



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Infections bactériennes néonatales : diagnostic, épidémiologie bactérienne et traitement antibiotique[☆]



Neonatal bacterial infections: Diagnosis, bacterial epidemiology and antibiotic treatment

R. Cohen^{a,b,c,*,d}, O. Romain^{c,d}, M. Tauzin^e,
C. Gras-Leguen^{d,f}, J. Raymond^{d,g}, M. Butin^{h,i}

^a IMRB-GRC GEMINI, université Paris-Est, Créteil, France

^b Centre de recherche clinique (CRC), centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil, France

^c Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV), 31, rue Le Corbusier, 94000 Créteil, France

^d Groupe de Pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie, Créteil, France

^e Unité néonatale de soins intensifs, CHI de Créteil, Créteil, France

^f Département de pédiatrie, centre hospitalier universitaire de Nantes, Nantes, France

^g Service de bactériologie, centre hospitalier Bicêtre, 94270 Kremlin-Bicêtre, France

^h Service de néonatalogie et réanimation néonatale, hôpital Femme-Mère-Enfant, hospices civils de Lyon, 59, boulevard Pinel, 69500 Bron, France

ⁱ Inserm U1111, CNRS, UMR5308, Centre international de recherche en infectiologie (CIRI), université de Lyon, Lyon, France

MOTS CLÉS

Infections néonatales ;
Streptocoque du groupe B ;

Résumé Les infections bactériennes graves ont une incidence plus élevée dans la période néonatale qu'à tout autre âge pédiatrique et leur gravité est accrue en l'absence de diagnostic et de traitement précoces. L'incidence est encore plus importante chez les prématurés que chez les nouveau-nés à terme. Les signes cliniques induits sont peu spécifiques et parfois insignifiants, et les biomarqueurs sont peu performants au cours des 24 premières heures de l'infection. Pendant des décennies, cette situation a conduit à traiter trop d'enfants, pendant

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104793>.

[☆] Version française de l'article « Cohen R, Romain O, Tazuin M, Gras-Leguen C, Raymond J, Butin M. Neonatal bacterial infections: Diagnosis, bacterial epidemiology and antibiotic treatment. *Infect Dis Now* 2023;53(8S):104793 ». Merci d'utiliser la référence de l'article en anglais pour toute citation.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : robert.cohen@activ-france.fr (R. Cohen).

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.03.007>

0987-7983/© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Streptococcus agalactiae ;
Escherichia coli ;
Entérocolite
ulcero-nécrosante

de longues périodes, avec des antibiotiques à large spectre. Aujourd'hui, le défi consiste à prescrire des traitements ciblés en identifiant les nouveau-nés réellement infectés. Au cours de ces dix dernières années, nous avons assisté à des changements de paradigme majeurs dont il est essentiel de tenir compte. En effet, la prise de conscience croissante de l'impact écologique de l'antibiothérapie précoce, notamment sa contribution à la résistance de certaines bactéries aux antibiotiques, implique de choisir l'antibiotique à spectre le plus étroit et des durées de traitement en adéquation réelle avec les signes d'infection. Parmi les tests biologiques, les plus importants sont les hémocultures. Au moins une hémoculture, réalisée dans des conditions d'asepsie, de volume suffisant (1 à 2 mL) et avec des flacons pédiatriques, doit être effectuée dès que la décision de traiter est prise, avant de débiter toute antibiothérapie. Les bactéries responsables des infections bactériennes néonatales précoces (IBPN) n'ont pas évolué de manière significative au cours des dernières années et restent dominées par les *Streptococcus du groupe B* et *Escherichia coli*, qui sont les principales cibles du traitement. Le SGB est largement prédominant chez les enfants nés à terme, mais la proportion d'infections dues à *E. coli* augmente avec la prématurité.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Escherichia coli;
Group B
streptococcus;
Necrotizing
enterocolitis;
Neonatal infections;
Streptococcus agalactiae

Summary Severe bacterial infections have a higher incidence in the neonatal period than at any other pediatric age. Incidence is even higher in premature babies than in term newborns, and severity is increased in the absence of early diagnosis and treatment. By contrast, clinical signs are nonspecific and sometimes trivial, and biomarkers perform poorly during the first 24 hours of infection. For decades, this has led to having too many children treated for extended periods with broad-spectrum antibiotics. Today, the challenge is to prescribe antibiotics in a targeted way, by identifying truly infected newborns. Over the last ten years, major paradigm shifts have occurred and should be taken into account, as a result of growing awareness of the ecological impact of early antibiotic therapy, notably antibiotic resistance, by choosing the narrowest spectrum antibiotic and stopping antibiotic therapy as soon as the diagnosis of infection has been reasonably ruled out. Among the biological tests, the most important are blood cultures. At least one blood culture, taken under aseptic conditions, of sufficient volume (1 to 2 mL), and using pediatric bottles must be taken as soon as the decision to treat has been made, before starting any antibiotic therapy. The bacteria responsible for early-onset bacterial neonatal infections (EBNI) have not changed significantly over recent years and remain dominated by *Group B streptococcus* and *Escherichia coli*, which are the main targets of treatment. GBS is largely predominant in full-term infants, but the proportion of infections due to *E. coli* increases with prematurity.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

