REPUBLIQUE DU BENIN

****

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

****

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

****

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN MEDECINE

****

Année : 2023 N°2660

EVALUATION DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS L'UNITE DE NEONATOLOGIE DU CENTRE NATIONAL HOSPITALIER UNIVERSITAIRE HUBERT KOUTOUKOU MAGA (CNHU-HKM) DE COTONOU

THESE

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Par

Mahougangan Sabé TOGBE

Né le 04 Mars 1997 à Adjahonmè (Bénin)

Directrice de Thèse

MCA BAGNAN TOSSA Léhila

Co-directrice de Thèse

Dr SEIDOU Hayath

Président du Jury

Pr. AFFOLABI Dissou

Membres du Jury

Pr. LALYA Francis

Pr. YEMOA Achille

MCA BAGNAN TOSSA Léhila

Année académique : 2022-2023

REPUBLIQUE DU BENIN

*****

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI

FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

****

N°1965 /2023/UAC/FSS/VD-Ecoles/VD-UFR Pharma/VD UFR Méd/SGE/OSRH/SA

UNIVERSITE D'ABOMEY-CALAVI FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

DOYEN : Professeur AVAKOUDJO Josué Dejinnin Georges

VICE-DOYEN U.F.R Médecine : Maître de Conférences Agrégé VODOUHE Ulrich Bidossèssi

VICE-DOYEN U.F.R Pharmacie : Maître de Conférences Agrégé GANFON Medessou Yowel Habib

VICE-DOYENNE /ECOLES : Professeur AZON KOUANOU Angèle

Année : 2023-2024 (version octobre 2023)

PROFESSEURS TITULAIRES

1.	Dr ADJIBABI Wassi	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
2.	Dr MEHINTO Delphin Kuassi	Chirurgie Viscérale
3.	Dr LALEYE Anatole O. A	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
4.	Dr AMOUSSOU-GUENOU Marcellin Kuassi	Biophysique, Médecine Nucléaire
5.	Dr FIOGBE Michel Armand	Chirurgie Pédiatrique
6.	Dr HANS-MOEVI Aristote	Orthopédie -Traumatologie
7.	Dr KPADONOU Toussaint Godonou	Médecine Physique et de Réadaptation
8.	Dr ODOULAMI-YEHOUESSI Lisette	Ophtalmologie
9.	Dr ZOUMENOU Eugène	Anesthésie-Réanimation
10.	Dr DENAKPO Justin Lewis	Gynécologie Obstétrique
11.	Dr DOSSOU Francis Moïse	Chirurgie Générale
12.	Dr ADEGBIDI Hugues Daniel Gbadébo	Dermatologie Vénérologie
13.	Dr AFFOLABI Dissou	Bactériologie-Virologie
14.	Dr ALAO Modjere Ola Maroufou Jules	Pédiatrie et Génétique Médicale
15.	Dr ATADOKPEDE Agbomènou Félix	Dermatologie- Vénérologie
16.	Dr AWEDE Bonaventure Lucien Sévérin	Physiologie
17.	Dr FIOSSI KPADONOU Emilie	Pédopsychiatrie
18.	Dr TONATO BAGNAN Josiane Angéline A	Gynécologie-Obstétrique
19.	Dr ADJIEN Kodjo Constant	Neurologie
20.	Dr OGOUYEMI HOUNTO Aurore Bertille	Parasitologie
21.	Dr SEHONOU Jean	Hépato-Gastro-Entérologie
22.	Dr AGODOKPESSI Gildas	Pneumo-Phtisiologie
23.	Dr ALAMOU Soulé	Ophtalmologie
24.	Dr ALLABI Aurel Constant Eustache	Pharmacologie Clinique
25.	Dr AVAKOUDJO Josué D. Georges	Urologie-Andrologie
26.	Dr AYELO Ahounmènou Paul	Médecine du Travail
27.	Dr GNONLONFOUN Dieu donné	Neurologie
28.	Dr HOUNKPATIN Benjamin I. Bodounrin	Gynécologie Obstétrique
29.	Dr TSHABU AGUEMON Christiane	Gynécologie Obstétrique
30.	Dr ZOMALHETO Zavier Cossi	Rhumatologie
31.	Dr YEKPE AHOUANSOU Hermione Patricia Frida	Imagerie Médicale
32.	Dr AGUEMON Badirou Din	Santé Publique
33.	Dr ALAGNIDE Hountondji Etienne	Médecine Physique et de Réadaptation
34.	Dr AZON KOUANOU Angèle	Médecine Interne

Université d'Abomey - Calavi
LE DOYEN
FLAMBEAU DES SCIENCES DU LA SANTÉ

35. Dr GBESSI Dansou Gaspard	Chirurgie Générale
36. Dr HINSON Vikkey Antoine	Médecine du Travail
37. Dr HOUNKPE Pierre Claver	Anesthésie-Réanimation
38. Dr LALYA Francis Honorat	Pédiatrie et Génétique Médicale
39. Dr VIGAN Jacques	Néphrologie
40. Dr CODJO Houétondji Léopold	Cardiologie
41. Dr YEMOA Loconon Y. Achille.	Chimie Analytique-Bromatologie

MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

1. Dr AVAKOUDJO François	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
2. Dr LAWSON AFOUDA Sonia	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
3. Dr SISSINTO SAVI DE TOVE Yolande	Parasitologie-Mycologie
4. Dr AGBODANDE Kouessi Anthelme	Médecine Interne
5. Dr ALIHONOU Thierry	Neurochirurgie
6. Dr BAGNAN TOSSA Léhila	Pédiatrie et Génétique Médicale
7. Dr GANFON M. Yowel Habib	Pharmacognosie
8. Dr KEREKOU Annelie Célestine.	Endocrinologie
9. Dr VODOUHE Ulrich B.	ORL-Chirurgie Cervico Faciale
10. Dr WANVOEGBE Armand	Médecine Interne
11. Dr ABOUBACAR Moufalilou	Gynécologie-Obstétrique
12. Dr ABOUKI Chakiratou Olaïdé Adoukê	Ophtalmologie
13. Dr ADJADOHOUN Sonia B.M. Gwladys	Radiologie, Radiodiagnostic et Imagerie médicale
14. Dr AKODJENOU Joseph	Anesthésie Réanimation
15. Dr AKPADJAN Gbèmawonmédè Fabrice	Dermatologie-Vénérologie
16. Dr ALIHONOU Florence Nathalie Yacoba	Pédiatrie et Génétique Médicale
17. Dr ANAGONOU LARY Lucrèce	Pédopsychiatrie
18. Dr ATTOLOU Sètondji Roger Gilles	Chirurgie Générale
19. Dr AZONBAKIN Azandégbé Simon	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
20. Dr BIGOT Cédric Egnonwa Parfait	Médecine Légale
21. Dr BOGNON Gilles Modeste Alain	Pédiatrie et Génétique Médicale
22. Dr CHIGBLO Sègla Pascal Eric	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
23. Dr DEGBOE Kaï Bérénice Esthelle	Dermatologie-Vénérologie
24. Dr GNANGNON Freddy Houehanou Rodrigue	Cancérologie Chirurgicale
25. Dr HODONOU Dètondji Fred Jean-Martin	Urologie-Andrologie
26. Dr IMOROU SOUAÏBOU Yacoubou	Chirurgie Général
27. Dr KLIKPO Tchédié Etdéchié Elvire	Psychiatrie Adulte

Université d'Abomey-Calavi • FACULTE DES SCIENCES DE LA SANTE • LE DOYEN

28. Dr KPOSSOU Aboudou Raïmi	Gastroentérologie et Hépathologie
29. Dr LAWANI Ismaïl	Chirurgie Viscérale
30. Dr MIKPONHOUE OLOU Rose Christelle	Médecine du Travail
31. Dr OGOUDJOBI Ogourindé Mathieu	Gynécologie-Obstétrique
32. Dr PADONOU Abiodun Adébola Djossè	Traumatologie-Orthopédie
33. Dr PADONOU Caroline Sourou Clémence	Pédiatrie et Génétique Médicale
34. Dr PADONOU Sètondji Géraud Roméo	Santé Publique
35. Dr SEIDOU Falilatou	Anatomie et Cytologie Pathologique
36. Dr SONOU Djidjoho Joël Arnaud	Cardiologie
37. Dr TOGNIFODE Medesse Véronique	Gynécologie-Obstétrique
38. Dr WACHINOU Ablo Prudence	Pneumo-Phtisiologie
39. Dr YEVI Dodji Magloire Inès	Urologie Andrologie
40. Dr ZOHOUN GUIDIGBI Lutécia Myria A	Pédiatrie et Génétique Médicale

MAITRES ASSISTANTS

1. Dr GANDAHO Hugues Jean-Thierry	Neurochirurgie
2. Dr AGBOTON Bruno Léopold	Néphrologie
3. Dr ADJAGBA Mahouna Philippe Dotou	Cardiologie
4. Dr AMOSSOU Labissi François	Traumatologie-Orthopédie
5. Dr BADOU Agnès Oladun Sylvie	Sociologie et Anthropologie sociale
6. Dr GNINKOUN Comlan Jules	Endocrinologie Métabolisme et Nutrition
7. Dr LOKOSSOU Mègnissè S. Houévi Symphorose	Gynécologie-Obstétrique
8. Dr TOKOUDAGBA Kossi Jean-Marie Dénis	Chimie Organique et Chimie des Substances Naturelles
9. Dr ADJOBIMEY Mênonli	Santé au Travail
10. Dr BANCOLE POGNON Sylvie Arlette A	Chirurgie Buccale
11. Dr ZOHOUN Comlan Gildas Alban	Hématologie
12. Dr AHOUNOU Ernest Stéphane	Anesthésie-Réanimation
13. Dr AÏGBE Nestor	Ophtalmologie
14. Dr DANGBEMEY Djima Patrice	Gynécologie-Odstrétique
15. Dr DO SANTOS ZOUNON Alexis	OTO-Rhino Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale
16. Dr HOUNKPONOU AMOUSSOU-GUENOU Eliane Kayivi Murielle	Cardiologie
17. Dr LALEYE Christel Marie Fortunat Olatumbossum B.I.	Anatomie
18. Dr MIZEHOUN Gbèdécon Carmelle	Nutrition
19. Dr AGBOKPONTO Janvier Engelbert	Chimie Analytique

Université d'Abomey-Calavi • LE DOYEN • FACULTÉ DES SCIENCES DE LA SANTÉ

OCTOBRE 2023

20. Dr ASSANHOU Assogba Gabin	Pharmacie Galénique
21. Dr AZA-GNANDJI Guy-Gérard	Psychiatrie
22. Dr BAGLO Dédé Priscillia Tatiana	Hématologie Biologie
23. Dr GOUKODADJA Oswald	Traumatologie Orthopédie
24. Dr SOSSA Jean	Urologie
25. Dr HOUNDETOUNGAN David Gilles	Biophysique
26. Dr VIGNON Koffi Rodolphe	Hépato-Gastroentérologie

ASSISTANTS

1. Dr LANKPEKO AFFOLABI Clémence M.	Pédiatrie et Génétique Médicale
2. Dr YAKOUBOU YOBO Annatou	Pédiatrie et Génétique Médicale
3. Dr AMONLES Yves D.	Psychiatrie
4. Dr HOUESSOU ENIANLOKO TCHIAKPE Nicole Zinhoué	Pédiatrie
5. Dr DADJO Kinski Aumar	Traumatologie Orthopédie

ASSISTANTS EN POSITION PROBATOIRE

1. Dr HOUEZE Richard Ghislain Constantin	Neurologie
2. Dr CHABI Yossounon	Pharmacie hospitalière
3. Dr DANSOU Eugénie	Médecine interne
4. Dr DJOSSOU Hontongnon Julien	Rhumatologie
5. Dr AYI MEGNANGLO Codjo Austher	Radiologie et Imagerie médicale
6. Dr DAHOUE Togbédji Richard	Orthopédie Dento-Faciale
7. Dr HOUNSOU Nounagnon René	Chirurgie générale
8. Dr KOGUI DOURO Akim	Urologie-Andrologie

ASSISTANTS DE RECHERCHE DE RANG DOCTORAL

1. Dr TOHON Gbèdolo Honesty	Toxicologie et Analyse du risque

Le Doyen,



Professeur Josué Dejinnin Georges AVAKOUDJO

OCTOBRE 2023

ACTIONS DE GRACE

«Je puis tout par Celui qui me fortifie»

Philippiens 4:13

Père Céleste,

C'est avec le cœur rempli d'allégresse et la bouche d'actions de grâce que je viens Te célébrer et montrer toute ma gratitude.

Je Te demande une chose : accorde-moi la grâce de rester attaché à Toi tous les jours de ma vie. Amen!

«Au Roi des siècles, immortel, invisible, seul Dieu soient honneur et gloire, aux siècles des siècles ! Amen! »

1Timothée 1 :17

DEDICACES

A la mémoire de ma regrettée mère, Rébecca SISSO

Un vide est laissé, un vide que seul Dieu pourra combler. Mais la douleur et le chagrin ont laissé place à la paix et à la sérénité que nous procure la ferme espérance d'une vie éternelle, oh combien meilleure ! Ma foi, nous nous retrouverons dans la félicité céleste par la grâce de Dieu.

Amour infini

A mon père, David TOGBE

Papa, vous savez l'estime que je vous porte. Je ne finirai jamais de vous remercier pour tous les sacrifices consentis pour mes frères et moi. Recevez ce travail comme le fruit de vos sacrifices. Puisse Dieu vous gratifier de Ses bénédictions et continuer à guider vos pas sur le chemin de Sa parfaite volonté.

Merci infiniment

A ma deuxième maman, Marguerite SOHOUN

Je vous serai toujours reconnaissant pour tous les sacrifices consentis pour la famille. Pour votre persévérance et votre ténacité durant tous ces moments tumultueux, Seul Dieu pourra véritablement vous récompenser. Le bout du tunnel est là. Puisse Dieu vous accorder de longs et paisibles jours et qu'Il vous guide toujours.

Merci Maman

A mes frères et sœurs Carole, Dorcas, Amos et Esther,

Je vous aime d'un amour profond et inconditionnel. De meilleurs et radieux jours nous attendent. Merci pour l'amour que vous me portez. Que Dieu nous garde davantage unis en Lui et nous emmène de gloire en gloire.

Amour fraternel

A ma chère amie Eunice DAHOUE,

Tu as toujours été là pour moi quand j'en avais besoin. Je te serai toujours reconnaissant pour ton soutien et ton amour inconditionnels. Tu demeures l'une des meilleures personnes qu'il m'ait été donné de rencontrer. Ce travail est aussi le tien. Je te porterai toujours dans mon cœur et dans mes prières.

A notre sincère amitié

A la famille DOMINGO : Sylviane, Diane, Claudine, Jérémie, Christelle et tous les autres,

Votre amour et votre altruisme sont hors du commun. Vous nous avez accueilli avec joie et vous nous avez offert un cadre convivial et harmonieux. Nous nous sommes sentis en famille durant toutes ces années d'études. Merci pour l'amour, le soutien et la considération. Ce travail est aussi le vôtre. Que Dieu vous bénisse et vous élève au-delà de vos attentes.

Profonde gratitude

A toute la famille COSE-FSS, A nos aînés Docteurs Charles, David, Wilfried

Heureux suis-je d'appartenir à ce creuset d'édification de foi. Merci pour l'amour, le soutien et la communion. Que Dieu nous unisse davantage et nous permette de réaliser de grands exploits avec Lui.

Amour fraternel

REMERCIEMENTS

A mes collègues et compagnons de lutte dans le Seigneur, Odélia H. GANSE, Paterne KPOVIESSI, et Gratias KOUKOUBOU

Nous avons fait ce chemin ensemble, conduits par le Seigneur à chaque étape. Votre présence a participé à l'édification de ma foi durant ce parcours. Recevez toute ma gratitude et que le Seigneur nous garde et qu'Il nous emmène de gloire en gloire.

Amen!

A mes amis et frères, Delphin GBETCHI et Noé GBEWEDO

Que de bons moments passés ensembles ! Votre altruisme, votre loyauté et votre joie de vivre imprègnent et consolident notre sincère et désintéressée amitié. Lisez ici mes sentiments les plus affectueux à votre égard. Que le Tout-Puissant nous garde et nous fasse voir ensemble de beaux jours.

Merci d'exister

A Marius ZOKPODO, Moutiou SOUMANOU, Prosper CHINA

Fidèles amis depuis le début de ce long cursus, nous avons vécus ensemble ces moments de peine et de joie. Merci pour cette belle amitié qui nous unit.

A ma chère «petite sœur adorée» Ariane ATIYE

Merci pour ton amour, ton soutien et pour cette belle complicité entre nous.

A ma chère amie VIP, Mondoukpè LAOUROU

Ton altruisme, ton courage, ton endurance et ton attachement à Dieu font de toi une merveilleuse personne. Une belle histoire est en train de s'écrire, et le Seigneur qui a commencé l'achèvera. Merci pour les moments passés ensemble et pour ton soutien.

Au Dr Jules GBOVI

La simplicité et la générosité qui vous caractérisent me marquent profondément. Vous êtes comme un père pour moi. Merci pour votre accompagnement depuis le début de ce parcours. Que Dieu vous bénisse et garde votre famille.

Profonde gratitude

Au couple KOUWANOU et à toute la communauté EVE

Merci infiniment pour tout votre accompagnement. Que le Seigneur vous bénisse abondamment.

Au Dr Brice AFFOGNON et à tout le personnel de la Clinique Val des Saints,

C'est un réel plaisir de travailler avec vous. Merci pour l'amour et la considération.

Aux Docteurs Pétronille DANSOU et Ingrid DAKO et à tout le personnel du Centre de Santé Anastasis

Merci pour votre amour et votre soutien ; pour l'harmonie et l'esprit d'équipe. Que Dieu vous bénisse !

Au Dr Isaac HOUNGNIGBE

Merci pour votre accompagnement et votre énorme contribution à ce travail.

Aux frères Gratien et Grâce TAYI, et à toute l'Eglise Combat pour la Justice,

Merci pour vos prières et votre accompagnement. Que Dieu vous bénisse au-delà de vos attentes.

Au Pasteur Eli et à tous les frères et sœurs du district de l'Etoile de l'Eglise de la vie profonde,

Merci infiniment pour vos prières et votre soutien.

A tout le personnel de l'Unité de Néonatologie du CNHU-HKM de Cotonou

Merci pour avoir accepté d'accueillir cette étude et pour m'avoir accompagné dans sa réalisation.

A mon groupe de stage interné : Déo-Gratias G., Ebenezer G., Gaétan A., Affissath L., Anicet K., Assissath O., Eustache B., Dieudonné V., Maessarath O., Epiphanie A., Hervé E., Isabelle A., Joël K., Narcisse H., Prudence A., Reine N., Renato G., Rufin E., Paterne K., Vivien I., Van Carrel Y.,

Chaque jour de l'internat passé à vos côtés méritait d'être vécu. Merci pour tous ces moments. Belle carrière à nous!

A la merveilleuse 44e promotion de médecins formés à la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou

Merci pour ces merveilleux moments passés à vos côtés. Merci pour cette chaleur fraternelle sans laquelle ces années d'étude n'auraient pas été aussi agréables. Belle carrière à tous !

A vous tous qui avez contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail,

MERCI !

HOMMAGES

A Notre Maître et Directrice de thèse, Professeur Léhila TOSSA BAGNAN,

Cher maître

Nous sommes très reconnaissant de l'honneur que vous nous faites en acceptant diriger ce travail. Votre simplicité, votre douceur et votre implication dans ce travail nous ont particulièrement marqué. La rigueur scientifique et l'amour du travail bien fait dont vous faites preuve font de vous un modèle très inspirant pour nous. Que Dieu vous garde afin que vous puissiez continuer à nous inspirer et à nous faire bénéficier de votre accompagnement.

Hommages respectueux

A Notre Co-directrice, Dr Hayath SEIDOU

Au milieu de vos multiples occupations, vous avez accepté codiriger ce travail. L'amour pour votre profession et la passion de transmettre la connaissance sont autant de qualités que nous gardons de votre personne. Veuillez retrouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

Au Président du jury

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury chargé de juger notre modeste travail. Nous sommes persuadé que vos conseils et recommandations serviront à améliorer ce travail.

Hommages respectueux !

Aux membres du jury

Nous sommes très reconnaissant pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury de soutenance de thèse. Vos remarques et critiques aideront à améliorer la qualité de notre travail.

Profonde reconnaissance !

A tous nos maîtres de la Faculté des Sciences de la Santé

Vos enseignements nous ont porté à cette étape. Nous nous efforcerons d'être un sujet de fierté pour vous.

Hommages respectueux !

