouri K, Nejmi S.E et Chlilek A.**
Épidémiologie de l'infection nosocomiale en réanimation pédiatrique. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2005;24(6):699-700.
17. **Maoulainine F.-M.-R, Elidrissi N.-S, Chkil G, Abba F, Soraa N, Chabaa L et al.**
Épidémiologie de l'infection nosocomiale bactérienne dans un service de réanimation néonatale marocain. *Archives de Pédiatrie*. 2014;21(9):938-943.
18. **Doit C, Biran V et Aujard Y.**
Infections nosocomiales en néonatalogie. *Infections néonatales*. 2015;91-106.
19. **Slekovec C, Faivre B, Humbert P, Bertrand X, Hocquet D, Pazart L et al.**
Les soins des plaies chroniques entraînent une contamination bactérienne de l'environnement. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2012;139(12):798-802.
20. **Sergent A.-P, Slekovec C, Pauchot J, Jeunet L, Bertrand X, Hocquet D et al.**
Contamination bactérienne de l'environnement hospitalier lors du changement de pansements des plaies chroniques. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*. 2005; 98(4):393-398.

21. **Brunbuisson C.**
Risques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation : texte d'orientation SRLF/SFAR. *Réanimation*. 2005;14(6):463-471.
22. **Rojas M.A, Efird M.M, Lozano J.M, Bose C.L, Rojas M.X, Rondon M.A et al.**
Risk Factors for Nosocomial Infections in Selected Neonatal Intensive Care Units in Colombia, South America. *J Perinatol*. 2005;25(8):537-541.
23. **Nagata E, Brito A.S.J et Matsuo T.**
Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: Incidence and risk factors. *American Journal of Infection Control*. 2002;30(1):26-31.
24. **Chemsî M, Chahid I, Lehlîmi M, Aalloua O, Zerouali K, Habzi A et al.**
Incidence des infections bactériennes nosocomiales. Hôpital d'enfants Abderrahim Harouchi, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2013;26(1):11-18.
25. **Campeotto F, Garnier F, Kalach N, Soulaînes P, Dupont C et Raymond J.**
Acquisition nosocomiale de bactéries multirésistantes dans un service de néonatalogie : étude prospective et analyse des facteurs de risque. *Archives de Pédiatrie*. 2004;11(11):1314-1318.
26. **Lemarié C, Savagner C, Leboucher B, Le Bouedec S, Six P et Branger B.**
Bactériémies nosocomiales sur cathéters veineux centraux en néonatalogie. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2006;36(4):213-218.
27. **Van der Zwet W.C, Kaiser A.M, Van Elburg R.M, Berkhof J, Fetter W.P.F, Parleviet G.A et al.**
Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. *Journal of Hospital Infection*. 2005;61(4):300-311.
28. **Sibille G, Roze J.-Ch, Richet H et Mouzard A.**
Bronchopneumopathies nosocomiales chez le prématuré. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1995;25:1340-1344.
29. **Mohammed D et El Seifi O.S.**
Bacterial nosocomial infections in neonatal intensive care unit, Zagazig University Hospital, Egypt. *Egyptian Pediatric Association Gazette*. 2014;62(3-4):72-79.

30. **Warren J.W.**
Catheter-associated urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 200;17(4):299-303.
31. **Gill A.W.**
Analysis of neonatal nosocomial infection rates across the Australian and New Zealand Neonatal Network. *J Hosp Infect*. 2009;72(2):155-162.
32. **Dachy A et Battisti O.**
COMMENT J'EXPLORE ... les infections nosocomiales en néonatalogie. *Rev Med Liège*. 2014;69:6.
33. **Habzi A et Benomar S.**
Les infections nosocomiales néonatales. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2001;14(7):419-424.
34. **Kung Y.-H, Hsieh Y.-F, Weng Y.-H, Lien R.-I, Luo J, Wang Y et al.** Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2016;49(3):430-435.
35. **Chabni N, Regagba D, Meguenni K, Ghomari S.M et Smahi M.C.**
Facteurs de risque de l'infection nosocomiale au niveau du service de néonatalogie polyvalente de l'établissement hospitalier spécialisé mère-enfant de Tlemcen à l'Ouest algérien, « étude cas-témoins ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2015;28(2):71-79.
36. **Ben Hamouda H, Ben Haj Khalifa A, Hamza M.A, Ayadi A, Soua H, Khedher M et al.**
Aspects cliniques et évolutifs des méningites bactériennes néonatales. *Archives de Pédiatrie*. 2013;20(9):938-944.
37. **Brun-Buisson C.**
Le dépistage des porteurs de bactéries multirésistantes : chez quels patients ? *Réanimation*. 2015;24(S2):304-314.
38. **Garnier M.**
Bactéries multirésistantes : impact sur le pronostic en réanimation. *Anesthésie & Réanimation*. 2020;6(2):219-225.
39. **Cattoen C.**
Persistence du portage de bactéries multirésistantes après la réanimation. *Réanimation*. 2015;24(3): 249-255.