En raison de l'immaturation immunitaire concernant à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative (cellulaire et humorale), les infections bactériennes ont une incidence plus élevée dans la période néonatale qu'à n'importe quel autre âge pédiatrique. Les infections néonatales comprennent les infections bactériennes néonatales (IBN) précoces ou tardives, les infections associées aux soins et les infections acquises dans la communauté au cours des 28 premiers jours de vie. L'incidence est encore plus élevée chez les prématurés que chez les nouveau-nés à terme, et la gravité est accrue en l'absence de diagnostic et de traitement précoces.

En contraste avec cette incidence et cette gravité élevées, les signes cliniques sont non spécifiques et parfois banaux, et les biomarqueurs sont peu performants au cours

des 24 premières heures de l'infection. Pendant des décennies, cette situation a conduit à traiter trop d'enfants avec des antibiotiques à très large spectre pendant des périodes prolongées. Aujourd'hui, le défi consiste à prescrire des antibiotiques de manière raisonnée et ciblée, en identifiant les nouveau-nés réellement infectés, en choisissant les antibiotiques à spectre le plus étroit et en arrêtant l'antibiothérapie dès que le diagnostic d'infection a été raisonnablement écarté. Bien que l'incidence des infections bactériennes soit plus élevée en période néonatale qu'à d'autres âges de la vie, elle a considérablement diminué depuis la généralisation du dépistage et de la prophylaxie per-partum dans les pays à hauts revenus, et concerne aujourd'hui 0,25/1000 naissances pour le *Streptococcus B*, la bactérie la plus souvent en cause (soit 1 nouveau-né par an dans une maternité de 4000 naissances annuelles).

Infections bactériennes néonatales précoces (IBNP)

Le diagnostic repose sur les signes cliniques, les antécédents et les examens complémentaires [1]. Les symptômes des IBNP apparaissent presque toujours dans les 48 heures suivant la naissance, mais très rarement après. Une surveillance clinique formalisée (critères et fréquence) dans la maternité est essentielle pour la détection précoce des nouveau-nés infectés. Ainsi, un enfant asymptomatique après 48 heures de surveillance a une très faible probabilité d'être infecté.

Les signes cliniques sont une combinaison variable de :

- signes respiratoires : détresse respiratoire (pleurs, geignement, signes de rétraction), tachypnée (RR > 60/min) et apnée, qui peuvent être associés à d'autres pathologies fréquentes dans les premiers jours de la vie ;
- signes digestifs : refus de boire, vomissements, très fréquents dans les premiers jours de vie ;
- signes généraux : fièvre (température $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ à 2 reprises) ou hypothermie (température $< 36,0^{\circ}\text{C}$) souvent absente, ictère ;
- signes hémodynamiques : teint gris ou cireux (souvent l'un des premiers signes), tachycardie (> 160 bpm) ou bradycardie (< 80 bpm), signes de choc (augmentation du temps de recoloration cutanée, pâleur, hypotension, oligurie) ;
- signes neurologiques : somnolence, irritabilité, hypotonie, convulsions.

Ces signes cliniques ne sont pas spécifiques d'une infection, mais leur présence au cours des 48 premières heures de vie doit faire évoquer la possibilité d'une IBNP. Leur présence (en particulier les signes hémodynamiques et neurologiques, qui sont des signes de gravité) détermine l'urgence du traitement.

Les facteurs de risque d'IBNP sont bien connus :

- les symptômes et signes évocateurs d'une inflammation ou d'une infection intra-utérine (Encadré 1) [2] ;
- une colonisation maternelle par le *Streptocoque du groupe B* (SGB) ou antécédents d'infection néonatale à SGB lors d'une grossesse précédente ;
- la rupture des membranes durant plus de 12 heures ;
- une fièvre maternelle ;
- une infection urinaire maternelle, même si elle n'est pas fébrile ;
- une prématurité spontanée et inexpliquée.

Encadré 1 : Symptômes et signes évocateurs d'une infection intra-utérine (accord professionnel)

Fièvre définie par une température maternelle supérieure ou égale à 38°C , confirmée à 30 minutes d'intervalle sans cause extra-gynécologique identifiée, associée à au moins deux des critères suivants :

- tachycardie fœtale persistante > 160 bpm ;
- des douleurs utérines ou des contractions utérines douloureuses ;
- le début spontané du travail ;
- liquide amniotique purulent.

Ces facteurs de risque seuls, sans signes cliniques associés, ne nécessitent pas d'antibiothérapie, mais une surveillance clinique attentive et standardisée [1].