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AG : : Age gestationnel

bpm : battements par minute

CMI : concentration minimale inhibitrice

CMB : concentration minimale bactéricide

Cpm : cycle par minute

C3G : Céphalosporine de 3e génération

DFG : Débit de filtration glomérulaire

G/l : Giga par litre

IL : Interleukine

IV : Intraveineux

IMF : Infection materno-fœtale

PN : Poids de naissance

PD : Pharmacodynamie

PK : Pharmacocinétique

SA : Semaine d'aménorrhée

LISTES DES TABLEAUX ET FIGURES

Liste des tableaux

Tableau I : Antibiotiques de la famille des bêtalactamines 8
Tableau II : Antibiothérapie des méningites néonatales 39
Tableau III : Antibiothérapie des pneumopathies bactériennes 40
Tableau IV : Antibiothérapie des pneumopathies bactériennes 41
Tableau V : Antibiothérapie des infections ostéo-articulaires..... 42
Tableau VI : Antibiothérapie des infections cutanées 43
Tableau VII : Répartition des nouveau-nés en fonction de l'âge et de la profession des mères 54
Tableau VIII : Répartition des nouveau-nés en fonction du mode d'accouchement..... 55
Tableau IX : Répartition des nouveau-nés en fonction du terme d'accouchement..... 55
Tableau X : Répartition des nouveau-nés en fonction des critères infectieux anamnestiques 57
Tableau XI : Répartition des nouveau-nés en fonction des scores d'APGAR à la 1ère, 5ème et 10ème minute..... 58
Tableau XII : Répartition des nouveau-nés en fonction du motif d'admission 59
Tableau XIII : Répartition des nouveau-nés en fonction des signes généraux. 59
Tableau XIV : Répartition des nouveau-nés en fonction des signes hémodynamiques..... 60
Tableau XV : Répartition des nouveau-nés en fonction des signes respiratoires 60
Tableau XVI : Répartition des nouveau-nés en fonction des signes neurologiques 60
Tableau XVII : Répartition des nouveau-nés en fonction des signes digestifs. 61
Tableau XVIII : Répartition des nouveau-nés en fonction de la CRP..... 61
Tableau **XIX :** Répartition des nouveau-nés en fonction de la NFS 62
Tableau XX : Répartition des nouveau-nés en fonction de l'hémoculture..... 62

Tableau XXI : Répartition des nouveau-nés en fonction de l'ECB du LCR, des urines et la procalcitonine 63
Tableau XXII : Répartition des nouveau-nés en fonction du diagnostic évoqué 64
Tableau XXIII : Répartition des nouveau-nés en fonction de la conclusion globale 65
Tableau XXIV : Répartition des antibiotiques donnés en première intention . 66
Tableau XXV : *Répartition des antibiotiques donnés en deuxième intention*... 67
Tableau XXVI : Répartition des antibiotiques donnés en troisième intention. 67
Tableau XXVII : Répartition des antibiotiques donnés en quatrième intention 68
Tableau XXVIII : Répartition des antibiotiques donnés en cinquième intention 68
Tableau XXIX : Répartition des nouveau-nés en fonction de l'évolution 69
Tableau XXX : Répartition des nouveau-nés en fonction du mode d'accouchement et du terme de la grossesse.....**Erreur ! Signet non défini.**
Tableau XXXI :: Répartition des antibiotiques selon la sensibilité des germes .....**Erreur ! Signet non défini.**
Tableau XXXII : Répartition des nouveau-nés en fonction des germes identifiés et de l'évolution.....**Erreur ! Signet non défini.**
Tableau XXXIII : Répartition selon l'âge des nouveau-nés ayant un bilan infectieux négatif 69
Tableau XXXIV : Répartition selon le terme de naissance des nouveau-nés ayant un bilan infectieux négatif 70
Tableau XXXV : Répartition selon le poids de naissance des nouveau-nés ayant un bilan infectieux négatif 70

Liste des figures

Figure 1 : Catégories des nouveau-nés selon l'âge gestationnel à la naissance 17

Figure 2 : Algorithme du traitement antibiotique de l'Infection materno-foetale 38

Figure 3 : Diagramme de flux 52

Figure 4 : Répartition des nouveau-nés selon l'âge à l'admission 53

Figure 5 : Répartition des nouveau-nés en fonction de la provenance ....**Erreur ! Signet non défini.**

Figure 6 : Répartition des nouveau-nés en fonction du poids de naissance 56

Figure 7 : Répartition des nouveau-nés en fonction des germes identifiés 64

Figure 8 : Répartition des nouveau-nés en fonction du nombre d'antibiotiques65

Figure 9 : Répartition des nouveau-nés en fonction de la conformité de l'antibiothérapie initiale à l'antibiogramme.....**Erreur ! Signet non défini.**

SOMMAIRE

INTRODUCTION 1

1. GENERALITES.....6

2. CADRE ET METHODE D'ETUDE 44

3. RESULTATS 51

4. DISCUSSION 71

CONCLUSION ET SUGGESTIONS 83

REFERENCES 88

ANNEXES.....a

TABLE DES MATIERES.....a

INTRODUCTION

L'infection bactérienne est l'une des pathologies les plus fréquemment rencontrées en néonatologie. C'est un problème majeur de santé publique. L´Organisation mondiale de la Santé (OMS) estime la survenue globale de décès néonatals à 2,8 millions en 2015 et 15,6% sont dus à l'infection néonatale qui représente la troisième cause de mortalité néonatale [1].
Sa prise en charge passe par l'utilisation d'antibiotiques, qui constituent une arme puissante et incontournable dans la lutte contre les infections, faisant ainsi de l'antibiothérapie une pratique courante en néonatologie. Les antibiotiques sont, après les antipyrétiques, les médicaments les plus prescrits en pédiatrie et particulièrement dans les unités de soins néonatals [2,3].

Même si l'usage des antibiotiques a révolutionné le pronostic des pathologies infectieuses bactériennes, les risques liés à l'utilisation inappropriée de ces molécules sont considérables, notamment l'émergence des résistances bactériennes qui devient une menace mondiale inquiétante pour la santé publique. La résistance à un antimicrobien survient quand un microorganisme (bactérie, virus, champignon, ou parasite), ne réagit plus à un médicament antimicrobien vis-à-vis duquel il était auparavant sensible [4]. La surconsommation d'antibiotique est le principal moteur de l'antibiorésistance [5]. Selon une étude intéressant 76 pays à travers le monde, publiée dans l'Académie des sciences américaines (PNAS), La consommation d'antibiotiques a augmenté de 65% entre 2000 et 2015, passant de 21,1 milliards de doses quotidiennes à 34,8 milliards de doses. Cette augmentation est particulièrement importante dans les pays à faibles et moyens revenus [6].

Lors de son premier rapport sur l'antibiorésistance en 2014, l'OMS a déclaré que la résistance aux antibiotiques était l'une des dix plus grandes menaces pour la santé publique auxquelles se trouvait confrontée l'humanité. Environ 700000 morts dans le monde seraient attribuables à la résistance bactérienne aux antibiotiques en 2014. Elle représente ainsi une menace croissante pour la santé

publique et toute personne, qu'importe son âge et son pays, peut en être affectée [4]. Une commission d'experts britanniques estime qu'une augmentation continue de cette résistance causerait dix millions de morts dans le monde en 2050 si rien n'est fait, et en passe de devenir la première cause de mortalité[7].

Pour lutter contre ce phénomène devenu extrêmement préoccupant, l'OMS a adopté un plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens qui inclue la résistance aux antibiotiques. Ce Plan définit 5 objectifs stratégiques :

- Améliorer la sensibilisation et la compréhension du phénomène de résistance aux antimicrobiens
- Renforcer la surveillance et la recherche
- Réduire l'incidence des infections
- Optimiser l'usage des agents antimicrobiens
- Consentir des investissements durables pour combattre la résistance aux antimicrobiens

Pour optimiser l'usage des antibiotiques il faut agir sur les éléments favorisant l'utilisation abusive de ces médicaments. La mauvaise prescription constitue le plus important facteur en milieu hospitalier [8]. De façon générale, diverses études ont été faites dans plusieurs régions du monde afin d'apprécier la qualité de la prescription antibiotique en milieu hospitalier.

Pour Ahmed et al, en 2018 en Inde, l'éducation des prescripteurs et un programme de contrôle des antibiotiques constituent effectivement une stratégie pour optimiser l'usage antibiotique. En effet, une évaluation du prescripteur avant et après une phase d'éducation portant sur une bonne prescription, avait noté que l'usage des antibiotiques était approprié dans seulement 25% des cas, contre 46% après formation [9].

Selon Yin et al en 2019, en Chine, sur 14526 prescriptions de médicaments, un antibiotique était prescrit à un pourcentage de 40,3% et, 18,4% des ordonnances contenaient plus de deux antibiotiques [10].

Au Bénin, Brembilla, en 2015, attire l'attention sur l'usage abusif des antibiotiques. En effet, sur 4394 consultations, la prescription des antibiotiques représentait 44,2% [11].
Une étude portant sur l'évaluation de la prescription des antibiotiques en médecine ambulatoire à Cotonou par Affolabi et al en 2008, a conclu à une mauvaise prescription des antibiotiques en général [12].

Plusieurs études ont montré la fréquence élevée des prescriptions antibiotiques en néonatologie même dans les pays mieux équipés. Dans une grande étude réalisée aux Etas unis en population néonatale, les antibiotiques étaient prescrits à une fréquence de 43,2%.Yung-Ning Yang et al dans une unité de soins intensifs néonatals à Taiwan ont retrouvé une fréquence de prescription antibiotique de 94,8% contre 60,3% après l'introduction d'un score de dépistage de l'infection bactérienne néonatale. Cette étude montre l'importance de l'application de recommandations afin d'éviter l'utilisation excessive d'antibiotiques chez le nouveau-né. [13]

Une étude multicentrique réalisée à Brazzaville, a rapporté une fréquence de 54% de prescription antibiotique chez les nouveau-nés avec une appréciation globale mauvaise de la qualité de prescription [14].

Toutes ces études illustrent l'importance de cette évaluation de la prescription des antibiotiques afin de rationaliser leur utilisation, particulièrement dans notre contexte où les systèmes de surveillance et de recherche en matière d'antibiorésistance sont presque inexistants.

Au Bénin, à nos jours, l'état réel de la prescription des antibiotiques est mal connu chez les nouveau-nés. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre étude qui permettra d'apporter des données liées à la prescription des antibiotiques dans l'unité de néonatologie du CNHU-HKM de Cotonou, hôpital universitaire de référence au Bénin, afin de contribuer à l'usage judicieux et rationnel des antibiotiques dans cette population particulièrement exposée.

Les objectifs de ce travail sont les suivants :

Objectif général

Evaluer la prescription des antibiotiques dans l'unité de néonatologie du CNHU-HKM de Cotonou.

Objectifs spécifiques

1. Calculer la fréquence de la prescription des antibiotiques chez les nouveau-nés hospitalisés dans l'unité de néonatologie du CNHU-HKM ;

2. Déterminer les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et para cliniques des nouveau-nés mis sous antibiotiques pendant la période d'étude ;

3. Vérifier l'adéquation de la prescription antibiotique avec le protocole utilisé dans l'unité de néonatologie ;

4. Déterminer les facteurs associés à la mauvaise prescription des antibiotiques ;

5. Déterminer l'évolution après l'utilisation des antibiotiques prescrits.

1. GENERALITES

1.1. Définition des concepts

- **Période néonatale :** période allant de la naissance au 28e jour de vie**.**
- **Antibiotique :** c'est une molécule naturelle ou plus souvent synthétique qui détruit les bactéries (antibiotique bactéricide) ou bloque leur croissance (antibiotique bactériostatique).
- **Antibiothérapie :** Thérapeutique utilisant un ou plusieurs anti-infectieux de la classe des antibiotiques, dont l'activité s'exerce contre les bactéries [15].
- **Antibioprophylaxie ou antibiothérapie préventive :** Thérapeutique consistant à administrer un antibiotique afin d'empêcher le développement d'une infection, soit après contact avec l'agent infectieux (antibioprophylaxie post-exposition), soit en prévision d'un risque déterminé, avant la contamination (antibioprophylaxie chirurgicale) [16].
- **Antibiothérapie curative :** Thérapeutique consistant à administrer un ou plusieurs antibiotiques afin de lutter contre une infection déjà installée.
- **Antibiothérapie adaptée** : Antibiothérapie basée sur l'identification du ou des germes en cause et l'étude de sa leur(s) sensibilité.
- **L'antibiothérapie probabiliste** : Administration d'antibiotique(s) avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du ou des microorganismes responsables de l'infection [17].

1.2. Généralités sur les antibiotiques

1.2.1. Classification des antibiotiques [18,19]

Les antibiotiques sont des molécules naturelles, synthétiques ou semi-synthétiques qui sont regroupées par famille en fonction de leur similitude de structure chimique et/ou de cible d'action. Pour les céphalosporines est ajoutée

une notion de « génération » liée à la progression dans leur découverte et qui se justifie par une diversité de spectres d'activité.

On distingue 4 groupes selon le site d'action

- **Les antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne**
  - **Les bêtalactamines**

C'est la plus vaste famille d'antibiotiques. Elles se fixent sur les protéines de liaison des pénicillines (PLP), qui sont des enzymes intervenant à la phase terminale de la synthèse du peptidoglycane. Elles inhibent ainsi la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane, macromolécule qui assure la rigidité de la paroi bactérienne, entraînant un arrêt de la croissance bactérienne (effet bactériostatique). L'effet bactéricide repose sur une surexpression des enzymes lytiques : glycosides, amidases et peptidases (destruction de la paroi et lyse de la bactérie).

Elles se subdivisent en plusieurs groupes comme présenté dans le tableau suivant :

Tableau I : Antibiotiques de la famille des bêtalactamines

Groupes de bêtalactamines	**Exemples**
Pénicillines	Pénicilline G, V, A, M
Céphalosporines	
1ère generation	Céfalotine, Céfaclor
2e generation	Céfuroxime, Céfoxitine
3e generation	Céfotaxime, Ceftriaxone, Céfixime
4e génération	Céfépime, Cefpirome
Carbapénèmes	Imipénem, Méropénem, Ertapénem
Monobactames	Aztréonam
Inhibiteurs de bêtalactamases	Acide clavulanique, Tazobactam

- **Glycopeptides**

Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane à la dernière étape. Ils se fixent sur la partie D-Alanyl-D-Alanine terminale du pentapeptide-dissacharide empêchant l'action des PLP impliquées dans la phase de polymérisation du peptidoglycane.

- **Fosfomycine**

Agit au début de la synthèse du peptidoglycane, dans la phase cytoplasmique. Elle se comporte comme un analogue du phosphoénolpyruvate et inhibe la pyruvate-UDP-N-acétylglucosamine-transférase: blocage de la formation d'acide N-acétylmuraminique.

- **Antibiotiques agissant au niveau des membranes (externe et cytoplasmique)**
  - **Les polymyxines**

Elles entrainent une désorganisation des membranes externes et cytoplasmiques.

  - **Les Nitrofuranes**

Ils inhibent des enzymes impliqués dans la dégradation du glucose et du pyruvate. De plus, certaines de leurs formes réduites possèdent un pouvoir alkylant et pourraient causer des dommages à l'ADN et aux protéines. Les nitrofuranes présentent une activité statique aux concentrations thérapeutiques (leur CMB est 2 à 4 fois supérieure à leur CMI, mais ces concentrations ne peuvent pas être atteintes in vivo). La Nitrofurantoine est utilisée exclusivement pour les infections urinaires. D'autres molécules telles que la nifuroxazide ne sont absorbées et sont utilisées dans le traitement.

- **Antibiotiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques**
  - **Les quinolones**

Leurs cibles intra cytoplasmiques sont les topo-isomérases de type II : ADN-gyrase et topo-isomérase IV. Elles inhibent la transcription et la réplication de

l'ADN par formation d'un complexe ADN-gyrase-quinolone indissociable, entraînant la mort rapide de la bactérie.

- **Rifamycines**

Elles bloquent la transcription de l'ADN en en ARN messagers. Elles sont bactéricides et douées d'une bonne diffusion dans l'organisme

- **Sulfamides et triméthoprime**

Les sulfamides sont des analogues de l'acide para-amino-benzoïques Agissent par inhibition de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique, cofacteur de la synthèse ultérieure des bases puriques et pyrimidiques. Le triméthoprime est un analogue de l'acide dihydrofolique, inhibe spécifiquement la dihydrofolate réductase.

NB : les bactéries doivent synthétiser leur acide folique par cette voie métabolique, alors que les eucaryotes assimilent directement l'acide folique apporté par l'alimentation.

- **Nitro-imidazolés**

Ils sont réduits (NO2→ NH2) par les transporteurs d'électrons intracytoplasmiques des bactéries. Ce sont les dérivés intermédiaires de réduction qui sont actifs. Ceci explique que seules les bactéries anaérobies et les micro-aérophiles soient sensibles aux nitro-imidazolés. Ils entraînent la fragmentation de l'ADN, par un mécanisme encore mal connu (formation de radicaux libres ?) aboutissant à la mort de la bactérie.

- **Antibiotiques inhibant la synthèse protéique**
  - **Aminosides**

Agissent par fixation sur l'ARN 16S, au niveau de la sous-unité 30S du ribosome bactérien, entraînant un changement morphologique de l'ensemble du ribosome et une altération de toutes les étapes de la synthèse des protéines. En raison des

nombreuses erreurs de lecture, il y a synthèse de protéines anormales, incorporées ensuite dans la membrane cytoplasmique qui perd son intégrité.

- **Tétracyclines**

Elles ont une action similaire à celle des aminosides ; mais son bactériostatiques. Leur avantage réside dans la bonne diffusion intracellulaire et ils représentent donc des antibiotiques de choix pour traiter les infections à bactéries intracellulaires (Brucella, chlamydiae, mycoplasma)

- **Les macrolides et apparentés**

MLSK (Macrolides, Lincosamides, Streptogramines, Kétolides)

Ils se fixent sur la sous-unité 50S de l'ARN 23S des ribosomes bactériens. Ils empêchent ainsi le transfert du complexe peptidyl-ARNt depuis le site P vers le site A, ce qui entraîne une inhibition de l'élongation de la chaîne peptidique.

- **Phénicolés**

Ils se fixent à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens. Ils inhibent la synthèse des protéines en empêchant la liaison du complexe amino-acyl-ARNt à son site de fixation, et par conséquent la réaction de transpeptidation. Ils sont bactériostatiques

- **Oxazolidinones**

Ils se fixent directement sur l'ARN 23S de la sous-unité 50S du ribosome bactérien, provoquant une distorsion du site de fixation de la N-formyl-méthionine-ARNt-synthétase et empêchant la formation du complexe d'initiation fonctionnel 70S qui est essentiel à la synthèse des protéines.

- **Acide fusidique**

Agit en inhibant la synthèse protéique, en se fixant au facteur EF-G d'élongation de la traduction, ce qui empêche la fixation des amino-acyl-ARNt.

1.2.2. Paramètres pharmacodynamiques [18]

Les antibiotiques peuvent être distingués sur base du type d'activité qu'ils exercent. Un antibiotique bactériostatique arrête la croissance des bactéries et un antibiotique bactéricide tue les bactéries.

L'activité antibactérienne est caractérisée in vitro par :

- la concentration minimale inhibitrice (CMI) : concentration minimale d'antibiotique pour laquelle aucune croissance bactérienne n'est visible après 18 heures d'incubation à 35 °C ;
- la concentration minimale bactéricide (CMB) : concentration minimale d'antibiotique qui élimine 99,99 % des bactéries d'un inoculum standardisé à 105–106 bactéries/ml, après 18 heures d'incubation à 35 °C.

Un antibiotique peut être considéré comme bactéricide lorsque sa CMB est sensiblement égale à sa CMI. Un antibiotique dont la CMB est très supérieure à la CMI, de telle sorte que sa concentration au site d'infection in vivo ne permet pas d'atteindre la valeur de la CMB, sera considéré comme bactériostatique. [19]

Le rapport CMB/CMI permet de caractériser le type d'activité d'un antibiotique donné :

- CMB/CMI ≤ 2 : antibiotique bactéricide ;
- CMB/CMI 4 à 16 : antibiotique bactériostatique.

Trois catégories cliniques ont ainsi été retenues pour l'interprétation des tests de sensibilité in vitro : sensible (S), intermédiaire (I), résistant (R), bien que les populations bactériennes ne soient pas toujours homogènes.

- Souches sensibles : les souches catégorisées (S) sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cadre d'un traitement par voie systémique, avec la posologie recommandée.
- Souches intermédiaires : les souches catégorisées (I) sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible. Ces souches forment

un ensemble hétérogène pour lequel les résultats obtenus in vitro ne sont pas prédictifs d'un succès thérapeutique. En effet, ces souches peuvent présenter :

- un mécanisme de résistance dont l'expression in vitro est faible ; cependant, in vivo, une partie de ces souches apparaît résistante au traitement ;
- un mécanisme de résistance dont l'expression n'est pas suffisante pour justifier une classification dans la catégorie (R), mais suffisamment faible pour espérer un succès thérapeutique dans certaines conditions (fortes concentrations ou posologies accrues). La catégorie intermédiaire est aussi une zone « tampon» qui tient compte des incertitudes techniques et biologiques.

➢ Souches résistantes : les souches catégorisées (R) sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique pour l'antibiotique considéré quelles que soient la dose et la voie d'administration utilisées.

La CMI et la CMB résultent d'un effet antibactérien pendant un temps et des conditions donnés et ne suffit pas à décrire l'efficacité d'un antibiotique au cours du temps. Ce sont des paramètres statiques. Il existe cependant la possibilité d'étudier la dynamique de l'activité antibiotique par l'étude des cinétiques de bactéricidie. Cette approche basée sur un dénombrement des bactéries viables au cours du temps et à différentes concentrations d'antibiotiques permet de caractériser l'évolution de l'activité de l'antibiotique. L'activité bactéricide d'un antibiotique est influencée par deux facteurs, le temps d'action et la concentration d'antibiotique utilisé.

Le pic sérique

L'activité bactéricide de certains antibiotiques augmente avec la concentration utilisée ; Ces antibiotiques sont dits **concentration dépendants**, où l'efficacité

de l'antibiotique est liée au pic sérique obtenu. De ce fait viennent les arguments actuels pour administrer des antibiotiques en une dose unique journalière. L'exemple-type des antibiotiques qui rassemblent ces propriétés est constitué par **les aminosides**.

Le temps d'exposition

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

Effet post antibiotique

L'action de certains antibiotiques sur la croissance bactérienne peut se prolonger au-delà du temps pendant lequel leur concentration demeure supérieure à la CMI: c'est l'effet post antibiotique. Cet effet est variable selon le microorganisme en cause, l'antibiotique utilisé, sa concentration et le temps d'exposition. Par exemple, les aminosides qui inhibent la synthèse protéique exercent un effet post antibiotique important vis-à-vis des bactéries qui ne sont pas tuées pendant le délai d'exposition (la durée de cet effet est proportionnelle à la concentration à laquelle ont été exposées les bactéries). Au contraire, les ß-lactamines n'exercent pas d'effet post antibiotique car la synthèse de la paroi, et donc la croissance bactérienne, reprennent dès que l'antibiotique n'est plus lié aux précurseurs du peptidoglycane.

Implication clinique: la combinaison d'une activité "concentration-dépendante" et d'un effet post antibiotique conduira pour les aminosides à recommander des schémas d'administrations discontinues de doses unitaires élevées (par exemple, 1 fois par jour). Inversement, une activité "temps-dépendante" et une absence d'effet post antibiotique fera préférer pour les ß-lactamines des administrations fractionnées tout au long de la période de traitement (par exemple, 3,4, ou même 6 fois par jour, ou infusion continue).

1.2.3. Paramètres pharmacocinétiques [18]

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un principe actif contenu dans un médicament dans l'organisme.

La pharmacocinétique des antibiotiques suit les étapes habituelles d'absorption, distribution, métabolisme et élimination mais présente quelques spécificités.