40. **Muylaert A et Mainil J.G.**
Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur conajiosité ». *Annales de médecine vétérinaire*. 2012; 156:109– 123.
41. **Ploy M.–C, Gassama A, Chainier D et Denis F.**
Les intégrons en tant que support génétique de résistance aux antibiotiques. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2005;20(6):343-352.
42. **Robin F, Gibold L et Bonnet R.**
Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne? *Revue Francophone des Laboratoires*.2012;2012(445):47-58.
43. **Babic M, Hujer A et Bonomo R.**
What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. *Drug Resistance Updates*. 2006; 9(3):142-156
44. **Decré D.**
Acinetobacter baumannii et résistance aux antibiotiques: Un modèle d'adaptation. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012;2012(441):43-52.
45. **Lavigne J.–P, Sotto A, Merle C, Jourdan J, Soussy C.–J et Sirot D.** Résistance enzymatique d'Escherichia coli aux bêtalactamines et prévalence en clinique. *Pathologie Biologie*. 2002;50(6):388-393.
46. **Courvalin P.**
LA RÉSISTANCE DES BACTÉRIES AUX ANTIBIOTIQUES : COMBINAISONS DE MÉCANISMES BICHIMIQUES ET GÉNÉTIQUES. *Bul. de l'Ac. Vét. de France*. 2008;(1):7.
47. **Guillot Jf.**
Bases moléculaires et épidémiologiques de l'antibiorésistance bactérienne. *Ann Rech Vét*. 1990;12.
48. **Andremont A.**
L'impact des antibiotiques sur les flores commensales conditionne l'avenir de la résistance. *Med Sci (Paris)*. 2002;18(3):364–365.
49. **Messaoud B, Sana B, Sonia B, Meriem M, Asma L et Chahinez K.**
Les données de la bactériologie en matière des BHRe au CHU de Batna. *BJMS*. 2020;7(2):134-136.

50. **Muller A, Thouverez M, Talon D et Bertrand X.**
Contribution de la pression de sélection antibiotique dans l'acquisition de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) dans un centre hospitalier universitaire. *Pathologie Biologie*. 2003;51(8-9):454-459.
51. **Akoua-Koffi C, Guessennd N, Gbonon V, Faye-Ketté H et Dosso M.**
La méticillino-résistance de *Staphylococcus aureus* isolés à Abidjan (1998-2001) : un nouveau problème en milieu hospitalier. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2004;34(3):132-136.
52. **Leotard S et Negrin N.**
Épidémiologie des entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (E-BLSE) au centre hospitalier de Grasse (2005-2008). *Pathologie Biologie*. 2010;58(1):35-38.
53. **Philippon A.**
Les bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu (BLSE). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2013;28(5-6):287-296.
54. **Vodovar D, Marcadé G, Raskine L, Malissin I et Mégarbane B.**
Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention. *La Revue de Médecine Interne*. 2013;34(11):687-693.
55. **Zegmout A, El Ouazzani H, Souhi H, Rhorfi A et Abid A.**
Profil de résistance des pneumopathies à l'*Acinetobacter Baumannii*. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2017;34:A104.
56. **Mansour W, Bouallegue O, Dahmen S et Boujaafar N.**
Caractérisation des mécanismes enzymatiques de résistance aux β -lactamines chez des souches de *Acinetobacter baumannii* isolées à l'hôpital universitaire Sahloul, Sousse en Tunisie (2005). *Pathologie Biologie*. 2008;56(3):116-120.
57. **Dijkshoorn L, Van Aken E, Shunburne L, Van Der Reijden T.J.K, Bernads A.T, Nemec A et al.**
Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and other *Acinetobacter* spp. in faecal samples from non-hospitalised individuals. *Clinical Microbiology and Infection*. 2005;11(4):329-332.