Pour les infections bactériennes néonatales tardives (IBNT), bien qu'elles puissent partager les mêmes signes cliniques et biologiques, les facteurs de risque d'IBNP sont généralement absents. La prophylaxie du SGB pendant le travail n'a pas fait la preuve de son efficacité dans leur prévention, et l'incidence des INBL-SGB a augmenté dans plusieurs pays, et la proportion de méningites à SGB est plus élevée que celle observée pour les IBNP. Enfin, les infections urinaires dues aux entérobactéries (notamment *E. coli*) sont une cause importante d'infections sévères au cours du premier mois.

Tests biologiques

Les plus importants sont les hémocultures. Au moins une hémoculture, réalisée dans des conditions d'asepsie rigoureuses, de volume suffisant (1 à 2 mL) et en flacons pédiatriques, doit être réalisée dès que la décision de traiter est prise, sur la base des signes cliniques et avant de débiter toute antibiothérapie. Nous suggérons que, dans la mesure du possible (surtout en l'absence de signes cliniques d'urgence), deux hémocultures soient réalisées dans les mêmes conditions. L'examen bactériologique des urines n'est pas nécessaire car les infections urinaires sont rares au cours des premiers jours de vie. La présence de SGB dans le prélèvement vaginal est un facteur de risque d'infection bactérienne néonatale précoce, mais ne constitue pas une documentation de l'infection chez le nouveau-né. Le développement d'un dépistage périnatal du *Streptocoque B* devrait permettre d'améliorer la qualité des soins.

Le développement du dépistage périnatal du *Streptocoque B* devrait permettre de mieux identifier les femmes colonisées au moment de l'accouchement et d'optimiser ainsi les indications de l'antibioprophylaxie.

Les biomarqueurs disponibles sont représentés par la protéine C réactive (CRP) et la procalcitonine (PCT). Le principal inconvénient de la mesure de la protéine C réactive (CRP) est que sa concentration maximale n'est pas atteinte avant 48 heures. Réalisée à un stade précoce, le dosage de la CRP est peu sensible et son principal intérêt est cinétique, lors de la décision d'arrêt de l'antibiothérapie. L'utilisation de CRP dosée en micro-méthode pourrait aider à suivre la cinétique.

Le principal inconvénient du taux de procalcitonine (PCT) est qu'il augmente physiologiquement dans les premiers jours de vie. Cependant, des courbes sont disponibles pour les prématurés et les enfants nés à terme dans les premières heures de vie [3]. Là encore, la cinétique est le principal facteur de valeur diagnostique. De plus, l'interprétation des biomarqueurs doit tenir compte des signes et symptômes enregistrés, de l'âge gestationnel, des résultats des examens complémentaires et de la cinétique du dosage.

Épidémiologie bactérienne et traitement antibiotique empirique de l'IBNP

Les bactéries responsables de l'IBNP n'ont pas changé de manière significative au cours des dernières années et restent dominées par le *Streptococcus agalactiae* (SGB ou *Streptococcus agalactiae*) et *Escherichia coli*, qui sont les principales cibles du traitement. Le SGB est largement prédominant chez les enfants nés à terme, mais la proportion d'infections dues à *E. coli* augmente avec la prématurité [4]. L'amikacine est bactéricide contre les SGB et les *E. coli*. L'épidémiologie bactérienne n'est pas le seul paramètre à prendre en compte dans le choix du traitement : la colonisation maternelle, l'âge gestationnel à la naissance et la gravité du tableau clinique doivent également être pris en considération.

Au cours des dix dernières années, des changements de paradigme importants sont intervenus et doivent être pris en compte, du fait de la prise de conscience de l'impact écologique de l'antibiothérapie précoce (résistance aux antibiotiques, conséquences délétères à long terme de la perturbation de l'établissement du microbiote) et de l'évolution de la résistance aux antibiotiques, en particulier de *E. coli*. L'émergence d'*E. coli* produisant des β -lactamases à spectre étendu (BLSE) a changé la donne. Bien qu'encore rarement isolées, ces souches sont résistantes à toutes les céphalosporines de troisième génération (3GC) et sont moins fréquemment sensibles à la combinaison pipéracilline-tazobactam et à la gentamicine. Cependant, la grande majorité reste sensible à l'amikacine (et pas à la gentamicine) et évidemment aux pénèmes. Ces derniers favorisant l'émergence de bacilles à Gram négatif résistants à tous les antibiotiques, leur utilisation doit être limitée.

Ces constatations impliquent trois mesures :

- la première est la nécessité impérative de réduire de manière drastique l'utilisation d'antibiotiques inutiles ;
- la deuxième est de limiter l'utilisation des antibiotiques ayant un impact écologique élevé sur le microbiote intestinal (3GC, pipéracilline-tazobactam et pénèmes) ;
- la troisième consiste à donner la préférence (si le risque de BLSE est préoccupant) à l'amikacine parmi les aminoglycosides. Dans les régions où les taux d'*E. coli* BLSE sont faibles pour les infections néonatales, les infections urinaires de la mère ou les prélèvements vaginaux, la gentamicine reste un choix acceptable. Les aminoglycosides ont peu d'impact écologique sur le microbiote digestif, mais lorsqu'ils sont utilisés seuls ou en combinaison avec un antibiotique inactif, ils peuvent ne pas être suffisants pour traiter une véritable infection bactérienne invasive due à des bactéries à Gram négatif. En général, ils ne devraient être prescrits que pour une dose ou pour des périodes très courtes et, si l'infection est confirmée, être remplacés par des β -lactamines actives sur la souche isolée.