L'absorption

Elle correspond au passage de l'antibiotique de son site d'administration jusqu'à la circulation générale. Après l'absorption digestive, avant même d'atteindre la circulation générale, le produit peut être métabolisé lors du passage dans le foie : c'est l'effet de premier passage hépatique [20]. Il en résulte une diminution de la quantité disponible pour le site infectieux. Pour évaluer l'absorption d'un antibiotique, la biodisponibilité d'une molécule est déterminée. Elle correspond au pourcentage de la dose administrée qui atteint la circulation générale à une certaine vitesse, en prenant en compte les phénomènes d'absorption et de premier passage.

La distribution

Une fois la circulation générale atteinte, l'antibiotique est réparti dans l'ensemble des tissus et organes. Cette distribution dépend essentiellement des liaisons de l'antibiotique aux protéines plasmatiques, de l'affinité pour les protéines

tissulaires, de l'irrigation des organes et des barrières que l'organisme met en œuvre pour se protéger.

La métabolisation

Il s'agit de la transformation physico-chimique de l'antibiotique au cours du métabolisme. Celle-ci est variable selon les produits. La plupart des antibiotiques subissent une métabolisation hépatique. C'est le cas des macrolides ou de certaines fluoroquinolones. D'autres sont métabolisés par le rein.

Elimination

Les deux voies essentielles d'élimination des antibiotiques sont urinaire et/ou biliaire. Des adaptations posologiques sont nécessaires principalement en cas d'insuffisance rénale, en fonction de la clairance à la créatinine (fluoroquinolones, pénicillines). De plus, certaines molécules peuvent être dosées (aminosides, glycopeptides) afin d'adapter la posologie en fonction des concentrations sériques. En cas d'insuffisance hépatique, il est préconisé de changer de molécule, les adaptations de posologie n'étant le plus souvent pas définies.

1.3.La population néonatale

La population néonatale est particulièrement hétérogène en termes de maturation organique. La physiologie néonatale, hautement variable selon le sous-groupe de nouveau-nés concernés (à terme, prématurés…), présente des particularités uniques à cette population. Par ailleurs, l'histoire naturelle et l'évolution, surtout en termes de séquelles, des nombreuses pathologies présentent aussi des particularités bien spécifiques au nouveau-né. Toutes ces particularités peuvent modifier considérablement le devenir et l'action des médicaments.

1.3.1. Classification de la population néonatale

La population néonatale n'est pas une population homogène en termes de maturation organique, de développement et de risque de mortalité et de morbidité.

On distingue les nouveau-nés à terme et les nouveau-nés prématurés. Bien que la définition de la prématurité (toute naissance survenue avant la fin de la 37ème semaine d'aménorrhée) ait été adoptée par les instances pédiatriques dans la plupart des pays industrialisés, les critères utilisés pour qualifier les différentes catégories de prématurité font encore l'objet de discussions. Plusieurs classifications ont été proposées pour les nouveau-nés dont les deux principales se basent sur l'âge gestationnel (AG) et le poids de naissance (PN). Ainsi, les nouveau-nés se répartissent en 5 catégories selon la durée de gestation en SA révolues : prématurité extrême (moins de 28 semaines), grande prématurité (entre la 28^{e} et la 32^{e} semaine), prématurité moyenne voire tardive (entre la 32^{e} et la 37^{e} semaine), terme (entre 37^{e} et 42^{e}) et post-terme (après 42 SA). (Figure 1).

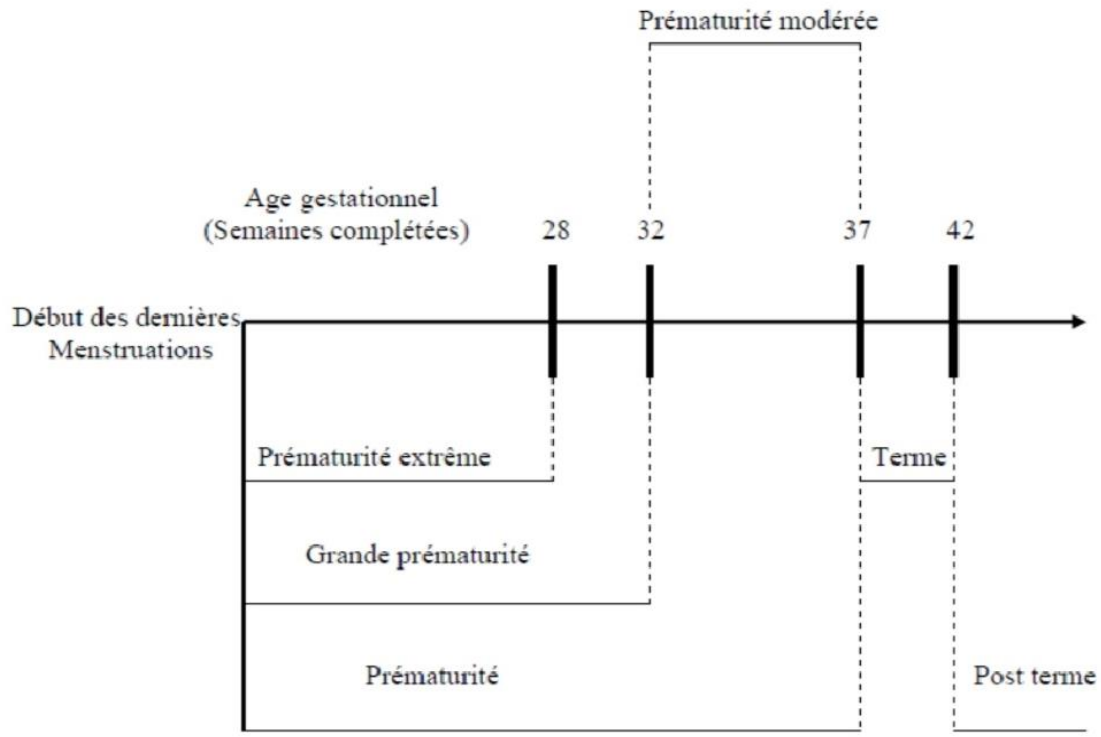


Figure 1 : Catégories des nouveau-nés selon l'âge gestationnel à la naissance

L'AG étant une mesure imprécise, peu fiable et difficile à obtenir même dans les pays développés, d'autres repartissent les nouveau-nés selon leur poids de naissance (PN) dans 3 catégories : petit poids de naissance (PN<2500g), très petit

poids de naissance (PN<1500g) et petit poids de naissance extrême (PN<1000g) [21]. Cette classification ne définit pas explicitement la classe des nouveau-nés avec un poids normal.

Ces deux classifications sont les plus fréquentes mais aucune n'est acceptée unanimement et toutes les deux présentent des limitations [22].

Afin d'éviter toute classification erronée de certains nouveau-nés, une classification basée sur L'AG et le PN a été proposée [23]. Elle repose sur la concordance entre le PN et l'AG en termes de percentiles :

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

1.3.2. Particularités physiologiques

L'effet d'un médicament antibiotique sur le nouveau-né (effet pharmacodynamique) et l'effet de la physiologie du nouveau-né sur l'exposition aux médicaments (Pharmacocinétique) dépendent de multiples facteurs distincts chez le nouveau-né par rapport aux enfants plus âgés et aux adultes. Le développement dynamique des organes, la modification de la composition corporelle, l'évolution de l'expression des gènes/enzymes et les conditions comorbidités (par exemple, la prématurité) peuvent tous affecter l'exposition, l'efficacité et la toxicité des médicaments. [24]

1.3.3. Particularités pharmacocinétiques

Toutes les étapes de la pharmacocinétique sont en effet modifiées par l'âge [25]

L'absorption :

En général, chez le nouveau-né, l'absorption des médicaments est diminuée par voie orale et par voie intramusculaire, et augmentée par voie cutanée. L'absorption orale dépend des paramètres physiologiques gastro-intestinaux.

A la naissance, le pH gastrique est neutre puis acide pendant quelques jours, ces modifications rapides ne se produisent pas chez le prématuré. La vitesse de vidange gastrique et le temps de transit intestinal sont prolongés jusqu'à environ l'âge de 6 mois, aussi bien chez le nouveau-né à terme que le prématuré. Les autres facteurs ayant un impact sur l'absorption néonatale des médicaments incluent l'immaturité du mucus intestinal, des fonctions biliaires, du métabolisme et du transport intestinal.

Chez les enfants de moins de 6 mois, la vidange gastrique plus lente résulte en un délai plus important pour atteindre la concentration maximum (Tmax) [26].Il en résulte pour la plupart des médicaments une biodisponibilité réduite chez le nouveau-né. La plupart de ces variables physiologiques atteignent les valeurs adultes entre 5 et 10 ans. L'absorption par voie intramusculaire dépend de facteurs tels que le flux sanguin musculaire squelettique et les contractions musculaires, plus faibles chez le nouveau-né, qui ralentissent la vitesse d'absorption. L'absorption percutanée est liée au degré d'hydratation de la peau, à la surface d'absorption cutanée, et inversement liée à l'épaisseur de la couche cornée. Elle est augmentée chez le nouveau-né et plus importante chez le nouveau-né prématuré que chez le nouveau-né à terme.

La distribution : [27,28]

La liaison des médicaments aux protéines plasmatiques est un facteur important de leur distribution dans l'organisme. Les médicaments acides faibles (anioniques) (bêtalactamines en général) se lient plus volontiers à l'albumine, alors que les médicaments bases faibles (cationiques) (aminosides) se lient plus

volontiers à l'alpha-1-glycoprotéine acide. Chez le nouveau-né, la concentration totale des protéines plasmatiques, notamment celle de l'albumine, est plus faible. Le degré d'affinité du médicament pour l'albumine est également diminué. Ceci concourt à l'augmentation de la fraction libre du médicament.

Les nouveau-nés et les jeunes nourrissons ont une quantité d'eau corporelle proportionnellement plus élevée par kilogramme de poids corporel par rapport aux enfants et aux adultes, et les nouveau-nés prématurés ont une valeur encore plus élevée par rapport aux nouveau-nés à terme

Ceci est un autre facteur qui va conditionner la distribution de l'antibiotique en période néonatale. A la naissance, l'eau corporelle totale présente 75 à 80% du poids du corps chez le nouveau-né à terme et jusqu'à 81% chez le nouveau-né prématuré. La répartition de ce volume hydrique est également différente. Ainsi, le liquide extracellulaire représente 38 à 40% du poids du corps chez le nouveau-né à terme, alors qu'il n'est que 28 % chez l'enfant plus âgé. En conséquence, le volume de distribution des antibiotiques est en général plus élevé chez le nouveau-né et inversement proportionnel à l'âge gestationnel à la naissance, même s'il existe de très grandes variations interindividuelles. Ce volume de distribution élevé ne diminue que très progressivement au cours des premiers mois de vie.

Le métabolisme

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

de sa clairance et augmentation de sa demi-vie (t1/2 = 0.693 V/Cl; V = volume de distribution, Cl = clairance) [28].

L'excrétion

L'élimination des médicaments par les reins dépend de 3 processus : la filtration glomérulaire, l'excrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire

La filtration glomérulaire est responsable de l'élimination d'un grand nombre de médicaments hydrosolubles et de métabolites de médicaments, et le débit de filtration glomérulaire (DFG) est souvent utilisé pour quantifier ou évaluer la fonction rénale A la naissance, la filtration glomérulaire est directement proportionnelle à l'âge gestationnel. Dans les jours qui suivent la naissance, il survient une augmentation rapide du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Chez le nouveau-né à terme, le DFG est d'environ 10 à 20 mL/(min·m2) à la naissance. Celui-ci augmente rapidement jusqu'à 20 à 30 mL/(min·m2) au cours des premières semaines de vie et atteint généralement les valeurs adultes (70 mL/[min·m2]) en 3 à 5 mois.93 Cette augmentation moins significative chez le grand prématuré, tant que la néphrogenèse n'est pas achevée. Celle-ci étant normalement terminée vers la 34e semaine de gestation, c'est l'âge postconceptionnel (âge gestationnel + âge postnatal) qui est le déterminant principal de la filtration glomérulaire au cours de la maturation postnatale du grand prématuré. La prescription des antibiotiques quasi exclusivement éliminés par filtration glomérulaire (aminosides et glycopeptides), doit tenir compte de ces modifications.

Contrairement à la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire la capacité de stockage et de réabsorption semble mûrir à des rythmes beaucoup plus lents. La sécrétion tubulaire est réduite à la naissance à environ 20% à 30% de la capacité adulte mais mûrit à l'âge de 15 mois. La réabsorption tubulaire est la dernière fonction rénale à mûrir et n'atteint les niveaux adultes qu'à l'âge de 2 ans. Ce retard de développement des fonctions tubulaires peut avoir des effets variables sur la

CL de certains médicaments pour lesquels la sécrétion ou la réabsorption tubulaire est importante chez l'adulte.

1.3.4. Particularités pharmacodynamiques

il y a peu d'informations sur la façon dont la croissance et le développement humains et leur intersection avec la maladie ont un impact sur la pharmacodynamie mais il est admis que le développement peut modifier l'action et la réponse à un médicament [25]. Les différences pharmacologiques se traduisent par une réponse (efficacité ou tolérance) particulière aux médicaments [29].

Les changements dans la pharmacodynamie (PD) au cours du développement doivent être considérés comme ayant leur propre dimension. Contrairement aux adultes, les patients pédiatriques continuent d'être des « orphelins pharmacodynamiques ». Il est largement admis que la croissance et le développement humains normaux peuvent influencer à la fois la PK et la PD étudiées en binôme. Il est clair que toute évaluation de la pharmacodynamie chez l'enfant doit prendre en considération l'influence de l'ontogénie sur l'efficacité ou l'innocuité d'un médicament donné par rapport aux différences liées à l'âge.

1.4.L'infection bactérienne néonatale

1.4.1. Particularités de l'infection bactérienne néonatale

Les infections néonatales sont différentes des infections observées chez l'adulte ou l'enfant plus grand sur plusieurs points. Les facteurs liés à l'hôte et le nombre important de pathogènes potentiels posent de véritables challenges diagnostiques et thérapeutiques chez le nouveau-né. Les nouveau-nés présentent un déficit de l'immunité humorale et cellulaire avec une production plus faible d'immunoglobulines que les enfants plus âgés et les adultes. Les fonctions du complément et des lymphocytes T sont également moins efficaces, rendant les mécanismes de défense contre les bactéries insuffisants [30]. Cette immaturité des

réponses immunitaires ainsi que celle des barrières physiques comme la peau et les muqueuses, sont à l'origine de la grande fragilité des nouveau-nés vis-à-vis des infections bactériennes. Les nouveau-nés de petit poids de naissance (prématuré et PN faible pour l'âge gestationnel) ont une immunité encore plus immature fonctionnellement et sont ainsi particulièrement exposés au risque d'infection [28]. La présentation clinique des infections néonatales est non spécifique et le processus infectieux a souvent une progression sévère. Ceci résulte, au moins en partie, de l'immaturité immunologique néonatale [29]. Très certainement liées à d'autres facteurs intrinsèques (anatomie, vascularisation des tissus, perméabilité des membranes…), les infections néonatales impliquent rapidement plusieurs organes et sont souvent associées à une atteinte méningée. Par conséquent, les taux de mortalité globale et de séquelles de développement neurologique liés à l'infection sont plus élevés que ceux observés chez les enfants plus âgés ou chez les adultes[30]. De plus, les particularités immunologiques des nouveau-nés sont aussi à l'origine des difficultés à interpréter les résultats des analyses biologiques comme le dosage de certains marqueurs biologiques de l'infection et de l'inflammation.

Egalement, la mise en culture des échantillons biologiques reste le «gold standard» du diagnostic des infections mais sa sensibilité peut être diminuée chez le nouveau-né [31]. L'utilisation précoce des antibiotiques en période prénatale ou périnatale peut rendre négatifs les résultats d'une culture bactérienne. En outre, l'incapacité à obtenir un échantillon adéquat pour la mise en culture compromet le diagnostic d'une infection. Par conséquent, chez les nouveau-nés ayant un diagnostic clinique d'infection, l'identification de l'agent causal et la détermination de sa sensibilité aux différents antibiotiques ne sont pas toujours possibles. Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique sont alors essentiellement guidés par la présentation et l'examen clinique du nouveau-né.

Cependant, les signes cliniques d'infection sont généralement non spécifiques, ce qui pose un problème diagnostique et thérapeutique

1.4.2. Infection materno fœtale

1.4.2.1. Mode de transmission

La transmission de l'infection se fait de la mère au fœtus soit avant l'accouchement (in utero), soit pendant l'accouchement (en per partum). Le point de départ de l'infection de l'enfant est la mère qui peut être soit infectée (infection urinaire, génitale à type de cervicite, endométrite, septicémie avec fièvre élevée), soit colonisée (porteuse asymptomatique de germes).

❖ In utéro :

Ici, la contamination se fait soit par deux mécanismes : soit par la voie hématogène soit par la voie ascendante avec ou sans rupture des membranes.

➢ La voie hématogène.

- Soit par passage direct du germe du sang maternel au sang fœtal dans la veine ombilicale
- Soit à partir d'un foyer placentaire, le placenta jouant le rôle de première barrière de défense par la constitution d'un abcès ; celui-ci s'ouvrant secondairement dans le flux sanguin fœtal
- Soit par voie amniotique, l'abcès placentaire s'ouvrant cette fois dans le liquide amniotique.

Ce mode de contamination est rare et induit une septicémie foetale avec possibilité de localisation, notamment hépatique et méningée

➢ La voie ascendante avec ou sans rupture des membranes.

Plus fréquemment, l'infection se transmet à partir d'une amniotite acquise par voie trans-cervicale :

- Soit après rupture des membranes, les germes atteignant ainsi le liquide amniotique ;
- Soit avec les membranes intactes, par le biais d'une infection du pôle inférieur de l'œuf, favorisée par l'ouverture du col en fin de grossesse ; d'où une chorioamniotite avec infection du liquide amniotique.

Dans les deux cas le fœtus va se contaminer par déglutition du liquide amniotique infecté. Cette colonisation des voies aériennes et du tube digestif peut entraîner d'emblée ou secondairement une dissémination de l'infection.

❖ **In perpartum**

L'infection peut se produire au moment du passage de la filière génitale à partir de la flore des voies génitales (mère infectée ou non). Il peut s'agir soit de germes saprophytes (staphylococcus à coagulase négatif, corynebactéries, lactobacilles, acinetobacter), soit de germes pathogènes (streptocoques B et A, Escherichia coli, gonocoque, Chlamydia, Listeria). C'est l'inhalation pathologique des sécrétions vaginales, provoquée par un travail prolongé, des difficultés de délivrance, qui entraîne d'abord une colonisation des voies aériennes inférieures et supérieures de l'enfant, puis éventuellement une infection bactérienne respiratoire, et enfin une possibilité d'essaimage à distance de l'infection bactérienne (infection toujours décalée de plusieurs jours, surtout les infections localisées à la peau, aux poumons, aux conjonctives et aux méninges).

1.4.2.2. Le diagnostic [32]

1.4.2.2.1. Critères anamnestiques

Connus dès la naissance, ils permettent de définir des situations de "probabilité" ou de "haut risque" et de choisir les enfants qui doivent faire l'objet de surveillance clinique et biologique particulière, voire d'une antibiothérapie d'emblée.

❖ **Critères majeurs**

Les critères majeurs, fortement liés à une infection néonatale sont:

- tableaux évocateurs d'une chorioamniotite
- jumeau atteint d'une IMF
- température maternelle supérieure ou égale 38C 48 heures avant ou après l'accouchement
- prématurité spontanée < 35 semaines d'aménorrhée (SA)
- durée d'ouverture de la poche des eaux supérieure ou égale 18 heures
- infection vaginale ou urinaire

❖ **Critères mineurs**

Peu liés à une infection néonatale, ils sont relativement fréquents :

- durée d'ouverture prolongée de la poche des eaux > 12 heures mais < 18 heures
- prématurité spontanée < 37 SA et ≥ 35 SA
- anomalie du rythme cardiaque fœtal ou une asphyxie fœtale inexpliquée
- liquide amniotique teinté ou méconial

1.4.2.2.2. **Arguments cliniques** [33]

Les signes cliniques suivant font évoquer une infection néonatale bactérienne.

❖ Signes généraux : Altération de l'état général, fièvre (température sup ≥38°C) ou hypothermie (température <36°C)

❖ Signes respiratoires : Détresse respiratoire (geignement, battement des ailes du nez, balancement thoraco-abdominal, signes de rétraction), tachypnée (FR>60cpm), apnée ;

❖ Signes hémodynamiques : tachycardie (>160bpm), bradycardie (<80 bpm), signes de choc (augmentation du temps de recoloration cutanée, pâleur, hypotension artérielle, oligurie)

❖ Signes neurologiques : Somnolence, irritabilité, hypotonie, convulsion, bombement de la fontanelle

❖ Signes digestifs : refus de boire, vomissement, diarrhée, ballonnement abdominal.

La majorité de ces signes ne sont pas spécifiques d'une infection bactérienne

Décrire les signes cliniques d'une INN reviendrait à citer la presque totalité des anomalies que peut présenter un nouveau-né. Ces signes sont regroupés dans le tableau suivant.

1.4.2.2.3. Arguments paracliniques

❖ Bilan biologique

➢ Hémogramme

La NFS, en raison de son caractère peu spécifique dans l'infection néonatale précoce, est peu contributive mais constitue néanmoins un examen réalisé en routine dans le diagnostic de l'infection néonatale. Les trois lignées médullaires peuvent être touchées lors de l'infection néonatale, les anomalies les plus intéressantes pour le diagnostic de l'infection concernent la lignée granuleuse. Les anomalies suivantes peuvent être observées :

- Leucopénie < 5000 /mm3 ou Hyperleucocytose > 30 000 /mm3
- Neutropénie < 1500 /mm3 ou PNN > 15 000 /mm3
- Thrombopénie < 150 000 /mm3

La leucocytose ou la leucopénie sont peu contributives au diagnostic d'infection materno-fœtale. En effet, ces marqueurs sont influencés par l'hypoxie, l'hyperthermie, l'hypertension artérielle gravidique.

La thrombopénie est un signe fréquent au cours des infections materno-foetales, mais, sauf lorsqu'elle est associée à une CIVD, elle est relativement retardée et modérée.