58. **Lee K, Yong D, Jeong S.H et Chong Y.**
Multidrug-Resistant *Acinetobacter* spp : Increasingly Problematic Nosocomial Pathogens. *Yonsei Med J.* 2011;52(6):879.
59. **Minchella A, Molinari L, Alonso S, Bouziges N, Sotto A et Lavigne J.-P.**
Évolution de la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* dans un centre hospitalier universitaire entre 2002 et 2006. *Pathologie Biologie.* 2010;58(1):1-6.
60. **Boutiba-Ben Boubaker I, Boukadida J, Triki O, Hannachi N et Ben Redjeb S.**
Épidémie d'infections urinaires nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant aux antibiotiques. *Pathologie Biologie.* 2003;51(3):147-150.
61. **Mérens A, Delacour H, Plésiat P, Cavallo J.-D et Jeannot K.** *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2001;2011(435):49-62.
62. **Marcadé G.**
Tests de diagnostic rapide en bactériologie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 2013;28(4):167-173.
63. **Poirel L, Dortet L et Nordmann P.**
Diagnostic des carbapénémases: détection et caractérisation. *La lettre de l'infectiologie.* 2013;(4):6.
64. **Tazi A, Doloy A, Réglie-Poupet H, Hemet M.-E, Raymond J et Poyart C.**
Évaluation du nouveau milieu chromogène StrepB Select™ pour le dépistage anténatal des streptocoques du groupe B chez la femme enceinte. *Pathologie Biologie.* 2009;57(3):225-228.
65. **Dortet D.L, Cuzon G et Nordmann P.**
Note technique□: Détection des souches d'entérobactéries productrices d'une carbapénémase.Disponible sur le site :
(http://www.cpias.fr/nosobase/recommandations/2014_DetectionEPC_CNR.pdf (consulté le 06 juillet 2021). 2014;13
66. **Martiny D et Vandenberg O.**
Exploitation de la spectrométrie de masse en microbiologie une révolution. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 2012;27(4):177-184.
67. **Findlay J, Hopkins K.L, Meunier D et Woodford N.**
Evaluation of three commercial assays for rapid detection of genes encoding clinically relevant carbapenemases in cultured bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2015;70(5):1338-1342.

68. **Kempf M.**
Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des infections à *Acinetobacter baumannii*. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012;2012(441):67-71.
69. **Diancourt L, Passet V, Nemec A, Dijkshoorn L et Brisse S.**
The Population Structure of *Acinetobacter baumannii*: Expanding Multiresistant Clones from an Ancestral Susceptible Genetic Pool. *PLOS ONE*. 2010;5(4):e10034.
70. **Van Dessel H, Dijkshoorn L, Van Der Reijden T, Bakker N, Paauw A, Van Der Broek P et al.**
Identification of a new geographically widespread multiresistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals. *Research in Microbiology*. 2004;155(2):105-112.
71. **Higgins P.G, Hujer A.M, Hujer K.M, Bonomo R.A et Seifert H.**
Interlaboratory reproducibility of DiversiLab rep-PCR typing and clustering of *Acinetobacter baumannii* isolates. *Journal of Medical Microbiology*. 2012;61(1):137-141.
72. **Andremont A.**
Pression de sélection antibiotique, flores commensales et évolution de la résistance. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2002;15(3):160-165.
73. **Divanon F, Hazera P, El Baroudi N.E, Rennes C, Tanquerel J.J et Beck P.**
Impact économique de la rationalisation de l'antibiothérapie dans un centre hospitalier général. *La Revue de Médecine Interne*. 2001;22(8):737-744.
74. **Bergogne-Bérézin E.**
Comment améliorer la prescription des antibiotiques?. *La Presse Médicale*. 2004;33(13):896-901.
75. **Saïdani M, Boutiba I, Ghazzi R, Kammoun A et Ben Redjeb S.**
Profil bactériologique des bactériémies à germes multirésistants à l'hôpital Charles-Nicolle de Tunis. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2006;36(3):163-166.
76. **Bertrand X, Costa Y et Pina P.**
Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans les bactériémies : données de l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) 1998-2003. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2005;35(6):329-334.
77. **Scheen A.J et Junien C.**
épigénétique, interface entre environnement et génome dans les maladies complexes. *Rev Med Liège*. 2012;67(5-6): 250-257.