Le **Tableau 1** présente les propositions initiales de traitement des IBNP. L'antibiothérapie empirique dans les IBNP repose sur des principes détaillés précédemment : garder un spectre qui couvre les SGB et les bacilles à Gram négatif, en utilisant une association de 2 antibiotiques, tout en évitant

l'utilisation du 3GC et des pénèmes (chez les patients sans orientation microbiologique et sans signe de gravité).

Le **Tableau 2** présente les posologies d'aminosides proposées par l'Agence française du médicament [5].

L'**encadré 2** présente les règles générales de poursuite ou

Encadré 2 : Règles générales pour la poursuite ou l'arrêt des antibiotiques dans les IBNP

Nouveau-né non infecté

Évolution clinique favorable, hémoculture(s) négative(s), paramètres inflammatoires non indicatifs d'une infection bactérienne : arrêt du traitement à H36–48.

Confirmé IBNP

Adapter le traitement antibiotique à la bactérie trouvée :

- hémoculture positive : poursuivre la monothérapie par β -lactamines et effectuer systématiquement une ponction lombaire :
 - hémoculture positive pour le SGB : amoxicilline 50 mg/kg/12 h pendant 7 jours,
 - hémoculture positive pour *E. coli* sensible au 3GC (même si ampicilline S) : céfotaxime 50 mg/kg/12 h pendant 7 jours,
 - culture sanguine positive pour les bacilles Gram négatifs ESBL : méropénem (3 h IV) ; 20 mg/kg/12 h,
 - hémoculture positive pour un autre organisme : demander l'avis d'un spécialiste ;
 - méningite : poursuivre le traitement avec des antibiotiques de type bêta-lactame :
 - SGB : amoxicilline 200 mg/kg/j en 4 injections pendant 14 jours,
 - *E. coli* sensible au 3GC : 200 mg/kg/j en 4 injections, traitement de 21 jours ;
 - *Enterobacterales* ESBL : méropénem 120 mg/kg/j en 3 injections,
 - en cas de méningite causée par un autre organisme : consulter un pédiatre spécialiste des maladies infectieuses.
- IBNP : infection bactérienne néonatale précoce ; 3GC : céphalosporine de 3^e génération ; GBS : *Streptococcus de groupe B* ; ESBL : β -lactamases à spectre étendu.

d'arrêt des antibiotiques dans les IBNP.

Infections associées aux soins et entérocolite nécrosante (ENC)

Les infections bactériennes néonatales nosocomiales (associées aux soins) sont définies comme la survenue d'une infection chez un nouveau-né après 72 heures de vie (par opposition aux IBNP précoces) et hospitalisé en néonatalogie pendant plus de 48 heures. Ces infections sont fréquentes en raison de la vulnérabilité et de l'immaturation des nouveau-nés, ainsi que de la durée d'utilisation des cathéters veineux centraux (CVC) ou lors de rares intubations prolongées, entraînant une pneumonie associée à la ventilation (PAV).

Tableau 1 Traitement initial de l'infection néonatale bactérienne (IBN).