➢ La CRP

La CRP, protéine de la phase aigüe de l'inflammation est le marqueur inflammatoire le plus largement utilisé.. L'augmentation de la CRP (Protéine C-Réactive, synthétisée par le foie dans les processus de nécrose tissulaire, en particulier infectieuse) : définie par un taux sérique < 20 mg/l selon les auteurs, elle est un signe en faveur de l'infection bactérienne. En absence d'arguments cliniques ou bactériologiques, une élévation modérée de la CRP n'est pas un critère suffisant pour débuter une antibiothérapie, du fait des faux positifs liés à des causes non infectieuses. En revanche, son dosage répété au cours de la surveillance de nouveau-nés suspects d'infection, notamment entre 12 et 72 heures de vie, contribue à différencier les nouveau-nés probablement infectés de ceux chez qui l'antibiothérapie peut ne pas être initiée ou poursuivie. Il est recommandé d'effectuer un dosage de la CRP à l'instauration d'une antibiothérapie chez un nouveau-né suspect d'INBP lorsque celle-ci est débutée après 12 heures de vie. La réalisation d'un dosage de la CRP 24 et 48 heures après le début de l'antibiothérapie peut être utile pour conforter la décision d'arrêter une antibiothérapie chez un nouveau-né pour lequel l'hémoculture est négative à 48 heures[33].

- Les autres marqueurs inflammatoires

La Procalcitonine

Les performances diagnostiques de la PCT semblent intéressantes mais les variations horaires du taux de la PCT durant les 48 premières heures de vie, le manque d'évaluation large de sa spécificité, les cas de faux négatifs décrits font que ce paramètre n'est pas indiqué chez le nouveau-né suspecté d'infection maternofoetale.

L'hyperfibrinogénémie

Elle est définie par un taux > 3,5g/l pendant les 48 premières heures, >4g/l ensuite, est assez fréquente, mais souvent retardée.

Les interleukines

Actuellement l'Il6 est l'interleukine la mieux validée mais ne constitue pas actuellement un examen de routine. Le dosage sérique de l'Il6 dans les 12 premières heures de vie apparaît intéressant pour le diagnostic précoce de l'infection chez le nouveau-né (notamment en salle de naissance sur sang de cordon). Son élévation rapide et franche est plus performante pour différencier les nouveau-nés non infectés, des nouveau-nés qui développeront l'infection dans les 48 heures suivantes. La combinaison des dosages de l'Il6 et CRP après la 12e heure est nécessaire pour éviter les faux négatifs liés à la demi-vie courte de l'Il6

- Bilan Bactériologique

Les prélèvements centraux constituent la meilleure preuve de l'infection néonatale.

- Hémoculture

C'est l'examen de référence pour confirmer l'infection néonatale. L'hémoculture n'est pas toujours positive dans les septicémies (moins de 50 % des cas). Il est recommandé de prélever une hémoculture pour tout nouveau0né qui présente des signes cliniques avant l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste. L'hémoculture devra être prélevée dans un flacon pédiatrique avec un volume cible de 2ml de sang et au minimum de 1 ml.

- La ponction lombaire

Il est recommandé de réaliser une ponction lombaire devant une suspicion d'infection néonatale chez le nouveau-né dans les conditions suivantes :

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

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

réalisation de la ponction lombaire ne doit pas retarder l'administration de l'antibiothérapie.

Au total

On distingue chez le nouveau-né suspect d'infection 3 situations à l'issue de l'anamnèse maternelle, de l'examen clinique et des tests biologiques :

- **Infection materno-foetale certaine**

Il s'agit d'un diagnostic posé à chaque fois qu'un prélèvement central revient positif avec identification d'un germe pathogène.

- **Infection materno-foetale possible**

Il s'agit de la situation où le tableau clinique, l'anamnèse maternelle et l'évolution de l'enfant sont évocateurs d'infection alors que les prélèvements centraux sont restés négatifs, et que les prélèvements gastriques et périphériques sont positifs ou non.

- **Absence d'infection materno-foetale**

Dans certains cas, la rapidité de l'amélioration clinique, l'absence d'anomalie biologique et la négativité des prélèvements bactériologiques permettent d'éliminer l'infection bactérienne.

1.4.3 Infection bactérienne néonatale secondaire

Elles sont moins fréquentes que les IMF et surviennent après un délai de plusieurs jours de la naissance. Elles résultent, le plus souvent, d'un germe provenant de l'environnement direct du nouveau-né, de l'alimentation ou bien d'un germe maternel révélé secondairement ou effectivement acquis à distance de la naissance.

Dans ce groupe, on peut distinguer les infections nosocomiales et les infections tardives primitives.

❖ **Les infections nosocomiales**

Il s'agit d'infections contractées au cours d'une hospitalisation et qui se manifestent cliniquement dans un délai de 48 à 72 heures après l'admission. En raison de leur fréquence et leur gravité, elles constituent un réel problème dans l'unité de soins intensif de néonatalogie, ces infections ont vu leur incidence croitre, en raison de la multiplication des procédures invasives diagnostique et thérapeutiques. La mortalité élevée et la multi résistance des germes, imposent des stratégies de prévention adaptées.

Physiopathologie

Le nouveau-né, stérile à la naissance, est rapidement colonisé par des germes provenant de sa mère et de l'environnement. Tout apport de germes à risque pathogène déséquilibre cette colonisation. 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 trouble du transit et de retard à l'alimentation. Les nouveau-nés, très dépendants du personnel, sont soumis à des thérapeutiques « agressives » avec effraction des barrières cutanéomuqueuses et autant de portes d'entrée. Enfin l'enfant peut être contaminé au cours de son alimentation.

❖ **Les infections primitives tardives** [35]

Il peut s'agir d'une infection septicémique qui peut se révéler brutalement par un état de choc, avoir une évolution fulminante et provoquer le décès en quelques heures. Son début peut être insidieux ou marqué par les signes cliniques d'une autre affection en cours. Il faut donc être alerté devant des signes peu spécifiques (apnées, refus de boire, troubles digestifs, ictère) et ne pas négliger des signes plus évocateurs (trouble de la régulation thermique, mauvaise hémodynamique périphérique, éruptions cutanées, hépatosplénomégalie).

L'infection peut être localisée, chaque organe atteint donnant alors un tableau spécifique. Une localisation quelconque peut être le témoin d'une septicémie ou entraîner la généralisation de l'infection. Le diagnostic différentiel se pose ainsi avec toutes les autres affections. Devant la multiplicité et l'absence de spécificité des signes et en raison de la gravité des infections secondaires, il faut toujours évoquer ce diagnostic et pratiquer les examens complémentaires nécessaires.

- **Tableaux cliniques**

L'infection septicémique peut se révéler brutalement par un état de choc, avoir une évolution fulminante et provoquer le décès en quelques heures. Son début peut être insidieux ou marqué par les signes cliniques d'une autre affection en cours. Il faut donc être alerté devant des signes peu spécifiques (apnées, refus de boire, troubles digestifs, ictère) et ne pas négliger des signes plus évocateurs (trouble de la régulation thermique, mauvaise hémodynamique, éruptions cutanées, hépatosplénomégalie).

L'infection peut être localisée, chaque organe atteint donnant alors un tableau spécifique. Une localisation quelconque peut être le témoin d'une septicémie ou entraîner la généralisation de l'infection. Les tableaux cliniques sont similaires de l'infection bactérienne précoce mais avec des tableaux localisés : Pneumopathies, Méningites, Infections urinaires, Infections intestinales, Infections ostéo-articulaires, Infections oculaires Otite moyenne aiguë, Infections cutanées. Devant la multiplicité et l'absence de spécificité des signes et en raison de la gravité des infections secondaires, il faut toujours évoquer ce diagnostic et pratiquer les examens complémentaires nécessaires.

- **Paraclinique**
  - Prélèvements bactériologiques

Ils doivent être effectués avant toute antibiothérapie : hémoculture, uroculture, PL sont systématique ; les prélèvements périphériques ont beaucoup moins de valeur

qu'en cas d'infection materno-foetale, mais les cultures quantitatives de germes retrouvés dans les selles ou le pharynx peuvent être utiles pour déterminer la flore dominante. Les prélèvements effectués par ponction (d'une pustule, d'une abcès, d'une articulation) permettent d'isoler rapidement le germe en cause et d'obtenir son antibiogramme.

- Examens hématologiques

Ils sont souvent très évocateurs :

- hyperleucocytose à polynucléaires en cas d'infection localisée ou leuco-neutropénie en cas de septicémie ;
- thrombopénie fréquente, souvent profonde anémie hémolytique par fragilisation des hématies par les polysaccharides bactériens ;

Des signes d'inflammation biologique sont facilement retrouvés : une hyperfibrinogénémie peut être masqué par une insuffisance hépatique ou un syndrome de condensation ; l'augmentation de la CRP paraît beaucoup plus intéressante, d'autant plus qu'il s'agit d'un signe précoce et fidèle.

D'autres anomalies biologiques sont fréquemment présentes, témoignant de la gravité de l'infection (acidose métabolique) ou de ses conséquences sur l'homéostasie (hypoglycémie, hyponatrémie, CIVD,…).

1.5. Antibiothérapie des infections bactériennes néonatales

1.5.1. Principes généraux Antibiothérapie

L'antibiothérapie curative peut être :

- non documentée, dans ce cas l'étiologie bactérienne est probable. Cette situation correspond à l'antibiothérapie probabiliste ou
- documentée ou ciblée, dans ce cas la bactérie est mise en évidence par les techniques habituelles d'identification à partir des prélèvements pathologiques et sa sensibilité est connue. C'est la situation idéale mais non la fréquente[17].

Choix de l'antibiothérapie

➢ Critères bactériologiques

Il s'agit de l'identification du germe après prélèvement microbiologique et l'étude de sa sensibilité in vitro aux antibiotiques. Ces critères sont d'un plus grand intérêt dans le traitement des infections sévères (septicémie, méningites) ou dans le cas d'infections susceptibles d'être dues à un germe multi résistant (infection nosocomiale). En l'absence du germe en cause, le choix de l'antibiotique repose sur le diagnostic clinique en fonction des germes habituellement responsables de la pathologie préjugée et de leur sensibilité usuelle connue aux antibiotiques.

➢ Critère pharmacocinétique

Pour que l'antibiotique choisi soit actif, il doit diffuser et être présent sous forme active au site infecté, à une concentration supérieure à sa CMI vis-à-vis du germe considéré. Il doit être choisi en fonction du site infectieux et de ses caractéristiques de diffusion (méninges, os, poumons.) ou d'élimination sous forme active (bile, urine)

➢ Critères individuels

Le choix d'un antibiotique doit prendre en compte le terrain, fragilité du nouveau-né, prématurité.

Les spécificités physiologiques entrainent une perturbation des paramètres cinétiques des médicaments, limitant le choix des antibiotiques chez le nouveau-né.

➢ Critères de risque

- Critères de toxicité : à efficacité égale, l'antibiotique le moins toxique doit être privilégié.
- Critère écologique : l'utilisation des antibiotiques à spectre étroit adapté sera préférée à celle des antibiotiques à spectre large plus fortement inducteurs de résistances.

- Critère économique : à efficacité et tolérance égales, la préférence sera donnée à l'antibiotique le moins cher

Posologie et durée de traitement

La pénétration tissulaire dépend non seulement du tissu infecté mais aussi de schéma posologique retenu. Ainsi donc, la posologie et le nombre d'administrations quotidiennes recommandées pour chaque antibiotique doivent être respectés durant toute la durée du traitement. La concentration plasmatique des antibiotiques est un paramètre essentiel dans leur activité, donc leur efficacité. Elle dépend des conditions d'administrations qui sont : le nombre d'administrations (unique ou répétées), de la voie d'administration (orale ou parentérale) et du nombre de compartiments dans lesquels ils se distribuent. La recherche d'une concentration sanguine idéale permet d'éviter le surdosage avec la survenue d'effets secondaires, et d'autre part le sous-dosage et l'apparition de résistances microbiennes.

La durée de traitement est variable selon le germe, la localisation, et le terrain.

Efficacité du traitement

L'efficacité d'une antibiothérapie se juge principalement sur l'amélioration clinique rapide et sur la stérilisation des prélèvements bactériologiques.

L'échec d'une antibiothérapie se défini par la persistance des signes locaux et généraux de l'infection après 48 à 72 heures de traitement à concentration efficace, l'apparition d'une nouvelle localisation septique ou l'extension locale ou générale de l'infection avec persistance de la ou des mêmes(s) bactérie(s) malgré une antibiothérapie jugée initialement adaptée. La rechute est définie par la réapparition, après l'arrêt du traitement, du syndrome infectieux et de la même bactérie.

1.5.2. Antibiothérapie de l'infection materno-fœtale [36,37]

L'antibiothérapie de première intention est décidée en fonction du contexte clinique et biologique qui aboutit au diagnostic de l'infection néonatale. Son choix tient compte de l'épidémiologie bactérienne locale, des variations locales des résistances microbiennes et des premiers résultats bactériologiques connus.

Une association de deux antibiotiques est recommandée dans toutes les situations (bêtalactamine + aminoside). L'association de deux antibiotiques synergiques (type beta-lactamine et aminoside) a pour but d'élargir le spectre antibactérien, de diminuer la fréquence de mutants résistants et d'être plus rapidement bactéricide qu'une monothérapie, en réduisant un effet inoculum éventuel. Si l'enfant est symptomatique avec un tableau clinique préoccupant (troubles hémodynamiques et/ou troubles respiratoires persistants et/ou troubles neurologiques), ou si la mère a reçu une antibiothérapie prolongée récente, une association de trois antibiotiques est généralement conseillée ; ampicilline/amoxicilline + céfotaxime + aminoside.

Ainsi, la proposition de choix de l'antibiothérapie de première intention doit tenir compte de la gravité de l'état clinique du nouveau-né, de l'existence d'une antibiothérapie maternelle prolongée récente ou d'une hospitalisation, du germe pressenti.

Indications de l'antibiothérapie :

Chez le nouveau-né symptomatique, dans un contexte infectieux ou sans raison apparente : Un traitement antibiotique probabiliste intraveineux doit être administré en urgence après bilan clinique, bactériologique (une hémoculture, ponction lombaire si l'état de l'enfant le permet) et biologique.

Chez le nouveau-né asymptomatique : En l'absence de signes cliniques, l'indication d'une antibiothérapie de présomption est basée essentiellement sur les arguments anamnestiques tels que décrits. L'antibiothérapie est probabiliste en urgence par voie intraveineuse après un bilan clinique et paraclinique. Au bout de 48 heures de traitement, une mise au point est faite sur l'état clinique de l'enfant, les résultats des examens biologiques et bactériologiques, pour décider ou non de prolonger le traitement. Trois situations se présentent :

- L'infection est certaine en cas de bactériémie ou méningite: le traitement antibiotique sera adapté à la localisation et au germe identifié par voie intraveineuse pendant 8 jours pour les infections systémiques et 15 à 21 jours au minimum selon les germes pour les cas de méningite. Pour les aminosides : Deux injections au total sont préconisées. Elles seront espacées d'au moins 24 à 48 heures selon l'âge et l'état clinique de l'enfant. La durée du traitement aminoside peut être prolongée en cas d'infection sévère ou en cas de germe particulier. Un relais oral n'est pas recommandé dans ces situations d'infections documentées par l'hémoculture ou le liquide céphalo-rachidien.
- L'infection est probable en cas d'hémoculture et de PL négative, et/ou signes cliniques infectieux et/ou anomalies de la NFS et/ou CRP anormale: le traitement antibiotique sera poursuivi et la durée du traitement est à adapter à la clinique et à la biologie.
- L'infection est absente : arrêt du traitement antibiotique à 48 heures de traitement.

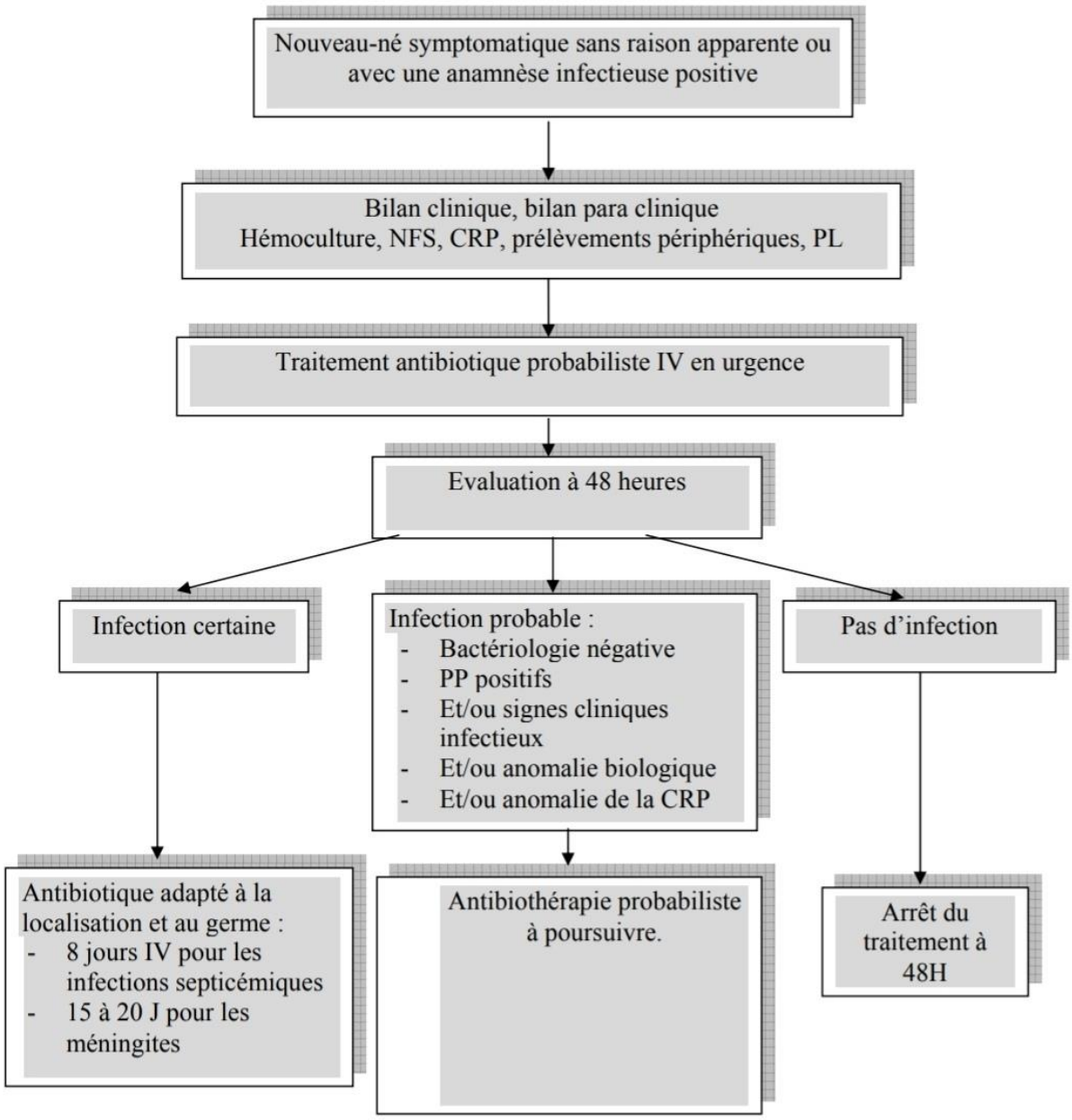


Figure 2 : Algorithme du traitement antibiotique de l'Infection materno-foetale

1.5.3. Antibiothérapie de l'infection néonatale secondaire[35,38,39]

Les principes du choix du traitement, basés sur la reconnaissance de l'épidémiologie bactérienne, ne sont pas donc différents. Toutefois, certains germes sont suspectés grâce au contexte clinique et aux signes biologiques et radiologiques, ce qui peut orienter l'antibiothérapie.

❖ Méningite bactérienne

Tableau II : Antibiothérapie des méningites néonatales

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

❖ Pneumopathie bactérienne

Tableau III : Antibiothérapie des pneumopathies bactériennes

Situations cliniques	**Antibiothérapie préférentielle**	**Durée**	**Commentaire**
Les pneumopathies Bactériennes Cibles essentielles du traitement : - Pneumocoque - Haemophilus influenzae	Amoxicilline ou Ampicilline + Gentamicine par voie parentérale si la détresse est bien tolérée un relais per os par amoxicilline/acide clavulanique est possible	5 à 7 jours	Le traitement de la pneumonie doit inclure le traitement de l'hypoxémie (supplément d'oxygène et, si nécessaire, ventilation mécanique), le drainage des épanchements purulents pleuraux et le maintien de l'état d'hydratation et de l'équilibre ionique.
En cas de suspicion d'infection staphylococcique (pneumatocèles, empyème, abcès cutanés ou pustules, ou omphalite associée)	Pénicilline antistaphylococcique (cloxacilline, flucloxacilline) ou vancomycine	3 à 6 semaines	

❖ Infections urinaires

Tableau IV : Antibiothérapie des pneumopathies bactériennes

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

❖ Infections ostéo-articulaires

Tableau V : Antibiothérapie des infections ostéo-articulaires

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

❖ Infections cutanées

Tableau VI : Antibiothérapie des infections cutanées

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

2. CADRE ET METHODE D'ETUDE

2.1.Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée dans **l'unité de néonatologie de la clinique universitaire de Pédiatrie et Génétique Médicale (CUPGM) du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert KOUTOUKOU-MAGA (CNHU-HKM)**. Situé dans la capitale de la République du Bénin, le CNHU-HKM est l'hôpital de référence dans la pyramide sanitaire du pays. Il a été créé le 30 octobre 1962 par la loi N°62-36 sous le nom « Hôpital Hubert MAGA » ou vulgairement appelé « hôpital 350 lits ». Par le décret n° 490 du 21 Décembre 1966, il change de statut et devient le Centre National Hospitalier. Avec la création de l'université par le décret n°70-217/CP/MEN le 21 Août 1970, il devient Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou. En novembre 2001, à l'inauguration de l'unité de scanographie et dans le but d'immortaliser la mémoire du Président MAGA, l'hôpital devient le Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM). Par décret N° 2022-526 du 07 Septembre 2022, l'Hôpital d'Instruction des Armées est fusionnée par absorption au CNHU-HKM.