78. **Képès F.**
L'épigénétique comme aspect de la postgénomique. *Med Sci (Paris)*. 2005;21(4):371–376.
79. **Gonon F et Moisan M.–P.**
L'épigénétique, la nouvelle biologie de l'histoire individuelle *Revue française des affaires sociales*. 2013;(1):21-31.
80. **Strunk T, Jamieson S.E et Burgner D.**
Genetic and epigenetic susceptibility to early life infection. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2013;26 (3):241-247.
81. **Dubois M, Guaspere C et Louvel S.**
De la génétique à l'épigénétique: une révolution «post-génomique» à l'usage des sociologues. *Revue française de sociologie*. 2018;59(1):71-98.
82. **Morange M.**
Quelle place pour l'épigénétique? *Med Sci (Paris)*. 2005;21(4):367–369.
83. **Deans C et Maggert K.A.**
What Do You Mean, “Epigenetic”? *Genetics*. 2015;199(4):887-896.
84. **Morange M.**
L'épigénétique : un domaine de recherche aux multiples facettes. *Med Sci (Paris)*. 2005;21(4):339–339.
85. **Delpech M, Junien C, Guéant J.–L et Debré P.**
L'épigénétique ou le changement transmissible du phénotype sans modification de la séquence de l'ADN. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2021.
86. **Guibet Lafaye C.**
L'épigénétique : pour de nouvelles politiques de santé? Disponible sur le site : (<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00983182/document> (consulté le 06 juillet 2021)). 2014;(20):4-22.
87. **Guibet Lafaye C.**
Quelle théorie de la justice pour l'épigénétique? *Revue canadienne de philosophie*. 2015;54(3):489-517
88. **Ruppé E et de Lastours V.**
Entérobactéries résistantes aux antibiotiques et microbiote intestinal: la face cachée de l'iceberg. *Réanimation*. 2012;21(3):252-259.

89. **Nordmann P, Dortet L et Poirel L.**
Multirésistance aux antibiotiques: l'émergence des entérobactéries productrices de carbapénèmes. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2013;449:35-37.
90. **Naas T, Cuzon G, Robinson A.L, Andrianirina Z, Imbert P, Ratsima E et al.**
Neonatal infections with multidrug-resistant ESBL-producing *E. cloacae* and *K. pneumoniae* in Neonatal Units of two different Hospitals in Antananarivo, Madagascar. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16(1):275.
91. **Poirel L, Yilmaz M, Istanbulu A, Arslan F, Mert A, Bernabeu S et al.**
Spread of NDM-1-Producing Enterobacteriaceae in a Neonatal Intensive Care Unit in Istanbul, Turkey. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(5):2929-2933.
92. **Gona F, Bongiorno D, Aprile A, Corazza E, Pasqua B, Scuderi M et al.**
Emergence of two novel sequence types (3366 and 3367) NDM-1- and OXA-48-co-producing *K. pneumoniae* in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(9):1687-1691.
93. **Ahmad N, Ali S.M et Khan A.U.**
Molecular characterization of novel sequence type of carbapenem-resistant New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in the neonatal intensive care unit of an Indian hospital. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019;53(4) :525-529.
94. **Aujard Y, Bedu A, Bingen E et Bonacorsi S.**
Infections nosocomiales en pédiatrie. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1995;25:36-43.
95. **Aboussad A, Chafai S, Benomar S, Bennis M, Sqalli M, Belbachir M et al.**
L'infection néonatale au Maroc. Etude prospective à propos de 100 cas. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1996;26(3):322-326.
96. **Montamat S.**
Antibiothérapie en néonatalogie. *La lettre de l'infectiologie*. 1999;4.
97. **Chabni N, Metri A, Moussouni A, Fati A, Azzaoui H et Otmani S.**
Place de l'infection nosocomiale dans la morbi-mortalité néonatale "hôpital mère enfant Tlemcen Algérie. *LSJ*. 2019;20(3):503-523.
98. **Savagner C, Hoppe A, Montcho Y, Leboucher B, Le Bouedec S, Lemarié C et al.**
Intérêt de la procalcitonine pour le diagnostic d'infections nosocomiales bactériennes en néonatalogie : étude rétrospective sur 40 enfants. *Journal de Pédiatrie et de puériculture*. 2008;21(7):292-298.