Situations cliniques	Antibiotiques recommandés	Commentaires
Suspicion d'IBNP ET pas d'échantillon contributif de la part de la mère : > 34 semaines ; ET pas de signes de gravité ^a ; <i>Streptocoques du groupe B</i> ; <i>E. coli</i>	Amoxicilline 100 mg/kg/j en 2 injections IV + Amikacine ^b 20 mg/kg/j en 1 injection IV lente de 30'	La cible principale est le SGB (d'où l'utilisation de la pénicilline G au lieu de l'amoxicilline dans de nombreux pays), mais l' <i>E. coli</i> n'est pas exclu, d'où l'intérêt de l'amikacine (bactéricide sur l' <i>E. coli</i>) Dans les régions où l'incidence des <i>E. coli</i> BLSE est faible, la gentamicine (6 à 7 mg/kg/j en 1 injection sur 30' peut être prescrite) Arrêt des antibiotiques après 36–48 heures en cas d'amélioration clinique et d'hémoculture(s) négative(s). Le staphylocoque à coagulase négative n'est jamais impliqué dans l'IBNP et doit être considéré comme un contaminant
Suspicion d'IBNP ET pas d'échantillon contributif de la part de la mère : < 34 semaines ou signes de gravité ^a ; <i>Streptocoques du groupe B</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>Listeria monocytogenes</i> ^c	Céfotaxime 100 mg/kg/j en 2 injections IV + Amikacine ^b 20 mg/kg/j en 1 injection IV lente de 30'	La proportion d' <i>E. coli</i> augmente chez les prématurés. Cependant, si le tableau clinique n'est pas sévère, l'amoxicilline peut remplacer le céfotaxime, même chez les prématurés Dans les régions où l'incidence des BLSE- <i>E. coli</i> est faible, la gentamicine (7 mg/kg/j en 1 injection sur 30' peut être prescrite). L'amoxicilline + gentamicine est le traitement recommandé des infections à <i>L. monocytogenes</i>
Suspicion d'IBNP ET culture sanguine, culture urinaire ou écouvillonnage vaginal de la mère positifs pour le SGB	Amoxicilline 100 mg/kg/j en 2 injections IV + Amikacine ^b 20 mg/kg/j en 1 IV/j sur 30'	Le relais par voie orale n'est possible que pour les infections à SGB en l'absence de méningite et après amélioration clinique. Dans les régions où l'incidence des BLSE- <i>E. coli</i> est faible, la gentamicine peut être prescrite
Suspicion d'IBNP ET culture sanguine, culture urinaire ou prélèvement vaginal de la mère positifs pour <i>E. coli</i> (même AMPI-S, céfotaxime S.)	Céfotaxime 100 mg/kg/j en 2 injections IV + Amikacine ^b 20 mg/kg/j en 1 injection IV lente de 30'	Même si l' <i>E. coli</i> est sensible à l'amoxicilline, les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques favorisent l'utilisation du 3GC. Dans les régions où l'incidence des <i>E. coli</i> BLSE est faible, la gentamicine peut être prescrite
Suspicion d'IBNP ET culture sanguine, culture urinaire ou écouvillonnage vaginal de la mère positifs pour <i>E. coli</i> (souches productrices de céfotaxime R, AMPc)	Céfépime 100 mg/kg/j en 2 injections IV + Amikacine ^b 20 mg/kg/j en 1 injection IV lente de 30'	
Suspicion d'IBNP ET culture sanguine, culture urinaire ou prélèvement vaginal de la mère positifs pour <i>E. coli</i> (céfotaxime R, par BLSE)	Méropénème 40 mg/kg/j en 2 injections IV + Amikacine ^b 20 mg/kg/j en 1 IV sur 30'	

Tableau 1 (Continued)

Situations cliniques	Antibiotiques recommandés	Commentaires
Suspicion d'IBNP ET culture sanguine, culture urinaire ou écouvillonnage vaginal de la mère positifs à <i>P. aeruginosa</i> (uniquement pour les grands prématurés)	Ceftazidime 80 mg/kg/j en 2 injections IV + Tobramycine ffi 6 mg/kg/j en 1 IV sur 30' ou Méropénème 40 mg/kg/j en 2 injections IV + Amikacine ^b 20 mg/kg/j en 1 IV sur 30'	
Infection bactérienne néonatale tardive Principales espèces bactériennes : ABG ; <i>E. coli</i>	Céfotaxime 100 mg/kg/j en 2 injections IV + Amikacine ^b 20 mg/kg/j en 1 IV sur 30' Si la méningite ou les infections des voies urinaires sont exclues, le céfotaxime peut être remplacé par amoxicilline 100 mg/kg/j en 2 injections fractionnées	La prophylaxie du SGB pendant le travail n'a pas prouvé son efficacité sur la survenue d'une LBNI. Dans plusieurs pays, l'incidence des LBNI dues au SGB est en augmentation La proportion des méningites à SGB est plus élevée que celle observée pour les EBNI à SGB. Les infections urinaires dues à des entérobactéries (notamment <i>E. coli</i>) sont une cause importante d'infections graves

IBNP : infection bactérienne néonatale précoce ; IV : intraveineuse ; GBS : groupe B *Streptococcus* ; 3GC : céphalosporine de 3^e génération. ^cEn cas de suspicion de listériose, ajouter de l'amoxicilline 50 mg/kg/12 h en 2 injections + gentamicine.

^a Troubles hémodynamiques nécessitant un remplissage vasculaire ou l'administration de médicaments vaso actifs, ou signes cliniques neurologiques (troubles de la conscience ou convulsions).

^b Pour les doses précises d'amikacine en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge post-natal, voir le [Tableau 2](#).

^c En cas de suspicion de listériose, ajouter de l'amoxicilline 50 mg/kg/12 h en 2 injections + gentamicine

Tableau 2 Dosage des aminoglycosides [5]. IV de 30 minutes.

Âge post-conceptionnel (semaines)	≥ 37	34–36	30–33	< 30
Gentamicine	6 mg/kg	6 mg/kg	7 mg/kg	7 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 T _{1/2} b)	24 h	36 h	36 h	48 h
Tobramycine	6 mg/kg	6 mg/kg	7 mg/kg	7 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 T _{1/2} b)	36 h	48 h	60 h	72 h
Amikacine	30 mg/kg	30 mg/kg	35 mg/kg	35 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 T _{1/2} b)	24 h	36 h	48 h	60 h

T_{1/2} b : demi-vie.