Il est limité:

- au nord et à l'Est par le camp militaire GUEZO
- au sud par la Présidence de la République, de laquelle elle est séparée par l'avenue Jean-Paul II
- à l'Ouest par le Ministère de l'Intérieur et de la Sécurité Publique et la Faculté des Sciences de la Santé (FSS) de Cotonou.

Le CNHU-HKM a pour vocation :

- d'offrir une meilleure qualité de soins aux usagers,
- d'assurer la formation pratique des agents de santé (médecins spécialistes, médecins généralistes, sages-femmes, infirmiers…)

- ❖ d'assurer l'enseignement et la recherche fondamentale et opérationnelle en médecine en liaison avec la faculté des sciences de la santé de Cotonou

L'unité de néonatologie du CNHU-HKM est située à proximité de la Clinique Universitaire de Gynéco-Obstétrique. Il a été créé en 1978, et réfectionné pour la première fois en 2007. Elle a subi une extension en 2015 et réfectionné à nouveau en 2018. Elle comprend deux grands secteurs : le secteur des nouveau-nés à terme situé au-rez-de-chaussée et le secteur des nouveau-nés de faibles poids de naissance à l'étage.

Le secteur des nouveau-nés à terme est subdivisé en quatre sous-secteurs :

- ❖ le sous-secteur des nouveau-nés sains
- ❖ le sous-secteur des nouveau-nés en détresse vitale nés au CNHU dit « in born »
- ❖ Le sous-secteur des nouveau-nés en détresse vitale référés dit « out born»
- ❖ le sous-secteur des nouveau-nés malades

Le secteur des faibles poids de naissance comporte aussi des sous-secteurs

- ❖ le sous-secteur des faibles poids de naissance « in Born »
- ❖ le sous-secteur des faibles poids de naissance « out Born »
- ❖ le sous-secteur des faibles poids de naissance sains

Chaque secteur comporte une salle de réception des nouveau-nés, une salle d'allaitement, une salle diététique, une salle de décontamination et des toilettes pour le personnel qui est constitué de trois pédiatres ; vingt-quatre infirmières dont deux spécialisées en pédiatrie ; seize aides-soignantes.

Ce personnel est renforcé par une équipe de médecin en étude de spécialité de pédiatrie et de gynécologie, d'étudiants en médecine générale et d'étudiantes infirmières. Nous effectuerons notre étude dans l'unité de néonatologie du service de Pédiatrie du CNHU HKM de Cotonou Bénin.

2.2.Méthode d'étude

2.2.1. Type et Période d'étude

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique, avec collecte de données rétrospective et prospective.

L'étude s'est déroulée sur 12mois. La partie rétrospective a couvert la période du 1er Juillet au 31 Décembre 2022 et celle prospective celle du 1er Janvier au 30 Juin 2023.

2.2.2. Population d'étude

- La cible primaire :
  - Les nouveau-nés hospitalisés dans l'unité de néonatologie de la CUPGM du CNHU-HKM dans la période d'étude et répondant aux critères d'inclusion.
- Cible secondaire :

Les mères des nouveau-nés hospitalisés dans l'unité de néonatologie de la CUPGM du CNHU-HKM.

- Critères d'inclusion
  - Pour les nouveau-nés
    - Etre Agé de 0 à 28 jours
    - Avoir bénéficié d'une prescription antibiotique
    - Une durée d'hospitalisation d'au moins 24h
  - Pour les mères
    - Avoir un nouveau-né hospitalisé dans l'unité dans la période et répondant aux critères d'inclusion des nouveau-nés ;
    - Avoir donné son consentement libre et éclairé
- Critères d'exclusion
  - Dossiers non exploitables

2.2.3. Echantillonnage

Il s'agissait d'un échantillonnage non probabiliste avec recrutement exhaustif. Tous les nouveau-nés remplissant les critères d'inclusion sur la période d'étude ont été recrutés.

❖ Variables

- Renseignements généraux : nom prénoms, sexe, âge, provenance ;
- Informations sur la Mère : âge ; gestité ; parité ; antécédents d'infection néonatale sur grossesse antérieure ;
- Informations sur la grossesse : suivi, infection génitale en fin grossesse, infection urinaire en fin grossesse;
- Informations sur l'accouchement : terme, rupture prématurée des membranes, mode d'accouchement, liquide amniotique (LA), poids de naissance (PN), réanimation néonatale ;
- Bilan paraclinique : CRP, NFS, hémoculture, examen cytobactériologique (ECB) du liquide céphalorachidien (LCR), examen cytobactériologique des urines (ECBU) + antibiogramme, procalcitonine
- Eléments de prescription : nombre de prescription, molécules, voie d'administration, durée
- Evolution des nouveau-nés sous traitement
- Durée d'hospitalisation

2.2.4. Collecte des données

❖ Outils de collecte

Il s'agit :

- des registres d'hospitalisation
- des dossiers médicaux des patients

- Une fiche d'enquête élaborée, digitalisée à l'aide du logiciel Kobocollect, testée et validée à cet effet.

Technique de collecte

Initialement, vingt-cinq (25) dossiers ont été sélectionnés au hasard pour tester notre fiche de dépouillement. Les données inutiles identifiées ont été supprimées et les imperfections corrigées.

Pour la collecte rétrospective, nous avons procédé à un dépouillement de tous les dossiers médicaux des nouveau-nés sur la période d'étude. Les dossiers des nouveau-nés répondant à nos critères d'inclusion ont été retenus puis nous avons procédé au remplissage du questionnaire à l'aide des informations recueillies.

Pour la collecte prospective nous avons interrogé les mères de nouveau-nés ayant donné leur consentement éclairé et dont les nouveau-nés répondaient à nos critères d'inclusion. Les informations recueillies ont été complétés par celles contenues dans les dossiers des nouveau-nés en rapport avec la prise en charge et l'évolution en cours d'hospitalisation.

2.2.5. Traitement et analyse des données

Les données recueillies ont été traitées avec les logiciels R 4.2.1, Word 2019 et Excel 2019. Les proportions ont été calculées pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne et écart type.

Les comparaisons de fréquence entre des sous-groupes ont été faites grâce au test de chi-2. Les valeurs de $P<5\%$ ont été considérées comme statistiquement significatives.

2.2.6. Considérations éthiques et administratives

L'accord des autorités compétentes à divers niveaux a été obtenu avant la collecte des données sur le terrain en l'occurrence celui du Directeur du CNHU- HKM et celui du Responsable du Service de Pédiatrie et Génétique Médical. Ensuite, le

consentement éclairé des mères a été obtenu avant remplissage du questionnaire. La confidentialité des données a été également assurée.

3. RESULTATS

3.1.Diagramme de flux

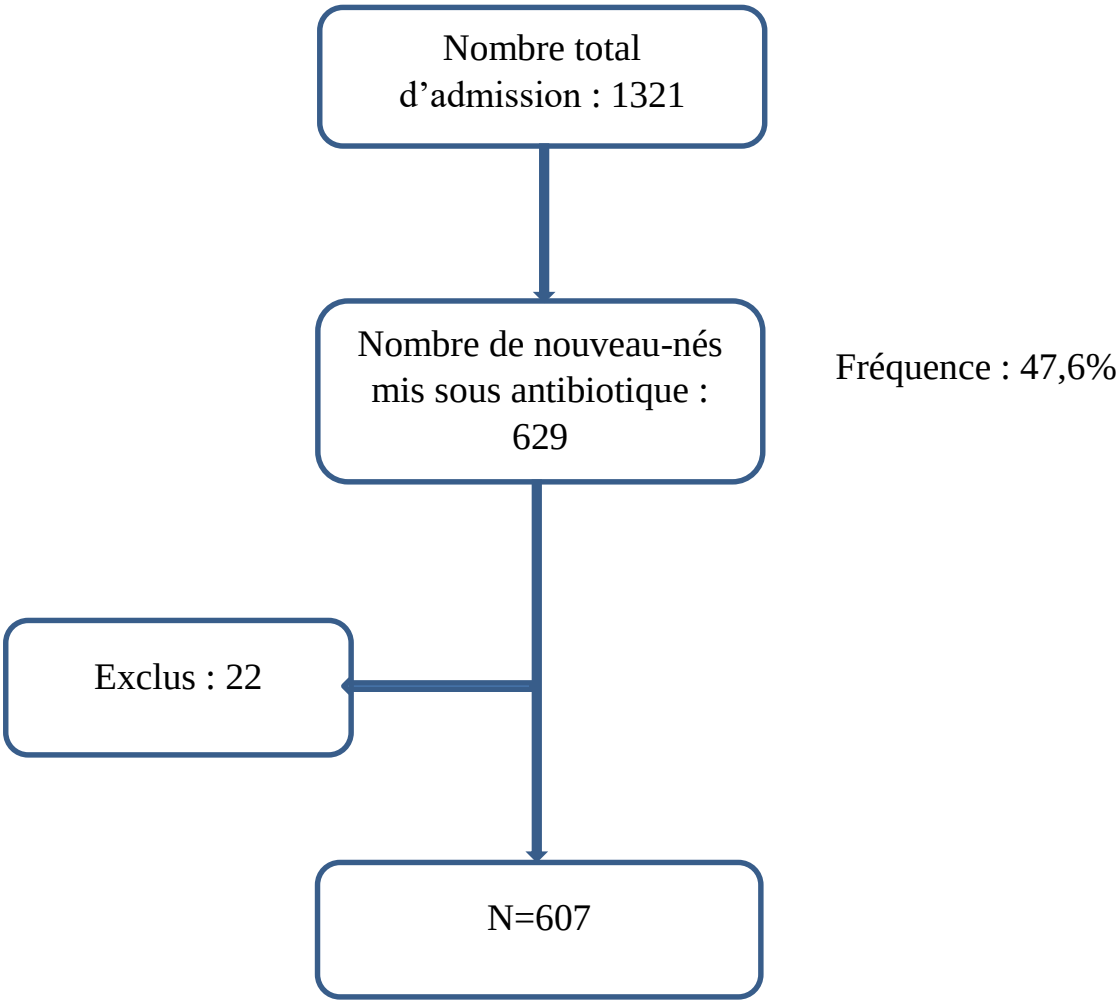


Figure 3 : Diagramme de flux des nouveau-nés ayant participé à l'étude.

3.2.Etude descriptive

3.2.1. Fréquence de prescription des antibiotiques

Au terme de notre étude, il ressort que la fréquence de prescription des antibiotiques est de 47,6% dans l'unité de Néonatologie du CNHU-HKM de Cotonou.

3.2.2. Caractéristiques sociodémographiques

Sexe

Sur 607 nouveau-nés, 307 (50,6%) étaient de sexe masculin contre 298 (49,1%) de sexe féminin soit un sex ratio de 1,03. Nous avons retrouvé un cas d'anomalie de la différenciation sexuelle.

Age

L'âge moyen était de 2,5 ± 5,7 jours. Les extrêmes d'âge étaient de 0 et 28 jours. La majorité des nouveau-nés étaient admis dans les trois premiers jours de vie.

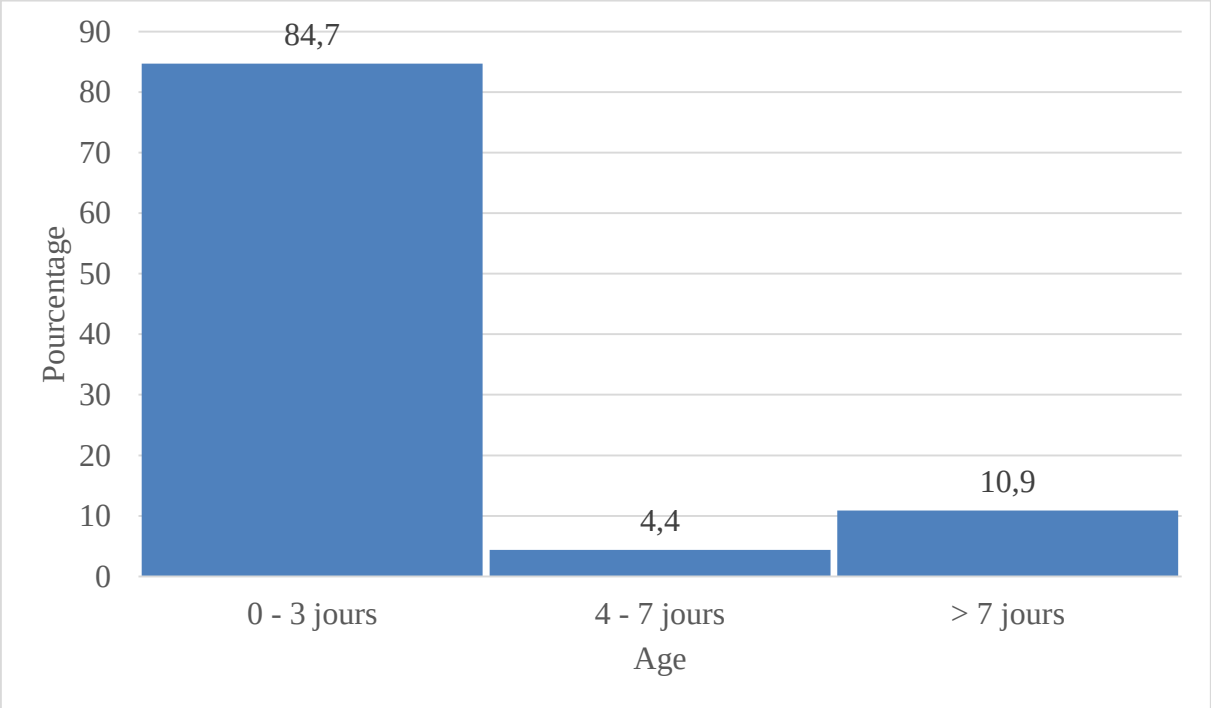


Figure 4 : Répartition des nouveau-nés selon l'âge à l'admission

Provenance

La majorité (69%) des patients de notre étude étaient nés intramuros, transférés directement de la maternité du service de Gynécologie Obstétrique du CNHU-HKM de Cotonou. Les autres nouveau-nés soit 31% provenaient des structures sanitaires périphériques de Cotonou et en dehors.

3.2.3. Caractéristiques sociodémographiques des mères

Tableau VII : Répartition des nouveau-nés en fonction de l'âge et de la profession des mères

	Effectif (N)	Pourcentage (%)
Age de la mère		
< 18	7	1,3
18 - 25	141	25,7
25 - 35	284	51,8
≥ 35	116	21,2
Profession		
Commerçante/Revendeuse	207	37,8
Artisane/Ouvrière	127	23,2
Elève/Etudiante	17	3,1
Fonctionnaire	64	11,7
Ménagère	78	14,2
Autres	55	10,0

La tranche d'âge comprise entre 25 et 35 ans était la plus représentée (51,8%) suivie de celle entre 18 et 25 ans (25,7%).

La majorité des mères des nouveau-nés étaient commerçantes ou revendeuses (37,8%).

3.2.4. Caractéristiques anamnestiques

Mode d'accouchement

Tableau VIII : Répartition des nouveau-nés en fonction du mode d'accouchement

	Effectif	**Pourcentage (%)**
Césarienne	269	44,3
Voie basse	338	55,7
Instrumenté	13	3,8
Non instrumenté	325	96,2

Dans notre étude, les naissances par voie basse prédominent à 55,7% contre 44,3% de naissances par césarienne.

Terme d'accouchement

Tableau IX : Répartition des nouveau-nés en fonction du terme d'accouchement

	Effectif	**Pourcentage** (%)
Terme		
< 35 SA	139	41,1
35 - 37 SA	67	19,8
37 - 42 SA	130	38,5
≥ 42 SA	2	0,6

Poids de naissance

Les résultats ont montré que les nouveau-nés dont le poids de naissance est compris entre 1500 et 2500 g étaient les plus représentés.

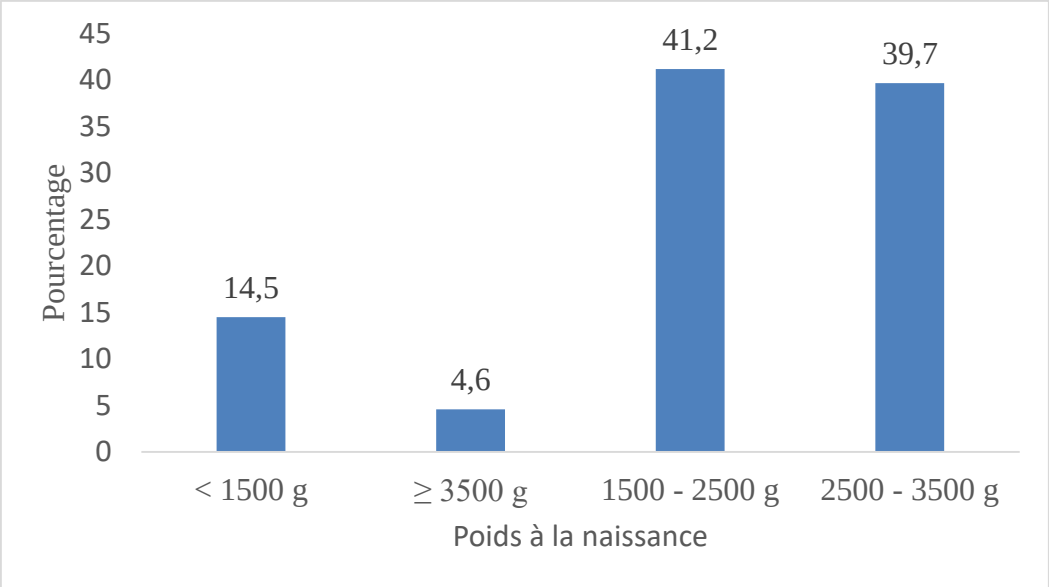


Figure 5 : Répartition des nouveau-nés en fonction du poids de naissance

Principaux critères infectieux anamnestiques

Tableau X : Répartition des nouveau-nés en fonction des critères infectieux anamnestiques

	Effectif	Pourcentage (%)
Fièvre maternelle (dans les 72h avant ou après l'accouchement)	44	7,2
Infection urinaire ou génitale en fin de grossesse	104	17,1
Rupture prématurée des membranes	124	20,4
≥ 18h	100	
12h-18h	24	
Infection du second jumeau	36	5,3
Souffrance fœtale non expliquée	79	6,1
Prématurité spontanée	206	33,9
< 35 SA	139	
35 - 37 SA	67	
Liquide amniotique		
Méconial/Teinté	183	30,2
Fétide	18	3,0

La prématurité spontanée (33,9%), le liquide amniotique méconial ou teinté (30,2%), et la rupture prématurée des membranes (20,4%) étaient les critères infectieux anamnestiques les plus rencontrés.

Score d'APGAR

Tableau XI : Répartition des nouveau-nés en fonction des scores d'APGAR à la 1ère, 5ème et 10ème minute

	Effectif	Pourcentage
APGAR 1e minute		
< 3	13	2,1
3 - 7	261	43
> 7	333	54,9
APGAR 5e minute		
< 3	4	0,7
3 - 7	126	20,8
> 7	477	78,6
APGAR 10e minute		
< 3	2	0,3
3 - 7	64	10,5
> 7	541	89,1

3.2.5. Données Cliniques

Motif d'admission des nouveau-nés

Tableau XII : Répartition des nouveau-nés en fonction du motif d'admission

	Effectif	Pourcentage
Prématurité	234	38,6
Détresse respiratoire	178	29,3
Surveillance post césarienne	109	18,0
Hyperthermie / Hypothermie	45	7,4
Ictère	22	3,6
Refus de téter	11	1,8
Vomissement	7	1,2
Convulsion	3	0,5
Diarrhée	2	0,3

Les principaux motifs d'admission étaient représentés par la prématurité (38,6), la détresse respiratoire (29,3) et la surveillance post césarienne (18,0).

Signes cliniques

Tableau XIII : Répartition des nouveau-nés en fonction des signes généraux

	Effectif	Pourcentage
Mauvaise impression générale	184	30,3
Hyperthermie/ hypothermie	50	8,2
Ictère	49	8,1
Pâleur	25	4,1
Teint grisâtre	6	1,0
Autres	10	1,6

L'impression générale était mauvaise chez 30,3% des nouveau-nés et 8,2% avaient une hypo/hyperthermie.

Tableau XIV : Répartition des nouveau-nés en fonction des signes hémodynamiques

	Effectif	Pourcentage
Pouls accéléré	28	4,6
Extrémités froides	14	2,3
Marbrures	2	0,3
Autres	15	2,5

Nous avons noté un pouls accéléré chez 4,6% des nouveau-nés.

Tableau XV : Répartition des nouveau-nés en fonction des signes respiratoires

	Effectif	Pourcentage
Polypnée/Bradypnée	293	48,3
Signes de lutte	237	39,0
Cyanose	60	9,9
Râles	26	4,3
Autres	9	1,5

Les signes respiratoires étaient principalement la Polypnée/Bradypnée retrouvée chez 48,3% des nouveau-nés et les signes de lutte (39%).

Tableau XVI : Répartition des nouveau-nés en fonction des signes neurologiques

	Effectif	Pourcentage
Hypotonie	97	16,0
Réflexes archaïques perturbés	94	15,5
Convulsions	12	2,0
Coma	7	1,2
Bombement de la fontanelle antérieure	5	0,8
Irritabilité	3	0,5
Autres	4	0,7

Au plan neurologique l'hypotonie (16%) et la perturbation des réflexes archaïques (15,5%) étaient les signes prédominants.

Tableau XVII : Répartition des nouveau-nés en fonction des signes digestifs

	Effectif	Pourcentage
Ballonnement abdominal	36	5,9
Hépatomégalie	4	0,7
Autres	14	2,3

Le ballonnement abdominal était présent chez 5,9% des nouveau-nés.

3.2.6. Données paracliniques

CRP

Tableau XVIII : Répartition des nouveau-nés en fonction de la CRP

	Effectif	Pourcentage
CRP H 24		
Négative	314	51,7
Positive >20mg/l	39	6,4
CRP H48		
Négative	190	31,3
Positive >20mg/l	20	3,3
Autre CRP		
Négative	137	22,6
Positive	69	11,4

NFS

Tableau **XIX :** Répartition des nouveau-nés en fonction de la NFS

	Effectif	Pourcentage
NFS	505	83,2
Hyperleucocytose > 25 G/L	39	7,7
Leucopénie <5G/L	49	9,7
Thrombopénie <150G/L	53	10,5

Hemoculture

Tableau XX : Répartition des nouveau-nés en fonction de l'hémoculture

	Effectif	Pourcentage
Hémoculture 1	**216**	**35,6**
Négative	171	79,2
Postive	**46**	**20,8**
Hémoculture 2	35	5,8
Négative	31	88,6
Positive	**4**	**11,4**
Hémoculture 3	5	0,8
Négative	3	60,0
Positive	**2**	**40,0**

Au total 256 hémocultures ont été réalisées et 52 étaient positives soit un taux de 20,3%. L'identification d'un germe bactérien a été faite sur 50 cultures (19,5%) et un champignon (candida albicans) sur 2 cultures.