99. **Becerra M.R, Tantaleán J.A, Suárez V.J, Alvarado M.C, Candela J.L et Urcia F.C.**
Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC Pediatr.* 2019;10(1):66.
100. **Abba F et Aboussad A.**
L'infection Nosocomiale chez le Nouveau-né. Disponible sur le site :
(<http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/art/2012/article26-12.pdf> (consulté le 06 juillet 2021)). 2012;3.
101. **Seffar M et Zouhdi M.**
PRÉVENTION DES INFECTIONS NOSOCOMIALES. *Maroc médical.* 2005;27,2.
102. **Girou E.**
Simplification des mesures d'hygiène dans la prévention des infections nosocomiales. *Réanimation.* 2006;15(3):193-197.
103. **Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Dharan S, Pessoa-Silva C.L, Donaldson L et al.**
Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *The Lancet Infectious Diseases.* 2006;6(10):641-652.
104. **Giorgio Z, Catherine L.B et Christiane P.**
Infections nosocomiales en médecine ambulatoire. Importance et prévention. *Revue Médicale Suisse.* 2010. Disponible sur : (<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-243/infections-nosocomiales-en-medecine-ambulatoire-importance-et-prevention> (consulté le mai 24, 2021)).
105. **Puzniak L.A, Leet T, Mayfield J, Kollef M, et Mundy L.M.**
To Gown or Not to Gown: The Effect on Acquisition of Vancomycin-Resistant Enterococci. *CLIN INFECT DIS.* 2002;35(1): 18-25.
106. **Jernigan J.A, Titus M.G, Groschel D.H.M, Getchell-White S.I et Farr B.M.**
Effectiveness of Contact Isolation during a Hospital Outbreak of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *American Journal of Epidemiology.* 1996;143(5):496-504.
107. **Merrer J et Carbonne A.**
Recommandations nationales pour la prévention de la transmission croisée: quoi de neuf pour la pratique quotidienne en réanimation? *Réanimation.* 2010;19(4):361-365.
108. **Société de réanimation de langue Française.**
Recommandations des experts de la Société de réanimation de langue française, janvier 2002
Prévention de la transmission croisée en réanimation. *Réanimation.* 2002;11(4):250-256.
Puériculture. 2008;21(7):292-298.

109. **Lucet J.C.**
Intérêt du dépistage du staphylocoque doré résistant à la méticilline en réanimation. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2002;21(5):384-391.
110. **Birgand G et Lucet J.C.**
Politique de dépistage des BMR: quand et qui faut-il dépister? *Revue Francophone des Laboratoires*. 2013;13(453):29-39.
111. **Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R et Elseviers M.**
Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet*. 2005;365(9459):579-587.
112. **Ohlsson A et Lacy J.**
Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(1).
113. **Meier P, Patel A et Esquerre-Zwiers A.**
Donor Human Milk Update: Evidence, Mechanisms, and Priorities for Research and Practice. *The Journal of Pediatrics*. 2017;180:15-21.
114. **McGuire W.**
Lactoferrin immunoprophylaxis for very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(1):F2-F4.
115. **Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Cardinaud J et Gbikpibenissan G.**
Impact des nouvelles stratégies d'utilisation des antibiotiques en réanimation Usual practices of antibiotic cycling. *Réanimation*. 2002;11(3):200-208.
116. **Eggimann P, Oddo M, Voirol P, Zanetti G et Chioléro R.**
Stratégies destinées à optimiser l'utilisation des antibiotiques en réanimation. *Rev Med Suisse*. 2005;1: 2928-32.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيّتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

التعفن المستشفوي لحديثي الولادة : ما هي فائدة علم التخلق ؟

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 13 / 07 / 2021

من طرف

السيدة فاطمة الزهراء بويا

المزداة في 17 مارس 1995 بطانطان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

علم التخلق - عدوى مستشفوية - بكتيريا متعددة المقاومة -
مصلحة إنعاش الأطفال الرضع - جينات المقاومة.

اللجنة

الرئيس

السيدة ن. ادريسي سليطين

المشرف

أستاذة في طب الأطفال

السيد ف. م. ر. ماء العينين

أستاذ في طب الأطفال

السيدة ن. صورا

أستاذة في طب الأحياء الدقيقة

السيد ن. راضي

أستاذ في طب الأطفال

الحكام