Elles entraînent une morbidité à court et à long terme et augmentent le risque de décès.

Facteurs de risque

Les facteurs de risque associés à ces infections comprennent un âge et/ou un poids de naissance faibles, un retard de croissance intra-utérin, la présence d'un cathéter veineux central (CVC), une alimentation entérale tardive et l'administration préalable d'antibiotiques (notamment le 3GC). Dans la moitié des cas, le CVC est la source de l'infection.

Épidémiologie bactérienne et traitement antibiotique empirique

Sans surprise, les bactéries impliquées dans ces infections sont, dans environ 75 % des cas, des staphylocoques à coagulase négative (SCN), souvent résistants à la méthicilline, notamment *S. epidermidis*, *S. capitis*, et *S. haemolyticus* [6]. Les autres micro-organismes comprennent les entérobactéries et *S. aureus*, plus rarement des *Candida* sp., *Bacillus cereus* ou *E. faecalis*.

Le diagnostic de septicémie tardive doit comprendre l'association de signes cliniques avec la présence d'au moins

Tableau 3 Traitement initial des infections bactériennes néonatales associées aux soins (IBNAS) et des entérocolites ulcéro-nécrosante [6,9–13].

Situations cliniques	Antibiotiques recommandés	Commentaires
Suspicion de IBNAS en présence de : CVC sans autre origine et sans signe de gravité ; CoNS meti R	Vancomycine 20 à 40 mg/kg/j (en IV continue ou IV sur une heure) + Amikacine ^a 20 mg/kg/j en 1 IVL sur 30'	L'antibiothérapie empirique doit couvrir le CoNS méti-R Le dosage de la vancomycine est très variable : les concentrations sériques dépendent avant tout de la fonction rénale (terme, âge...) et des autres traitements potentiellement néphrotoxiques Les taux de vancomycine sont nécessaires si le traitement dure plus de 48 heures. Pour être efficaces, elles doivent être > 8–10 fois la CMI ou AUC/MIC > 400 mg.h/L [8]. L'ajout d'un aminoglycoside (amikacine ou gentamicine) permet une couverture transitoire des entérobactéries
Suspicion de IBNAS, en présence de CVC présentant des signes de gravité : CoNS meti R ; <i>Enterobacterales</i> ; <i>S. aureus</i>	Vancomycine 20 à 40 mg/kg/j (en IV continue ou IV sur une heure) + Amikacine ^a 20 mg/kg/d en une IV sur 30' + Céfotaxime 100 mg/kg/jour en deux injections	Des concentrations de vancomycine sont nécessaires si le traitement dure plus de 48 heures. Pour être efficaces, elles doivent être > 8–10 fois la CMI ou AUC/MIC > 400 mg.h/L Dans toutes les situations où le céfotaxime est utilisé de manière empirique, il doit être remplacé par : céfépime si l'enfant est colonisé par des entérobactéries susceptibles de produire des céphalosporinases dérégulées (<i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> ...) même si elles sont sensibles au cefotaxime ; méropénème, en cas d'infection ou de colonisation par une souche BLSE
Entérocolite nécrosante (ENC) : entérobactéries, y compris <i>E. coli</i> ; anaérobies (y compris <i>Bacteroides fragilis</i>) ; staphylocoque à coagulase négative (CoNS)	Céfotaxime 100 mg/kg/j en 2 injections + Amikacine ^a 20 mg/kg/j en 1 IVL sur 30' + Métrónidazole ----- ou Pipéracilline-tazobactam + Amikacine ^a 20 mg/kg/j en 1 IVL sur 30'. ----- ± Vancomycine 20 à 40 mg/kg/j (en IV continue ou IV sur une heure)	La ENC n'est pas une maladie infectieuse. La bactériémie (secondaire à la pullulation, elle-même secondaire à la stase digestive) n'est détectée que dans 1/3 des cas Le traitement antibiotique empirique initial n'a d'intérêt que pour prévenir la translocation bactérienne et doit être réévalué à H 36–H 48, ou adapté si l'hémoculture est positive : en cas de colonisation par une entérobactérie BLSE : méropénème + 1 dose unique d'amikacine ; en cas de colonisation par <i>E. cloacae</i> , même si sensible au 3GC : céfépime (50 mg/kg/12 h : SD 7–50 mg/kg/8 h > D7 ; 10 jours) + 1 dose unique d'amikacine. En fonction de l'épidémiologie bactérienne locale, l'ajout de vancomycine en tant qu'agent empirique peut être envisagé. Les SNC sont plus fréquents dans les perforations isolées que dans les NEC [12,13] Une culture du liquide péritonéal doit être réalisée chez tous les nouveau-nés présentant une perforation intestinale, quelle qu'en soit la cause, car elle peut contribuer à orienter le choix de l'antimicrobien le plus efficace [12,13]

^a Pour les doses précises d'amikacine en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge post-natal, voir le [Tableau 2](#).

une culture sanguine positive pour une bactérie identifiée et connue pour être potentiellement responsable de la septicémie [6,7].