ECB du LCR, ECB des Urines et Procalcitonine

Tableau XXI : Répartition des nouveau-nés en fonction de l'ECB du LCR, des urines et la procalcitonine

	Effectif	Pourcentage
ECB du LCR	66	10,9
Normal	61	92,4
Pathologique	5	7,6
ECBU	12	2,0
Négative	5	41,7
Positive	7	58,3
Pro calcitonine	2	0,3
Négative	2	100

Un germe a été identifié sur culture du LCR et un germe sur culture d'urine.

Au total, 310 nouveau-nés (51,1%) avaient un bilan infectieux normal. chez 77 nouveau-nés (12,7%), aucun bilan infectieux n'avait été réalisé.

Antibiogramme

Un germe bactérien a été identifié chez 52 nouveau-nés, soit 8,6% de l'effectif total.

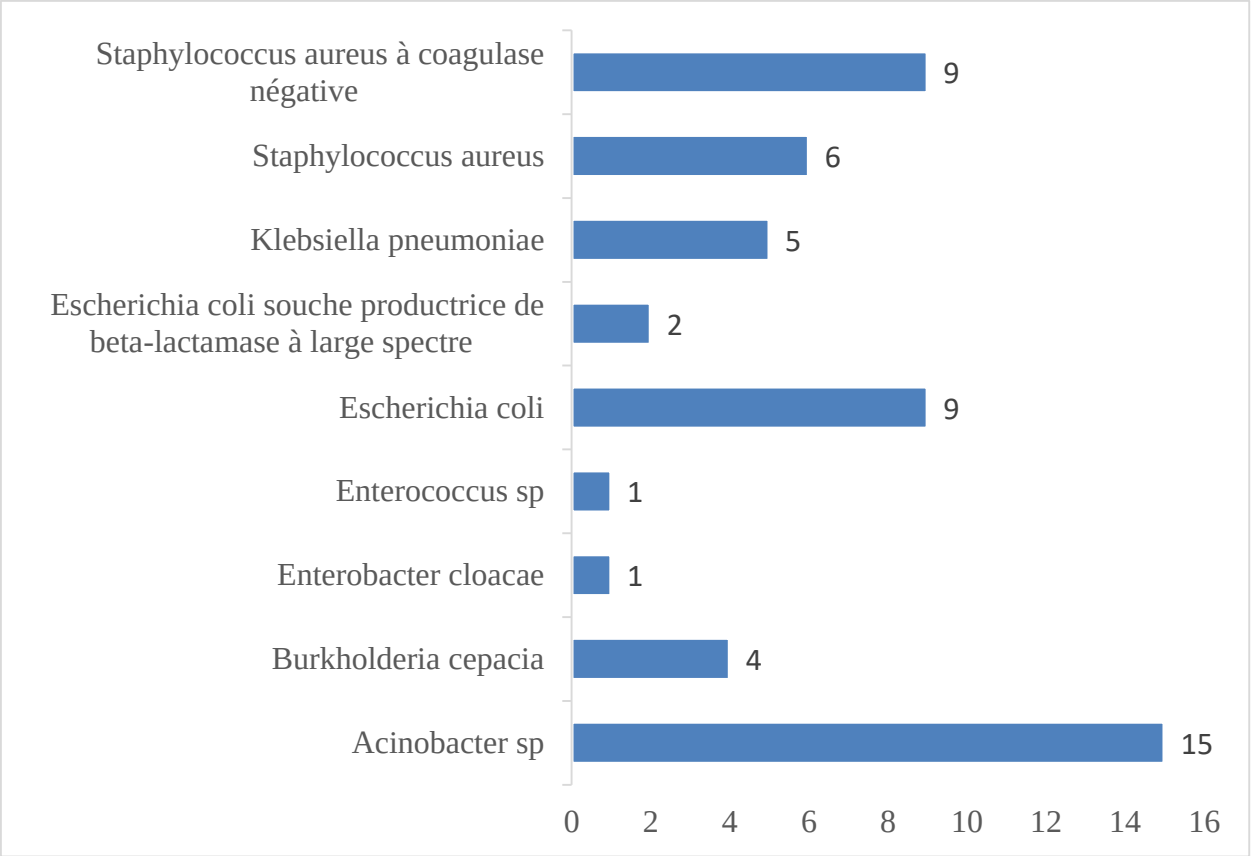


Figure 6 : Répartition des nouveau-nés en fonction des germes identifiés

3.2.7. Diagnostic évoqué

Tableau XXII : Répartition des nouveau-nés en fonction du diagnostic évoqué

	Effectif	Pourcentage
Infection materno-foetale	514	84,7
Infection respiratoire	53	7,6
Méningite	38	6,3
Infection digestive	37	6,1
Infection urinaire	5	0,8
Infection cutanée	5	0,8

L'infection materno-foetale représentait le diagnostic majoritairement évoqué. Dans certains cas plusieurs diagnostics infectieux étaient associés chez le nouveau-né.

3.2.8. Résumé

Tableau XXIII : Répartition des nouveau-nés en fonction de la conclusion globale

	Effectif	Pourcentage
Infection bactérienne probable	465	76,6
Infection bactérienne certaine	52	8,6
Pas d'infection bactérienne	90	14,8

Nous avons réparti les nouveau-nés en trois groupes au regard des résultats de l'évaluation clinique, biologiques et bactériologiques. Parmi les 90 nouveau-nés chez qui il n'existait aucune preuve clinique ou biologique d'infection bactérienne, l'antibiothérapie a été poursuivie chez 65 nouveau-nés soit 72,2% des cas.

3.2.9. Nombre d'antibiotique prescrit par nouveau-né

La majorité des nouveau-nés de notre étude avaient bénéficié d'une biantibiothérapie.

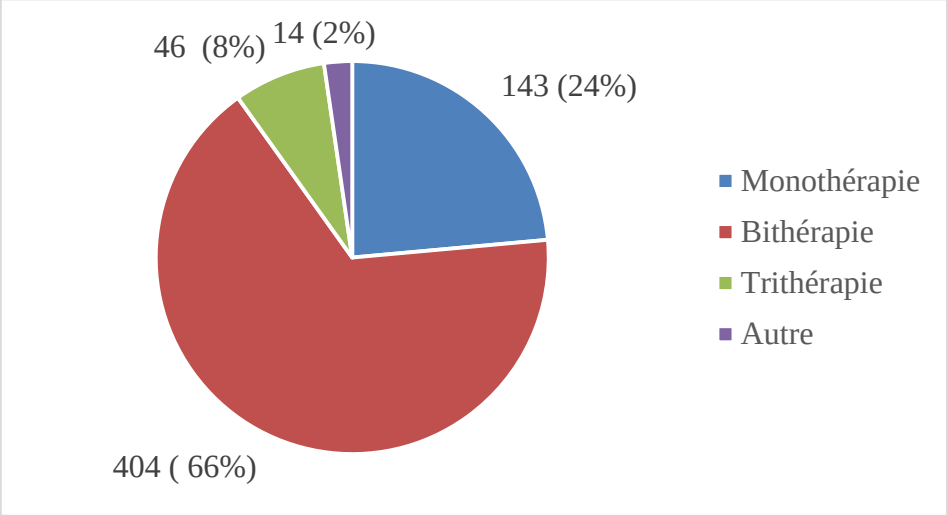


Figure 7 : Répartition des nouveau-nés en fonction du nombre d'antibiotiques

3.2.10. Antibiothérapie initiale et résultats de l'antibiogramme

En cas de non-conformité de l'antibiothérapie initiale à l'antibiogramme, l'antibiothérapie était modifiée conformément aux résultats de l'antibiogramme dans 56,5% (n = 26) des cas.

3.2.11. La prescription antibiotique

Au total, 1153 prescriptions d'antibiotiques sur la période d'étude.

Les antibiotiques les plus prescrits étaient le Céfotaxime et la Gentamicine. Le céfotaxime a été prescrit chez 96,0% de nouveau-nés et la gentamicine chez 64,1%.

La voie d'administration était essentiellement intraveineuse, 99,3% des cas. Chez la quasi-totalité des nouveau-nés de notre étude (99,5%), l'antibiothérapie initiale était prescrite avant réalisation éventuelle d'un antibiogramme.

Tableau XXIV : Répartition des antibiotiques donnés en première intention

		Voie d'administration			**Moment d'administration par rapport à l'antibiogramme**	
	Effectif	**IV**	**PO**	**Durée moyenne**	**Après**	**Avant**
Cefotaxime	**467**	467	0	6,3	0	467
Gentamicine	**113**	113	0	2	3	110
Metronidazole	**12**	12	0	6,5	0	12
Cefuroxime	**4**	3	1	4	0	4
Ciprofloxacine	**3**	3	0	8	0	3
Méropénème	**2**	2	0	**26**	**2**	0
Amikacine	**1**	1	0	3	1	0
Cefixime	**1**	0	**1**	8	0	1
Total	**603**	**601**	**2**	-	**6**	**597**

Tableau XXV : *Répartition des antibiotiques donnés en deuxième intention*

		Voie d'administration			**Moment d'administration par rapport à l'antibiogramme**	
	Effectif	IV	Per os	Durée moyenne	Après	Avant
Gentamicine	270	270	0	2	0	270
Cefotaxime	120	120	0	5,8	1	119
Metronidazole	53	53	0	7,9	0	53
Ciprofloxacine	**13**	13	0	10	0	13
Amikacine	7	7	0	4	3	4
Ampicilline	2	2	0	2	0	2
Méropénème	2	2	0	6,5	1	1
Lincomycine	1	1	0	2	0	1
Total	**468**	**467**	**0**	**-**	**5**	**463**

Tableau XXVI : *Répartition* des antibiotiques donnés en troisième intention

		Mode d'administration			**Moment d'administration par rapport à l'antibiogramme**	
	Effectif	IV	Per os	Durée moyenne	Après	Avant
Ciprofloxacine	17	17	0	6,2	3	14
Amikacine	**12**	12	0	5	9	3
Metronidazole	10	10	0	5,2	1	9
Méropénème	10	10	0	7,5	5	5
Gentamicine	6	6	0	2	0	5

Amoxicilline Acide clavulanique	4	2	2	10	1	3
Cefixime	1	1	0	2	0	1
Cefotaxime	1	1	0	4	0	1
Total	**61**	**59**	**2**	**-**	**21**	**41**

Tableau XXVII : Répartition *des antibiotiques donnés en quatrième intention*

			Durée moyenne d'administration	**Moment d'administration de l'antibiotique par rapport à l'antibiogramme**	
	Effectif	**IV**		Après	Avant
Méropénème	7	7	14,3	7	0
Ciprofloxacine	6	6	4,2	1	5
Amikacine	1	1	1	0	1
Total	**14**	**14**		**8**	**6**

Tableau XXVIII : Répartition des antibiotiques donnés en cinquième intention

	Effectif	**IV**	**Per os**	**Durée moyenne d'administration**	**Avant l'antibiogramme**
Cefotaxime	2	2	0	NA	2
Cefixime	1	0	1	NA	1
Total	**3**	**2**	**1**		**3**

3.2.12. Evolution

Tableau XXIX : Répartition des nouveau-nés en fonction de l'évolution

	Effectif	Pourcentage
Evolution sous antibiothérapie		
Favorable	483	79,6
Décès	109	18,0
Sortie contre avis médical	61	10,0

3.2.13. Durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation était de 8,2 ± 5,8 jours. La durée d'hospitalisation la plus courte était 1 jour et la plus longue était 57 jours.

3.3.Etude analytique

3.3.1. Facteurs associés à la prolongation de l'antibiothérapie

Tableau XXX : Répartition selon l'âge des nouveau-nés ayant un bilan infectieux négatif

	Arrêt de l'antibiothérapie		
	Non, N = 205	Oui, N = 105	p-valeur
Tranche d'âge			0,13
0 – 7 jours	185 (90,2%)	100 (95,2%)	
> 7 jours	20 (9,8%)	5 (4,8%)	

La majorité des nouveau-nés ayant un bilan négatif mais chez qui l'antibiothérapie a été poursuivie appartenaient à la tranche d'âge de 0-7 jours. Mais il n'existe aucune relation significative entre ces paramètres.

Tableau XXXI : Répartition selon le terme de naissance des nouveau-nés ayant un bilan infectieux négatif

	Arrêt de l'antibiothérapie		
	Non, N = 205	Oui, N = 105	p-valeur
Terme de la grossesse			**0,001**
< 37 SA	140 (68,3%)	52 (49,5%)	
≥ 37 SA	65 (31,7%)	53 (50,5%)	

La majorité des nouveau-nés ayant un bilan négatif mais chez qui l'antibiothérapie a été poursuivie étaient des prématurés. Il existe une relation significative entre ces paramètres.

Tableau XXXII : Répartition selon le poids de naissance des nouveau-nés ayant un bilan infectieux négatif

	Arrêt de l'antibiothérapie		
	Non, N = 205	Oui, N = 105	p-valeur
Poids de naissance			**<0,001**
< 2500 g	138 (67,3%)	39 (37,1%)	
> 2500 g	67 (32,7%)	66 (62,9%)	

La majorité des nouveau-nés ayant un bilan négatif mais chez qui l'antibiothérapie a été poursuivie avaient un poids de naissance inférieur à 2500g. Il existe relation significative entre ces paramètres.

4. DISCUSSION

4.1. Atteinte des objectifs

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'utilisation des antibiotiques dans l'unité de néonatologie du CNHU-HKM de Cotonou. Notre étude a permis de :

- Calculer la fréquence de la prescription des antibiotiques chez les nouveau-nés hospitalisés dans l'unité de néonatologie du CNHU-HKM de Cotonou;
- Déterminer les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et para cliniques des nouveau-nés mis sous antibiotiques pendant la période d'étude ;
- Vérifier l'adéquation de la prescription antibiotique avec le protocole utilisé dans l'unité de néonatologie ;
- Déterminer les facteurs associés à la mauvaise prescription ;
- Déterminer l'évolution après l'utilisation des antibiotiques prescrits ;

Au vu de ces résultats, nous pouvons dire que les objectifs que nous nous sommes assignés sont atteints.

4.2. Limites

Cette étude est étendue sur 12mois avec un recrutement exhaustif des cas. La durée de l'étude a été définie par la nécessité d'obtenir un échantillon statistiquement significatif. L'échantillonnage exhaustif respectant les critères d'inclusion a permis une bonne représentativité et la validité interne des résultats.

Certaines limites peuvent néanmoins être relevées par rapport à ce travail. Vu le caractère monocentrique de l'étude avec une population d'étude restreinte à l'unité de néonatologie du CNHU-HKM de Cotonou, nous ne pouvons pas généraliser les résultats aux autres hôpitaux. Dans la partie rétrospective de l'étude, certaines données étaient manquantes.

Malgré ces limites, les résultats auxquels nous sommes parvenus sont intéressants et permettent d'apprécier l'utilisation qui est faite des antibiotiques chez les nouveau-nés dans notre contexte.

4.3.Fréquence

Au terme de notre étude, il ressort que 47,6% des nouveau-nés malades admis dans l'unité ont reçu au moins un antibiotique. Nous avons enregistré 1153 prescriptions antibiotiques pour 607 nouveau-nés inclus dans l'étude, soit une moyenne de1,9 antibiotique par enfant. En France, dans une large étude impliquant un réseau de 23 services de néonatologie, Martin-Mons et al ont retrouvé une fréquence de 44,3% de prescription d'antibiotique [29]. Ces résultats s'assimilent à ceux d'Ollandzobo et al à Brazzaville qui montraient une fréquence de 54% dans leur série [14]. Une fréquence bien plus élevée (72%) était retrouvée par Cantey et al à Dallas au Texas [40]

De façon générale, la fréquence de prescription des antibiotiques est élevée en néonatologie. Cette situation est en corrélation avec la prévalence élevée de l'infection bactérienne néonatale d'une part qui représente l'une des principales causes de mortalité néonatale, mais reste liée d'autre part à une utilisation excessive des antibiotiques dans les unités de soins néonatals [14,41].

4.4.Caractéristiques Sociodémographiques des nouveau-nés

4.4.1. Sexe

Notre population d'étude était à prédominance masculine (50,6%) avec un sex ratio de 1,03. Ces résultats s'accordent avec ceux de la littérature qui montrent qu'il y'a une prédominance masculine dans les infections néonatales [14,42,43]

4.4.2. Âge

L'âge moyen était de 2,5 ± 5,7 jours avec des extrêmes de 0 et 28 jours. Ollandzobo et al. retrouvaient une moyenne d'âge de 1 ± 4,5 jours. L'antibiothérapie est plus fréquente dans les premiers jours de vie. En effet les

études montrent que la prévalence de l'infection néonatale est plus élevée dans la période néonatale précoce. L'infection néonatale est dominée par l'infection materno-fœtale qui s'exprime dès les premiers jours de vie (la première semaine). Kemezie et al ont trouvé dans une étude au Cameroun qu'au sein des nouveau-nés hospitalisés pour infection bactérienne, l'infection materno-fœtale a été la plus fréquente, 94% des cas, avec une nette prédominance dans la période néonatale très précoce (85%) soit les 72 premières heures de vie [43].

4.5.Données maternelles

La tranche d'âge comprise entre 25 et 35 ans était la plus représentée (51,8%), suivie de celle entre 18 et 25 ans (%). La majorité des mères (66,5%) étaient multipares. Ces résultats sont superposables à ceux de Kemezie et al. qui notaient que la tranche d'âge de 25 à 29 ans (29%) prédominait et que 50,7% des mères étaient multipares [43]

Le niveau socio-économique des mères était relativement bas. En effet, 14% d'entre elles n'avaient aucune activité rémunérée, 22,2% exerçaient une profession de manœuvre ou ouvrière et la majorité (38,7%) étaient commerçantes ou revendeuses.

4.6.Données anamnestiques

4.6.1. Mode d'accouchement

Les naissances par voie basse prédominaient à 55,7% contre 44,3% de naissances par césarienne. Cette proportion de césarienne est élevée dans notre étude comparée à la plupart des études disponibles. A Bamako, Diallo a trouvé dans sa série que 88,8% des naissances étaient par voie basse[44]. Harkani au Maroc a retrouvé seulement 18,5% de naissance par césarienne dans son étude [45].

4.6.2. Terme et poids de naissance

Les naissances prématurées prédominaient dans notre étude ; 57,5% des nouveau-nés étaient prématurés contre 42,5% nés à terme. Parmi les prématurés 35,9% étaient nés avant un âge gestationnel de 35SA. En effet au Bénin comme dans l'Afrique subsaharienne, la prématurité est fréquente et représente la première cause de mortalité néonatale [46].

Cette prédominance de prématurité est également retrouvée par Maury et al. dans leur série où les nouveau-nés prématurés représentaient 72,9 % de l'ensemble de la population d'étude. Martin-Mons et al ont retrouvé 51.5% de prématurés [47]. Contrairement à cette tendance, Ollandzobo a retrouvé à Brazzaville que les nouveau-nés à terme représentaient 54,9 % et les prématurés 34,8 % [14].

4.6.3. Critères infectieux anamnestiques

Parmi les critères infectieux anamnestiques de mise sous antibiotiques, la prématurité spontanée inférieure à 35 SA était prédominante à 33,9%. La prédominance de ce critère cadre avec le fait que la majorité des naissances de notre étude étaient prématurées. Les autres critères les plus rencontrés étaient le liquide amniotique méconial ou teinté (30,2%), et la rupture prématurée des membranes au-delà de 12h d'horloge (20,4%).

Ces résultats sont semblables à ceux de Kemezie et al. qui retrouvaient la prématurité inexpliquée inférieure à 35 SA comme facteur prédominant (45%) suivie de la réanimation néonatale (34,8%) et la rupture prolongée des membranes (RPM) supérieure à 12h (32,7%)[43]. Ces résultats concordent avec ceux de Cartledge et al. [48]. D'autres études au Sénégal et au Cameroun ont identifié la souffrance néonatale comme principal critère [42,49].

4.7.Données cliniques

4.7.1. Motif d'admission

Les principaux motifs d'admission étaient représentés par la prématurité (38,6), la détresse respiratoire (29,3) et la surveillance post césarienne (18,0). Dicko-Traoré au Mali en 2012 a trouvé aussi que la prématurité était le principal motif d'hospitalisation des nouveau-nés (33,1%) suivie de l'anoxie périnatale.[50]

Selon Kemezie, le principal motif était la détresse respiratoire (82%). Les autres motifs d'hospitalisation étaient la prématurité, la surveillance postopératoire, les apnées et/ou bradycardies, le choc septique[51]

4.7.2. Signes cliniques

Le tableau clinique dans notre étude est dominé par les signes respiratoires ; 55,2% des nouveau-nés présentaient au moins un signe respiratoire. On retrouvait une mauvaise impression générale chez 30,3% des nouveau-nés ; des troubles neurologiques chez 21,4%, et seulement 8,2% présentaient une fièvre ou une hypothermie.

Au Cameroun, Kemezie et al. trouvaient que les troubles de régulations thermiques (dominés par la fièvre) et les troubles neurologiques représentent les manifestations cliniques les plus fréquentes [43]. Konaté et al. ont retrouvé des résultats similaires au Mali avec une prédominance de l'hypothermie ou l'hyperthermie, la détresse respiratoire et les signes neurologiques [52]. Au Maroc dans la série de Harkani les signes neurologiques étaient en tête (44,5%) suivie des signes respiratoires (22%) puis les troubles de régulation thermique (17,5%)[45].

La variété des tableaux cliniques selon les différentes études témoigne du polymorphisme clinique des infections néonatales.