Cependant, les signes cliniques retenus ne sont pas spécifiques.

L'instabilité cardiorespiratoire (syndrome brady-apnéique, désaturation et hypotension) peut faire partie du tableau clinique des complications directes de la prématurité, et les problèmes de thermorégulation peuvent être influencés par l'utilisation d'une couveuse.

Les SNC sont à la fois des agents classiques de la septicémie néonatale et des micro-organismes commensaux de la peau, et ils contaminent fréquemment les hémocultures (Encadré 3) [7]. Par conséquent, deux ou plusieurs hémocultures

Encadré 3 : Staphylocoques à coagulase négative

Comprenant plusieurs espèces, les plus courantes sont *S. epidermidis*, *S. capitis*, et *S. haemolyticus*. Les staphylocoques à coagulase négative (CoNS) sont le plus souvent résistants à la méthicilline, et donc à toutes les β -lactamines.

Ce sont des commensaux de la peau et la première cause de contamination des hémocultures. Lorsqu'un cathéter veineux central est en place, ils peuvent être responsables d'une véritable septicémie. Les infections à CoNS sont souvent caractérisées par des tableaux cliniques légers et des changements modestes dans les biomarqueurs. Les infections par *S. capitis* et *S. haemolyticus* sont probablement plus graves que celles causées par d'autres CoNS.

cultures prélevées à des occasions distinctes et cultivant le même organisme commensal commun sont nécessaires pour confirmer l'infection de la circulation sanguine par ces agents [8].

Enfin, le retard dans l'instauration d'une antibiothérapie efficace constitue un facteur de mauvais pronostic.

Pour pallier ces difficultés, plusieurs attitudes doivent être adoptées :

- la première et la plus importante consiste à effectuer au moins une hémoculture de haute qualité : prélever un échantillon stérile d'au moins 1 mL et le placer dans un flacon pédiatrique ;
- en l'absence de signes de gravité, essayer, chaque fois que cela est techniquement possible, de prélever rapidement une deuxième hémoculture dans les mêmes conditions ;
- tenir compte du délai de positivité de l'hémoculture : la majorité des véritables cas de bactériémie se développe en moins de 18 heures. Au-delà de 24 heures, surtout si un commensal est impliqué, la contamination est très probable ;
- enfin, intégrer les résultats des biomarqueurs. Bien que leur valeur soit limitée à la phase initiale de l'infection, et même si aucun d'entre eux ne peut être utilisé seul pour confirmer ou infirmer une infection, une augmentation de la CRP, de la PCT, de la numération des globules blancs ou, au contraire, de la leuco-neutropénie peut rejoindre l'ensemble des arguments utilisés pour affiner le diagnostic.

Le **Tableau 3** présente les premières propositions thérapeutiques pour l'IBNA et la ENC. Dans le cas d'un nouveau-né suspecté d'infection nosocomiale, l'antibiothérapie empirique tiendra compte du contexte clinique et épidémiologique local.

L'**encadré 4** présente les règles de surveillance des traitements antibiotiques de l'IBNAS.

Encadré 4 : Règles générales pour la poursuite ou l'arrêt des antibiotiques en IBNAS

L'antibiothérapie empirique doit être réévaluée au plus tard après H36–48 de l'hémoculture :

- évolution clinique favorable, hémoculture(s) négative(s), paramètres inflammatoires n'indiquant pas une infection bactérienne : interrompre le traitement à H36–48 ;
- si l'hémoculture est positive, l'antibiothérapie doit être adaptée à l'espèce puis à l'antibiogramme, en visant le spectre le plus étroit possible :
 - dans le cas des CoNS résistantes à la méticilline (dont *S. capitis* et *S. haemolyticus*), un traitement de première intention par vancomycine est recommandé (la plupart des CoNS sont résistantes aux aminosides, il n'y a donc pas d'intérêt à les maintenir en association). Le linézolide n'a pas sa place en première intention, en raison de son activité uniquement bactériostatique (par inhibition de la synthèse protéique) et du risque d'émergence de résistance. Il peut être envisagé en 2nd – ligne de traitement en cas d'échec d'une vancomycine bien administrée, en cas de bactéries résistantes à la vancomycine, ou en cas de voie d'administration difficile (forme orale avec une bonne biodisponibilité). La daptomycine n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez les nouveau-nés et son utilisation n'est pas approuvée avant l'âge d'un an, en raison de ses effets secondaires potentiels sur le système musculaire et/ou nerveux. Elle n'est donc pas recommandée pour le traitement des infections néonatales à CoNS,
 - dans le cas de *S. aureus*, un traitement à l'oxacilline ou à la céfazoline est recommandé si la souche est sensible à la méticilline. Si exceptionnellement *S. aureus* méti R, la vancomycine doit être poursuivie. Un antibiogramme rapide (test PLP2a) peut être réalisé en laboratoire dès l'identification de l'espèce, permettant d'adapter l'antibiothérapie avant de disposer de l'antibiogramme complet,
 - si bacilles à Gram négatif : adapter l'antibiothérapie à l'antibiogramme, en gardant le spectre le plus étroit possible ; maintenir le traitement par aminoglycosides pendant 2 doses. En cas d'hémoculture positive, il est recommandé de prélever une hémoculture de contrôle 48 heures après le début de l'antibiothérapie.

En cas d'infection par des bactéries à tropisme méningé (notamment les bacilles à Gram négatif), une ponction lombaire doit être réalisée dès que l'état du patient le permet.

Si le traitement à la vancomycine est poursuivi au-delà de 48 heures, les taux de vancomycine doivent être surveillés. Pour être efficaces, ils doivent être > 10 fois la CMI ou AUC/MIC > 400 mg.h/L [10].

Si un CVC est présent, son retrait est recommandé en cas de sepsis sévère, de thrombophlébite suppurée, d'endocardite ou d'isolement d'un pathogène ayant un potentiel de production de biofilm (en particulier *S. aureus*, *Candida*, bacilles à Gram négatif) dès la première hémoculture positive. Pour les infections impliquant le SNC, le retrait du cathéter est recommandé si la bactériémie persiste (deux hémocultures positives successives). Chez tous les patients, le CVC doit être retiré dès que le patient n'en a plus besoin.

La durée de l'antibiothérapie est généralement comprise entre 7 et 10 jours (15 jours dans le cas de *S. aureus*). Elle peut être augmentée ou raccourcie en fonction de la situation clinique, de la durée de maintien du cathéter, de l'hémoculture de contrôle et des bactéries identifiées [11].

Conclusion

Pour les infections bactériennes néonatales précoces, d'origine communautaire ou associées aux soins de santé, le diagnostic clinique et biologique reste difficile en raison de signes non spécifiques et de biomarqueurs insuffisants. La documentation bactérienne avec des hémocultures de qualité doit être une priorité lors de l'initiation du traitement. Le choix du traitement antibiotique empirique pour ces infections doit être déterminé par l'état clinique du patient, l'épidémiologie bactérienne et l'écologie locale spécifique, tout en gardant à l'esprit la nécessité de limiter les antibiotiques ayant un impact écologique élevé et de réévaluer le traitement dans les premières 48 heures.

Financement

Aucun.

Contributions des auteurs

RC et MB ont rédigé la première version de l'article et tous les auteurs ont révisé et approuvé le manuscrit.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] sfpediatrie.com/sites/www.sfpediatrie.com/files/documents/label_has_recommandations_inbp.09.2017.pdf [cité le 26/09/23].
- [2] Beucher G, Charlier C, Cazanave C. Infection intra-utérine : diagnostic et traitement. RPC rupture prématurée des membranes avant terme CNGOF [Diagnostic et prise en charge de l'infection intra-utérine : RPC rupture prématurée des membranes avant terme CNGOF].
- [3] Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta* 2011;412(11–12):1053–9.
- [4] Sikias P, Biran V, Foix-L'Hélias L, Plainvert C, Boileau P, Bonacorsi S, et al. Early-onset neonatal sepsis in the Paris area: a population-based surveillance study from 2019 to 2021. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2023;108(2):114–20.
- [5] <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2011-afssaps-spilfmap-aminosides-argumentaire.pdf> [cited 26/09/23].
- [6] <https://www.sf2h.net/k-stock/data/uploads/2023/03/Avi-s-SFN-du-6-mars2023-diagnostic-traitement-et-depistage-neonatalogie.pdf> [cited 26/09/23].
- [7] <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2819%2930111-9> [cited 26/09/23].
- [8] <https://www.cdc.gov/nhsn/psc/bsi/index.html> [cited 26/09/23].
- [9] Jaloustre M, Cohen R, Biran V, Decobert F, Layese R, Audureau E, et al. Determinants of morbidity and mortality related to health care-associated primary bloodstream infections in neonatal intensive care units: a prospective cohort study from the SEPREEN trial. *Front Pediatr* 2023;11:1170863.
- [10] Tauzin M, Cohen R, Durrmeyer X, Dassieu G, Barre J, Caeymaex L. Continuous infusion vancomycin in neonates: assessment of a dosing regimen and therapeutic proposal. *Front Pediatr* 2019;14(7):188.
- [11] Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49(1):1–45.
- [12] Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. Concurrent bloodstream infections in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2014;164(1):61–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.09.020> [Epub 2013 Oct 16. PMID: 24139563].
- [13] Coates EW, Karlowicz MG, Croitoru DP, Buescher ES. Distinctive distribution of pathogens associated with peritonitis in neonates with focal intestinal perforation compared with necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;116(2):e241–6, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-2537>.