4.8.Données paracliniques

4.8.1. Bilan biologique

La CRP

Elle est un marqueur biologique important dans l'infection néonatale. Elle a été réalisée chez la majorité des nouveau-nés dans notre étude. Au moins une CRP a été faite chez 517 soit 85,2% des nouveau-nés. La CRP h24 a été réalisée chez 58,1% de tous les nouveau-nés, et elle était positive dans 12,4% des cas. Une CRP à 48h de vie a été faite chez 31,3% et était revenue positives dans 3,3% des cas tandis une autre CRP, c'est-à-dire au-delà des 48 premières heures de vie, a été réalisée chez 22,6% et était revenue positive dans 14% des cas. Au total 769 CRP ont été réalisées sur la période d'étude et 128, soit 16,4% étaient positives.

Diallo rapporte dans sa série un taux de réalisation de la CRP de 76,1% avec 9,2% de cas positifs [44]. Harkani rapporte des taux beaucoup plus élevés : la CRP a été dosée chez 91% des nouveau-nés et elle est positive dans 76% des cas.[45]

NFS

La NFS est réalisée chez 83,2% des nouveau-nés. Diallo au Mali et Harkani au Maroc rapportent que la NFS a été faite systématiquement à tous les nouveau-nés de leur étude. Nous avons noté une hyperleucocytose dans 7,7%, une leucopénie dans 9,7% et une thrombopénie dans 10,5% des cas. Ces chiffres sont proches de ceux de Harkani qui a retrouvé une hyperleucocytose dans 18,5%, la leucopénie dans 9,5% la thrombopénie dans 10% des cas. Pour Diallo, une Hyperleucocytose était observée dans 11,4% et une thrombopénie dans 32,5%.

4.8.2. Etude cytologique du LCR

La ponction lombaire a été réalisée chez 10,9% des nouveau-nés devant des cas de suspicion d'atteinte méningée, et elle était pathologique dans 7,6% des cas. Un germe a été identifié sur culture du LCR dans un seul cas. Harkani trouve des chiffres similaires : 8,5% de la population d'étude ont bénéficié d'une PL et

l'étude de la cytochimie du LCR s'est révélée pathologique chez seulement deux nouveaux nés.

4.8.3. Bactériologie

Dans notre étude, 50 bactéries ont été identifié sur hémoculture, une bactérie sur culture du LCR et une sur examen bactériologique des urines.

Donc au total, un germe bactérien a été identifié sur culture chez 52 nouveau-nés soit 8,6% de la population d'étude. Des pourcentages de confirmation bactériologiques similaires étaient retrouvés dans d'autres études : 9.6% selon Chiabi et al. [42], 6,2% selon Chemsi et al. [53], 15.3% selon Siddiqui [54] et 17.8% par Ramesh [55]. Une fréquence bien plus élevée (63%) est rapportée par Marachasvili mais dans une étude avec une population et des critères d'inclusion bien diffférentes.

Notre écosystème bactérien était dominé par les bacilles gram négatif qui représentent 69,2% des germes contre 30,8% de cocci gram positif. Cette prédominance du gram négatif est rapportée par Kemezie et al. (56%) et Chiabi et al. au Cameroun, Chemsi et al. (50,4%) au Maroc, Pokhrel et al. (77%) au Népal[56].

Les germes les plus fréquents dans notre étude étaient *Acinetobacter sp* (29%), le staphylocoque (29%) et *Escherichia coli* (21%). Les autres germes étaient *Klebsiella pneumoniae* (10%), Burkholderia cepacia (8%), Enterobacter cloacae (2%) et *Enterococcus sp* (2%). Le profil bactériologique varie selon les pays, les régions et les périodes. Au Cameroun, Chiabi retrouve dans sa série *Klebsiella spp, E. coli, et Enterobacter spp* isolés respectivement dans 28,6%, 21,4% et 14,3% des cas [42]. A Brazzaville les germes les plus retrouvés par Bowassa et al. étaient *Klebsiella pneumoniae* dans (24,2%) *Klebsiella terrigena* dans (13,8%); *Staphylococcus aureus* 10,3%); *Staphylococcus haemolyticus* dans 10,3%; *Streptococcus equinus* (7%), *Enterobacter cloacae* (7%) et *Escherichia coli* (7%)[57]. Zaidi et al. dans une revue de plusieurs études dans les pays en

développement rapportent que les germes les plus souvent en cause dans les infections néonatales sont Klebsiella sp (25%), E. coli (15%) et staphylococcus aureus (18%) [58]. Des résultats similaires sont retrouvés par Pokhrel et al. au Népal [56] ainsi que Ramesh et al. en Inde [55]. Ces différentes études rapportent des profils bactériologiques superposables au nôtre.

Par contre, en France, Aujard montre que les streptocoques du groupe B sont prédominants suivis des colibacilles[7]. Chemsi a identifié le SGB (35%) et E. coli (25%) comme étant les principaux germes en cause au Maroc [53] de même que Ben et al. en Tunisie [59].

Ces résultats s'apparentent à ceux des données de la littérature qui montre que dans les pays en développement, les germes les plus rencontrés sont majoritairement le Klebsiella, E. coli et staphylococcus aureus dans des proportions différentes et que dans les pays occidentaux les germes sont dominés par les SGB et E. coli. Au Maghreb, l'épidémiologie est semblable à celle des données occidentales [57].

4.9.A propos de la prescription des antibiotiques

La quasi-totalité des nouveau-nés de notre étude (99,5%) ont été mis sous antibiotiques pour suspicion d'infection bactérienne. La majorité des prescriptions (84%) étaient faites devant une IMF probable. Ces résultats rejoignent d'une part ceux de Cantey et al. qui trouvaient que dans 94% des cas l'antibiothérapie a été initiée sur la base d'une suspicion d'infection bactérienne, et d'autre part ceux de Maury et al. qui retrouvaient que 74% étaient des cas de suspicion d'IMF. Les recommandations préconisent l'arrêt de l'antibiothérapie dans les 48h lorsque le bilan infectieux n'est pas en faveur d'une infection bactérienne [34]. Dans notre série, l'antibiothérapie démarrée sur base de critères anamnestiques a été poursuivie chez 34,1% des nouveau-nés, alors que le bilan

infectieux était revenu normal. Il s'agit dans ces cas d'une inadéquation avec le protocole en vigueur dans l'unité, en rapport avec une durée prolongée de l'antibiothérapie. Chez 90 nouveau-nés soit 14,8%, non seulement le bilan infectieux était normal, mais il n'existait non plus de critères anamnestiques suffisants pour démarrer une antibiothérapie en regard du protocole de prise en charge. L'indication de l'antibiothérapie était donc inappropriée dans ces cas. Dans 17% des cas le traitement a été arrêté à juste titre pour non confirmation de l'infection.

Ces résultats sont semblables à ceux d'Ollandzobo et al. qui ont jugé l'indication pertinente dans 79,4 % des cas (donc non pertinente dans 20,6%) et ont retrouvé une durée excessive d'antibiothérapie dans 57,4 % des cas [14].

Dans la série de Cantey et al. il a été remarqué que chez les nouveau-nés où l'antibiothérapie empirique devrait être arrêtée pour non confirmation de l'infection, elle a été poursuivie dans 26% des cas. Les auteurs dans cette étude reliaient cette fréquence élevée en majorité à des cas de pneumonie et sepsis ''à culture négative''. L'arrêt systématique en l'absence d'arguments paracliniques pourrait conduire à stopper un traitement qui était nécessaire. Ils estiment que chez les nouveau-nés où il n'y a pas une autre explication pour leurs symptômes, l'antibiothérapie devrait être poursuivie pour suspicion d'infection bactérienne [40].

Par contre, dans la série de Maury et al, une durée d'antibiothérapie excessive était notée chez 8 nouveau-nés sur 115 (6,9%) et seulement 2 (1,7%) avaient bénéficié d'antibiothérapie sans une indication pertinente en regard des protocoles utilisés dans leur unité de soins néonatals [51]. Dans près de la moitié des cas (48,8 %), le traitement a été arrêté car l'infection n'était pas confirmée. Il est à noter qu'une étude antérieure sur l'utilisation d'antibiotiques avait été faite dans ce même cadre d'étude et aurait donc participé à une meilleure utilisation des antibiotiques, justifiant ainsi les faibles taux de non observance des protocoles.

Le schéma thérapeutique prédominant était la biantibiothérapie (66%) associant généralement le céfotaxime et la gentamicine. Ces deux molécules représentent à elles seuls 84,9% des 1153 prescriptions antibiotiques enregistrées sur la période d'étude. Le céfotaxime a été prescrit chez 96,0% de nouveau-nés et la gentamicine chez 64,1%. La prédominance de ces deux molécules se justifie par le protocole utilisé dans l'unité, qui recommande l'association d'une C3G et d'un aminoside pour la prise en charge probabiliste des infections bactériennes néonatales. Pour Cantey et al. La monothérapie était prédominante, et les molécules les plus utilisées étaient l'ampicilline (46%), la gentamicine (39%) et l'oxacilline (8%). Pour Maury et al. les antibiotiques les plus utilisés étaient l'ampicilline (70%) et les aminosides (80%). Les C3G n'étaient prescrits que dans 40% des cas et la vancomycine dans 12%. Ollandzobo et al. retrouvaient également une prédominance de la gentamicine (92,7%) suivie de l'amoxicilline (38,8%).

Nous avons observé dans notre étude que l'antibiothérapie n'a pas été modifiée chez tous les nouveau-nés ayant réalisé un antibiogramme et chez qui l'antibiothérapie initiale n'était pas conforme aux résultats de l'antibiogramme. Dans 43,5% de ces cas, l'antibiothérapie n'a pas été modifiée conformément à l'antibiogramme. La principale raison était que les germes identifiés chez ces nouveau-nés étaient multi résistants, même aux carbapénèmes, offrant peu ou presque pas de choix thérapeutique. Dans d'autres cas, les antibiotiques auxquels étaient sensible le germe n'ont pu être honorés par les parents soit parce que ces derniers sont absents ou n'en n'ont pas les moyens.

4.10. Facteurs associés à la mauvaise prescription

Notre analyse a montré que le poids de naissance et l'âge gestationnel étaient liés de façon significative à la prolongation inappropriée de la durée de l'antibiothérapie. Parmi les nouveau-nés chez qui il a été noté une durée prolongée de l'antibiothérapie, 68,3% étaient nés avant 37 SA et 67,3% avaient

un poids inferieur 2500g. La prématurité (p=0,001) et le faible poids de naissance (p<0,001) sont les facteurs associés à une durée excessive de l'antibiothérapie dans notre étude.

La prématurité représente en effet le premier critère anamnestique en faveur d'une infection néonatale. Ollandzobo et al. avaient également trouvé que la prématurité était un facteur associé à la mauvaise prescription des antibiotiques (p < 0,02)[14]]. Par rapport au poids de naissance, Cotten et al. soutiennent également nos résultats en montrant que l'antibiothérapie empirique initiale était prolongée de façon excessive en majorité chez les nouveau-nés de faible poids[41]. Pour certains auteurs, le petit poids pour l'âge gestationnel augmente le risque d'infection néonatale[60]]. Le nouveau-né prématuré, de par l'immaturité de ses principales fonctions particulièrement le système immunitaire est plus exposé à l'infection bactérienne.

4.11. A propos de l'évolution

Dans notre étude, 79% des nouveau-nés ont eu une évolution favorable sous traitement ; 10% sont sortis contre avis médical pour contraintes financières et on note un taux de décès de 18%. Chemsi et al. au Maroc trouvaient un taux de décès proche, 22,4% de nouveau-nés décédés dans leur série. Une étude camerounaise en milieu rural (Chiabi et al.) a montré une bonne évolution a été bonne avec une guérison complète sans séquelle dans 74 % des cas ; sortie sur demande des parents dans 20,8% en raison de contraintes financières et 5,2% décès [61]. Ce faible taux de décès est retrouvé en milieu rural et pourrait s'expliquer par le fait que les nouveau-nés avec des tableaux cliniques complexes sont souvent envoyés dans les centres de référence, réduisant ainsi les cas de décès en périphérie.

CONCLUSION ET SUGGESTIONS

Conclusion

L'utilisation non judicieuse des antibiotiques présente de sérieuses conséquences notamment les résistances microbiennes accrues avec risque de voir augmenter dans les prochaines années la mortalité liée à l'infection bactérienne, particulièrement au sein de la population néonatale. Des actions urgentes doivent être menées pour minimiser l'utilisation abusive des antibiotiques, et cela passe par la surveillance des prescriptions. Au terme de notre étude portant sur l'évaluation de la prescription des antibiotiques dans l'unité de néonatologie du CNHU HKM de Cotonou, il ressort que :

- La fréquence de prescription des antibiotiques est de 47,6% dans l'unité de néonatologie du CNHU-HKM de Cotonou. Pour les 607 nouveau-nés inclus, 1153 prescriptions antibiotiques ont été enregistrées soit une moyenne de 1,9 antibiotique par enfant.
- L'âge moyen était de 2,5 ± 5,7 jours avec des extrêmes de 0 et 28 jours. On retrouvait une prédominance masculine avec un sex ratio 1,03. La majorité (51,8 %) des mères des nouveau-nés inclus dans notre étude avaient un âge compris entre 25 et 35 ans et étaient commerçantes ou revendeuses dans 37,8% des cas.
- Les principaux motifs d'admission étaient la prématurité (38,6%), la détresse respiratoire (29,3%) et la surveillance post césarienne (18,0%). Les signes respiratoires dominaient le tableau clinique suivis des signes neurologiques.
- La confirmation bactériologique par identification d'un germe Pathologique a été faite dans 8,6% de la population d'étude. Les germes les plus rencontrées étaient *Acinobacter sp* (29%), *Staphylococcus aureus (*29%) *et Escherichia coli* (21%) avec beaucoup de résistance aux antibiotiques usuels.

- Les antibiotiques les plus prescrits sont Le céfotaxime qui a été prescrit chez 96,0% de nouveau-nés et la gentamicine chez 64,1%.
- Une durée prolongée de l'antibiothérapie a été notée chez 43,7 % des nouveau-nés et chez 14,8%, il n'existait pas d'indication à l'antibiothérapie en regard des protocoles appliqués dans l'unité.
- L'évolution était favorable chez 79,6% des nouveau-nés et défavorable avec décès dans 18% des cas.

Suggestions

Ce travail nous inspire les suggestions suivantes pour une meilleure utilisation des antibiotiques :

Aux autorités du Ministère de la Santé

- Etablir un système de surveillance de l'antibiorésistance à travers une politique nationale de lutte contre l'antibiorésistance ;
- Assurer la formation continue et le recyclage périodique des agents de santé sur les nouvelles recommandations en vigueur en matière d'antibiothérapie ;
- Faire des séances d'éducation, d'information et communication (E.I.C) médiatisées aux populations sur le bon usage des antibiotiques ;
- Règlementer l'accès des antibiotiques aux populations ;

A l'endroit de la direction du CNHU-HKM

- Réduire le coût des examens biologiques et bactériologiques afin de les rendre plus accessible à tous les patients ;
- Approvisionner régulièrement les services en matériel de travail entrant dans la préservation de l'asepsie (gants en vrac, gants stériles, champs stériles, antiseptiques, désinfection régulière des salles…) ;

A l'endroit de l'Unité de néonatologie du CNHU-HKM

- Assurer une surveillance régulière de l'adéquation prescription-recommandations en matière d'antibiothérapie dans l'unité ;
- Réajuster les protocoles d'antibiothérapie en tenant compte des réalités socio-économiques et de l'écologie bactérienne locale ;

A l'endroit du personnel de santé

- Respecter les principes de l'antibiothérapie et le protocole de prise en charge des infections bactériennes néonatales en vigueur dans l'unité ;
- Assurer une asepsie totale des soins ;

REFERENCES

1. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. Bull World Health Organ [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 7];93(1):19–28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25558104/

2. Bourrillon A, Benoist G, Cohen R, Bingen E. Prescriptions actuelles de l'antibiothérapie chez le nourrisson et l'enfant. Arch Pediatr. 2007;14(7):932–42.

3. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: Data from a large national data set. Pediatrics [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 Nov 7];117(6):1979–87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16740839/

4. OMS. Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens. 2016;56. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249548/9789242509762-fre.pdf

5. OMS. Principaux repères sur la résistance aux antimicrobiens [Internet]. 2021. Available from: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance

6. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(15):E3463–70.

7. Varma JK, Oppong-Otoo J, Ondoa P, Perovic O, Park BJ, Laxminarayan R, et al. Africa Centres for Disease Control and Prevention's framework for antimicrobial resistance control in Africa. Afr J Lab Med. 2018;7(2).

8. Ouedraogo AS, Pierre HJ, Banus A, Ouédraogo R, Godreuil S. Émergence

et diffusion de la résistance aux antibiotiques en Afrique de l'Ouest: Facteurs favorisants et évaluation de la menace. DocumentationIrdFr [Internet]. 2017;27:147–54. Available from: https://www.documentation.ird.fr/hor/fdi:010069960

9. Ahmed SA, Kumar A, Sethi P, Kapil A, Pandey RM, Wig N. Effectiveness of education and antibiotic control programme at All India Institute of Medical Sciences, New Delhi. Natl Med J India. 2018;31(5):262–7.

10. Yin J, Dyar OJ, Yang P, Yang D, Marrone G, Sun M, et al. Pattern of antibiotic prescribing and factors associated with it in eight village clinics in rural Shandong Province, China: a descriptive study. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2019 Nov;113(11):714–21.

11. Brembila A. Prescription d'antibiotiques chez les enfants dans les 18 premiers mois de vie au Bénin: une étude cohorte.

12. Affolabi D, Alidjinou KE, Dossou-Gbété L, Lankpéko CM, Paraiso MN, Anagonou SY. Evaluation de la prescription des antibiotiques en médecine ambulatoire à Cotonou, Bénin. Bull Soc Pathol Exot. Mai 2009 ;102(2):110–2.

13. Yang YN, Tseng HI, Yang SN, Lu CC, Chen HL, Chen CJ. A strategy for reduction of antibiotic use in new patients admitted to a neonatal intensive care unit. Pediatr Neonatol [Internet]. 2012;53(4):245–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2012.06.009

14. Ollandzobo Ikobo LC, Pea EA, Ngakengni NY, Ekouya Bowassa G, Mbika Cardorelle A. Prescription of antibiotics in newborns hospitalized in Brazzaville. J Pediatr Pueric. 2022 Feb 1;35(1):29–35.

15. Larousse. Antibiothérapie. In: Larousse médical [Internet]. Available from: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/antibiothérapie/11229

16. Larousse. Antibioprophylaxie. In: Larousse Médical [Internet]. Available from: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/antibioprophylaxie/11228

17. Collège des maladies infectieuses et tropicales. ePILLY Trop. 25e éd. paris: Alinéa Plus; 2016.

18. Démoré Béatrice, Grare Marion, Raphaël E. Duval D. Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. Pharmacie Clinique et Thérapeutique. 5e ed. Elsevier; 2018. p. 755–89.

19. Dallemagne MJ. Pharmacologie et pharmacothérapie dentaire. Biochem Pharmacol. 1959;2(2):155.

20. Roberts M, Magnusson B, Burczynski F, Weiss M. Enterohepatic circulation: Physiological, pharmacokinetic and clinical implications. Clin Pharmacokinet. 2002 Feb 1;41:751–90.

21. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. BMJ. 2004 Sep;329(7467):675–8.

22. Engle WA. A recommendation for the definition of "late preterm" (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. Semin Perinatol. 2006 Feb;30(1):2–7.

23. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr. 1967;71(2):159–63.

24. Mukhopadhyay S, Wade KC, Puopolo KM. Drugs for the Prevention and Treatment of Sepsis in the Newborn. Clin Perinatol. 2019 Jun;46(2):327–47.

25. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. N Engl J Med. 2003;349(12):1157–

67.

26. Kearns GL, Robinson PK, Wilson JT, Wilson-costello D, Knight GR, Ward RM, et al. Cisapride disposition in neonates and infants: In vivo reflection of cytochrome P450 3A4 ontogeny Background: 2003;9236(03):312–25.

27. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. J Clin Pharmacol. 2018 Oct;58:S10–25.

28. PONS G, HUON C, Guy C. Les médicaments en réanimation néonatale Comptes rendus de la 10e Journée de Pharmacologie Clinique Pédiatrique, Paris, 19 novembre 1999 : 109-139.

29. Laugier J, Rozé JC, Simëoni U, Saliba E. Soins aux nouveau-nés Avant, pendant et après la naissance. 2e ed. Masson E/, editor. 2006.

30. Wilson CB. Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. J Pediatr. 1986;108(1):1–12.

31. Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. PLoS Med. 2010 Mar;7(3):1–8.

32. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. Nat Rev Immunol. 2007 May;7(5):379–90.

33. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. JAMA. 2004 Nov;292(19):2357–65.

34. ANAES. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né, Grades des recommandations (selon la HAS). [cited 2022 Apr 15]; Available from: http://www.societe-francaise-

neonatalogie.fr/2017/02/27/recommandationsss/http://www.societe-francaise-neonatalogie.fr/2017/02/27/recommandationsss/

35. Aujard Y. Infections néonatales bactériennes , mycosiques et parasitaires. Pediatrie. 6(2):1–26.

36. Société Française de Pédiatrie (SFP). Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce(≥ 34 SA). In 2017. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.sfpediatrie.com/files/documents/label_has_recommandations_inbp.09.2017.pdf

37. ANAES. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né 1Septembre 2002, Service des recommandations et références professionnelles. Arch Pédiatrie [Internet]. 2003;10(5):489–96. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929693X03001635

38. Aujard Y. Méningites néonatales [Internet]. Pédiatrie - Maladies infectieuses. 2016. p. YP-. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1637-5017(16)62466-3

39. Giuseppe B, Rodolpho B, Michael W. Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases. 2nd ed. 20. Springer; 2018. 2570 p.

40. Cantey JB, Wozniak PS, Sánchez PJ. Prospective Surveillance of Antibiotic Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Results From the SCOUT Study. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2015;34(3). Available from: https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2015/03000/prospective_surveillance_of_antibiotic_use_in_the.10.aspx

41. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely

low birth weight infants. Pediatrics. 2009 Jan;123(1):58–66.

42. Chiabi A, Djoupomb M, Mah E, Nguefack S, Mbuagbaw L, Zafack J, et al. The clinical and bacteriogical spectrum of neonatal sepsis in a tertiary hospital in yaounde, cameroon. Iran J Pediatr. 2011 Dec;21(4):441–8.

43. Kemeze S, Moudze B, Chiabi A, Eposse C, Kaya A, Mbangue M, et al. Profil clinique et bactériologique des infections néonatales bactériennes à l'Hôpital Laquintinie de Douala, Cameroun. Pan Afr Med J. 2016;23:1–6.

44. Traoré MD. Etude épidémiologique des infections néonatales au cantrede santé de référence de la commune V du District de BAMAKO. Thèse Med. Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie. 2019, 90 p.

45. Harkani A. Infection néonatale : Expérience du CHU Mohammed VI de Marrakech. Thèse Med. Faculté de Médecine et de Pharmacie Marrakech ; 2010, 124 p.

46. Organisation mondiale de la santé. Naissances prématurées. 2023 May 10;1. Available from: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth

47. Martin-Mons S, Lorrain S, Iacobelli S, Gouyon B, Gouyon JB. Antibiotics Prescription Over Three Years in a French Benchmarking Network of 23 Level 3 Neonatal Wards. Front Pharmacol. 2020;11:585018.

48. Cartledge PT, Ruzibuka FS, Rutagarama F, Rutare S, Rogo T. Antibiotic prescribing practices in three neonatology units in kigali, rwanda. – an observational study. Afr Health Sci [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 15];20(4):1646–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34394225/

49. Cisse CT, Mbengue-Diop R, Moubarek M, Ndiaye O, Dotou CR, Boye CS, et al. Infections bactériennes néonatales au CHU de Dakar. Gynecol

Obstet Fertil. 2001;29(6):433–9.

50. Dicko-Traoré F, Sylla M, Traoré Y, Traoré A, Diall H, Diakité AA, et al. National reference unit of neonatology: State of play. Sante Publique (Paris). 2014;26(1):115–21.

51. Maury L, Cantagrel S, Cloarec S, Pépin-Donat M, Laugier J. [Study of correlations between antibiotics prescriptions and guidelines in a neonatal intensive care unit]. Arch Pediatr. 2003 Oct;10(10):876–81.

52. Konaté D, Sacko K, Coulibaly O, Sidibé L, Diallo OH, Diakité FL, et al. Mali medical. Transfusion. 2011;(4):12–5.

53. Chemsi M, Benomar S. Early-onset neonatal sepsis. J Pediatr Pueric [Internet]. 2015;28(1):29–37. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpp.2014.10.005

54. Siddiqui T, Dubey A, Kar M, Patel SS, Sahu C, Ghoshal U. Bacteriological profiles and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in a university hospital of Northern India. J Fam Med Prim care. 2023 Mar;12(3):493–8.

55. Bhat Y R, Lewis LES, K E V. Bacterial isolates of early-onset neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility pattern between 1998 and 2004: an audit from a center in India. Ital J Pediatr. 2011 Jul;37:32.

56. Pokhrel B, Koirala T, Shah G, Joshi S, Baral P. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in. 2018;1–8.

57. Ekouya Bowassa G, Ontsira-Ngoyi EN, Okoko AR, Kimpolo Tsiba HG, Oko APG, Moyen E, et al. Bacteriology of early neonatal infection in Brazzaville (Congo). Arch Pediatr. 2015;22(10):1099–101.

58. Zaidi AKM, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with

sepsis in newborns and young infants in developing countries. Pediatr Infect Dis J. 2009 Jan;28(1 Suppl):S10-8.

59. Ben Hamida Nouaili E, Harouni M, Chaouachi S, Sfar R, Marrakchi Z. [Early-onset neonatal bacterial infections: a retrospective series of 144 cases]. Tunis Med. 2008 Feb;86(2):136–9.

60. Lecoq L, L'hériteau F, Blanchard H, Nkoumazok B, Astagneau P, Aujard Y, et al. Le petit poids pour l'âge gestationnel augmente le risque d'infection néonatale tardive chez les grands prématurés. Médecine Mal Infect [Internet]. 2019;49(4):S105. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2019.04.250

61. Chiabi A, Fokam P, Toupouri A, Nguele MH, Sihom P, Tetang M, et al. Les infections neonatales bacteriennes en milieu rural au Cameroun. Clin Mother Child Heal.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'enquête

Fiche n° : …….. Date : / /20…….

Numéro de dossier : ……

Q1. Renseignements généraux

1.1 Sexe : ☐ M F ☐ Indéterminé ☐

1.2 Age à l'admission (en jours) :

1.3 Provenance : Cotonou ☐ Hors-Cotonou ☐

Q2. Informations sur la Mère

2.1 Age (ans) : <18 ☐ 18-25 ☐ 25-35 ☐ ≥35 ☐ Non précisé

2.3 Profession: Fonctionnaire ☐ Commerçante/Revendeuse ☐ Ménagère ☐
Elève/Etudiante ☐ ☐ Artisane/Ouvrière ☐ Autres

2.4 Gestité : Primigeste ☐ multi geste ☐ Non précisé ☐

2.5 Parité : Primipare ☐ Parité 2-3 ☐ Parité ☐
Non précisé ☐

Q3. Informations sur la grossesse

3.1 Suivi : Non ☐ Oui ☐ Si oui : Bon ☐ Mauvais ☐

3.2 Pathologie sur grossesse : Infection urinaire en fin grossesse Non ☐ Oui ☐

Infection génitale en fin de grossesse Non ☐ Oui ☐

Autre ☐

Q4. Informations sur l'accouchement et le nouveau-né à la naissance

4.1 Terme: <35SA ☐ 35-37SA 37-42 SA ☐ ≥42SA ☐ ☐

4.2 Rupture Prématurée des Membranes : Non ☐ Oui ☐ Non précisé ☐

Si Oui : <12h ☐ 12h-18h ☐ ≥ 18h ☐

4.3 Fièvre maternelle (dans les 72h avant ou après l'accouchement) : oui ☐ non ☐

4.4 Mode d'accouchement : Voie basse ☐ Instrumenté : non ☐ oui ☐

Césarienne ☐

4.5 Accouchement gémellaire : non ☐ oui ☐

Si oui, infection du second jumeau ? Non ☐ oui ☐

4.6 Liquide Amniotique : Clair ☐ Méconial/ Teinté ☐ Fétide ☐ Autre ☐

4.7 APGAR : 1ère minute : <3 ☐ 3-7 ☐ >7 ☐

5e minute <3 ☐ 3-7 ☐ >7 ☐

10e minute <3 ☐ 3-7 ☐ >7 ☐

4.8 Poids de Naissance : <1500G 1500-2500G ☐ 2500-3500G ☐ ≥3500G ☐

4.9 Réanimation néonatale : NON ☐ OUI ☐

Q5. Motif d'admission

5.1. Détresse respiratoire ☐ 5.2. Prématurité ☐ 5.3 Hyperthermie / Hypothermie ☐

5.4 Ictère ☐ 5.5 Surveillance post césarienne ☐ 5.6. Convulsion ☐

5.7. Vomissement ☐ 5.8 Diarrhée ☐ 5.9 Refus de téter ☐ 5.10 Autre ☐

Q6. Signes cliniques

6.1 Signes généraux :

Mauvaise impression générale ☐ Pâleur ☐ teint grisâtre ☐

Ictère ☐ hyperthermie/ hypothermie ☐ Autres ☐ Aucun ☐

6.2 Signes hémodynamiques :

Pouls accéléré ☐ extrémités froides ☐ marbrures ☐ Autres ☐

Aucun ☐

6.3 Signes respiratoires :

Cyanose ☐ Polypnée / Bradypnée ☐ Signes de lutte ☐ Râles ☐

Autres ☐ Aucun ☐

6.4 Signes neurologiques :

Réflexes archaïques perturbés ☐ Hypotonie ☐ coma ☐ convulsions ☐

Bombement de la fontanelle antérieure ☐ Irritabilité ☐ Autres ☐

Aucun ☐

6.5 Signes digestifs :

Ballonnement abdominal ☐ Hépatomégalie ☐ splénomégalie ☐

Autres ☐ Aucun ☐

Q7. Bilan para clinique

7.1 CRPH24 : Positive >20mg/l ☐ Négative ☐ Non Faite ☐

CRPH48: Positive >20mg/l ☐ Négative ☐ Non Faite ☐

Autre CRP: Positive ☐ Négative ☐ Non Faite ☐

7.2 NFS : Non ☐ Oui ☐

Hyperleucocytose >25G/L ☐

Leucopénie <5G/L ☐

Thrombopénie <150G/L ☐

7.3 Hémoculture 1 : Non ☐

Oui : Négative ☐

Positive ☐

Hémoculture 2 : Non ☐

Oui : Négative ☐

Positive ☐

Hémoculture 3 : Non ☐

Oui : Négative ☐

Positive : ☐

7.4 ECB du LCR Non ☐

Oui : Normale ☐

Pathologique ☐

7.7 ECBU Non ☐

Oui ☐ Négative ☐

Positive ☐

7.8 Pro calcitonine oui ☐ non ☐

7.9 Autres examens infectieux : non ☐ Oui ☐

7.10 Antibiogramme fait ? Non ☐ Oui ☐ Si oui

Germe identifié :

Antibiogramme

Antibiotique			Sensible	Intermédiaire	Résistant
Beta lactamines	Penicillines	Ampicilline			
		Amoxicilline			
		oxacilline			
		Piperacilline			
		Ticarcilline			
	Céphalosporine	Ceftriaxone			
		cefotaxime			
		Cefuroxime			
		Céfalotine			
		cefoxitine			

		cefixime			
		ceftazidime			
		céfepime			
		Peloxacine			
	Inibiteur de beta lactamase	Acide clavulanique			
		Tazobactam			
	Carbapenème	Imipénème			
		Méropeneme			
		Ertapeneme			
	Monobactame	Aztréonam			
Glucopeptide		Vancomycine			
Acide fosfonique		fosfomycine			
Quinolones		Ofloxacine,			
		Norfloxacine			
		Ciprofloxacine			
		Levofloxacine			
		Ac.Nalidixique,			
Aminoside		Gentamicine			
		Nétilmicine			
		Tobramycine			
		Kanamicine			
		amikacine			
Tétracyclines		Doxycycline			
		Tétracycline			
Phénicolés		Chloramphénicol			
		thiamphénicol			
imidazolés		Métronidazole			
Macrolides		Azithromycine			
		Spiramycine			
		josamycine			
		erythromycine			
lincosamides		Lincomycine			
		clindamycine			
Synergistines		Pristinamycine			
Sulfamides		Cotrimoxazole			
Nitrofuranes		Nitrofurantoine			

Q.8 Diagnostic évoqué

Infection materno-fœtale ☐ Méningite ☐ Pneumonie ☐ Infection digestive ☐

Infection cutanée ☐ Infection ORL ☐ Infection urinaire ☐

Infection ostéo-articulaire ☐ Autre ☐

Autre pathologie infectieuse non bactérienne associé ? Non ☐ Oui ☐

Si oui, Paludisme ? Oui ☐ Non ☐

Q.9 Résumé

9.1 Infection materno-fœtale certaine ☐

9.2 Infection materno-fœtale probable ☐

9.3 Infection bactérienne secondaire ☐

9.4 Pas d'infection bactérienne ☐

Q.10 Prescription

10.1 Schéma thérapeutique : monothérapie ☐ bithérapie ☐ trithérapie ☐

Autre ☐

10.2 Molécule (s) utilisée(s) :

Antibiotique		Moment de la prescription		Posologie (en fonction du poids ou surface corporelle) et Fréquence	Voie d'administration			Durée (jours)
N°	DCI	Avant antibiogramme	Après antibiogramme		IV	IM	Per os	
1								
2								
3								
4								
5								

10.3 Choix de l'antibiothérapie initiale

Probabiliste ☐ Ciblé (antibiogramme) ☐

10.5 Antibiothérapie initiale conforme aux résultats de l'antibiogramme *Oui* ☐ *Non* ☐

Non fait ☐

Si non, Antibiothérapie modifiée conformément aux résultats de l'antibiogramme : Oui ☐ ☐
Non

10.4 Bilan infectieux négatif ? Non ☐ *Oui* ☐ *Non fait* ☐

Si oui, Antibiotique arrêté ? Oui ☐ *Non* ☐

Q.11 Evolution sous antibiothérapie

Evolution sous antibiothérapie

Favorable ☐ Si favorable Relais oral: Oui ☐ Non ☐

Défavorable : Complications ☐
Décès ☐

Non précisée : ☐

Sortie contre avis médicale : Oui ☐ Non ☐

Durée d'hospitalisation (en jours) :

Annexe 2 :

REPUBLIQUE DU BENIN - MINISTERE DE LA SANTE
CENTRE NATIONAL HOSPITALIER UNIVERSITAIRE HUBERT K. MAGA
Direction Générale

01 BP : 386
(+229) 21 30 06 56
www.cnhu-hkm.org

SERVICE DE LA STATISTIQUE MEDICALE ET DE LA RECHERCHE

Cotonou, le 30 DEC 2022

N° 2324 /MS/CNHU-HKM/DAF/SSMR

NOTE DE SERVICE

Objet : Autorisation de collecte

Références : - Demande de Monsieur TOGBE M. Sabé en date du 23 décembre 2022 ;
- Demande de la Directrice de Thèse, MCA BAGNAN TOSSA L. en date du 23 décembre 2022.

Dans le cadre de la réalisation de sa thèse de Doctorat d'Etat en Médecine, portant sur le thème « **Evaluation de la prescription des antibiotiques dans l'unité de Néonatologie du CNHU-HKM** », Monsieur **TOGBE M. Sabé,** étudiant en septième année de Médecine Générale à la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, est autorisé à effectuer une collecte de données à la **Clinique Universitaire de Pédiatrie et Génétique Médicale** du Centre National Hospitalier Universitaire Hubert K. MAGA (CNHU-HKM).

A cet effet, le Chef Clinique et ses Surveillants sont priés de tout mettre en œuvre pour faciliter à l'intéressé, l'accès aux sources de données. La collecte de données se fera sous l'encadrement du Chef Service de la Statistique Médicale et de la Recherche.

A la fin de l'étude, l'intéressé devra **transmettre à la Direction Générale du CNHU-HKM, les versions électroniques du rapport d'étude et de la base de données recueillies, par mail, à l'adresse suivante : « csmr.cnhuhkm@gmail.com ».**

La présente note de service est valable pour compter de la date de sa signature.

NB : Les dossiers médicaux et les registres doivent être consultés sur place. La confidentialité des données collectées est requise.

Ampliations :
- DAF, C/SRH, P/CME, C/SSRM
- C/CUPGM, Surveillants
- Intéressé, Archives, Chrono

Le Directeur Général,

CENTRE NATIONAL HOSPITALIER UNIVERSITAIRE HKM Le Directeur Général

Prof. Dieu donné GNONLONFOUN

Certificat d'analyse

Date d'émission: 01/12/2023
Compte évaluateur: TOGBE Sabé

AUTEUR DU DOCUMENT : TOGBE Mahougangan Sabé
TITRE DU DOCUMENT : Évaluation de la prescription des antibiotiques dans l'unité de néonatologie du CNHU-HKM de Cotonou

e-Plagiat est un évaluateur certifié de prévention et de détection de plagiat intelligent et autonome basé sur l'IA

Type de document	Nombre de mots	Nombre de pages (approximatif)	Taux de plagiat
Thèse	17750	71	14.6%

M. Pierre ROUAN

Ce document est signé électroniquement et certifié.
Le fichier constitue un original électronique de valeur probatoire, il est enregistré sous la référence suivante :

d0fd775006c1979c0166721e3e44c1ee0de9

e-plagiat.online, 1er évaluateur de plagiat en Afrique basé sur l'Intelligence artificielle

TABLE DES MATIERES

Table des matières

ACTIONS DE GRACE I
DEDICACES III
REMERCIEMENTS VI
HOMMAGES X
LISTE DES ABRÉVIATIONS XIII
LISTES DES TABLEAUX ET FIGURES XV
SOMMAIRE XIX
INTRODUCTION 1
1. GENERALITES 6
1.1. Définition des concepts [15–17] 7
1.2. Généralités sur les antibiotiques 7
1.2.1. Classification des antibiotiques [18,19] 7
1.2.2. Paramètres pharmacodynamiques [18] 12
1.2.3. Paramètres pharmacocinétiques [18] 15
1.3. La population néonatale 16
1.3.1. Classification de la population néonatale 16
1.3.2. Particularités physiologiques 18
1.3.3. Particularités pharmacocinétiques 18
1.3.4. Particularités pharmacodynamiques 22
1.4. L'infection bactérienne néonatale 22
1.4.1. Particularités de l'infection bactérienne néonatale 22
1.4.2. Infection materno fœtale 24
1.5. Antibiothérapie des infections bactériennes néonatales 33
1.5.1. Principes généraux Antibiothérapie 33
1.5.2. Antibiothérapie de l'infection materno-foetale 36
1.5.3. Antibiothérapie de l'infection néonatale secondaire 38
2. CADRE ET METHODE D'ETUDE 44
2.1. Cadre d'étude 45
2.2. Méthode d'étude 47
2.2.1. Type et Période d'étude 47

2.2.2. Population d'étude 47
2.2.3. Echantillonnage 48
2.2.4. Collecte des données 48
2.2.5. Traitement et analyse des données 49
2.2.6. Considérations éthiques et administratives 49
3. RESULTATS 51
3.1. Diagramme de flux 52
3.2. Etude descriptive 53
3.2.1. Fréquence de prescription des antibiotiques 53
3.2.2. Caractéristiques sociodémographiques 53
3.2.3. Caractéristiques sociodémographiques des mères 54
3.2.4. Caractéristiques anamnestiques 55
3.2.5. Données Cliniques 59
3.2.6. Données paracliniques 61
3.2.7. Diagnostic évoqué 64
3.2.8. Résumé 65
3.2.9. Nombre d'antibiotique prescrit par nouveau-né 65
3.2.10. Antibiothérapie initiale et résultats de l'antibiogramme 66
3.2.11. La prescription antibiotique 66
3.2.12. Evolution 69
3.2.13. Durée d'hospitalisation 69
3.3. Etude analytique 69
3.3.1. Facteurs associés à la prolongation de l'antibiothérapie 69
4. DISCUSSION 71
4.1. Atteinte des objectifs 72
4.2. Limites 72
4.3. Fréquence 73
4.4. Caractéristiques Sociodémographiques des nouveau-nés 73
4.4.1. Sexe 73
4.4.2. Âge 73
4.5. Données maternelles 74

4.6. Données anamnestiques 74
4.6.1. Mode d'accouchement 74
4.6.2. Terme et poids de naissance 75
4.6.3. Critères infectieux anamnestiques 75
4.7. Données cliniques 76
4.7.1. Motif d'admission 76
4.7.2. Signes cliniques 76
4.8. Données paracliniques 77
4.8.1. Bilan biologique 77
4.8.2. Etude cytologique du LCR 77
4.8.3. Bactériologie 78
4.9. A propos de la prescription des antibiotiques 79
4.11. A propos de l'évolution 82
CONCLUSION ET SUGGESTIONS 83
REFERENCES 88
ANNEXES ..... a
TABLE DES MATIERES ..... a

Résumé

Introduction : L'infection bactérienne est une pathologie très fréquente en néonatologie et sa prise en charge nécessite la prescription des antibiotiques. Mais l'utilisation abusive des antibiotiques a pour conséquence l'émergence des résistances bactériennes, qui devient une menace mondiale inquiétante pour la santé publique. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'utilisation des antibiotiques dans l'unité de néonatologie du CNHU-HKM de Cotonou.

Méthodologie : Il s'agissait d'une étude transversale à collecte de données rétrospective et prospective sur une période de 12 mois, du 1er Juillet 2022 au 30 Juin 2023 dans l'unité de néonatologie du CNHU-HKM de Cotonou. La population d'étude était constituée de tous les nouveau-nés hospitalisés ayant bénéficié d'une prescription antibiotique dans la période d'étude.

Résultats : La fréquence de prescription des antibiotiques dans l'unité de néonatologie du CNHU-HKM de Cotonou est de 47,6%. L'âge moyen était de 2,5 ± 5,7 jours avec des extrêmes de 0 et 28 jours, un sex ratio de 1,03. L'infection était confirmée certaine dans 8,6% des cas. Le schéma thérapeutique le plus utilisé était la biantibiothérapie associant le Céfotaxime et la Gentamicine. Une durée prolongée de l'antibiothérapie a été notée chez 34,1% des nouveau-nés et, chez 14,8% il n'existait pas d'indication appropriée à l'antibiothérapie en regard des protocoles appliqués dans l'unité. La prématurité et le faible poids de naissance étaient les facteurs associés à la mauvaise prescription des antibiotiques.

Conclusion : Ces données montrent l'ampleur de l'utilisation abusive des antibiotiques chez les nouveau-nés et donc la nécessité de surveiller de façon régulière l'adéquation prescription-recommandations en vue d'une meilleure utilisation des antibiotiques.

Mots clés ; antibiotique, nouveau-né, prescription, antibiorésistance

Abstract

Introduction : Bacterial infection is a very common pathology in neonatology and its management requires the prescription of antibiotics. But the misuse of antibiotics results in the emergence of bacterial resistance which is becoming a worrying global threat to public health. The objective of our study was to evaluate the use of antibiotics in the neonatology unit of the CNHU-HKM in Cotonou.

Study method : This was a cross-sectional study with retrospective and prospective data collection over a period of 12 months, from July 1, 2022 to June 30, 2023 in the neonatology unit of the CNHU-HKM in Cotonou. The study population consisted of all hospitalized newborns who received an antibiotic prescription during the study period.

Results : The frequency of prescription of antibiotics in the neonatology unit of the CNHU-HKM of Cotonou is 47.6%. The mean age was 2.5 ± 5.7 days with extremes of 0 and 28 days, a sex ratio 1.03. The infection was confirmed certain in 8.6% of cases. The most used treatment regimen was biantibiotic therapy combining Cefotaxime and Gentamicin. A prolonged duration of antibiotic therapy was noted in 34.1% of newborns and, in 14.8%, there was no indication for antibiotic therapy in view of the protocols applied in the unit. Prematurity and low birth weight were factors associated with incorrect prescription of antibiotics.

Conclusion : These data show the extent of the misuse of antibiotics in newborns and therefore the need to monitor the adequacy of prescription and recommendations on a daily basis with a view to better use of antibiotics.

Key words: antibiotics, newborns, prescribing, antibiotic resistance.