



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de TLEMCCEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie

## MEMOIRE

Présenté par

**BENSAIM ASMA  
&  
BELLIFA MERIEM**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

En Immunologie

**Intitulé**

**Evaluation de la fraction C3 du complément et du profil électrophorétique dans la septicémie du nouveau-né prématuré**

Soutenu le 28 septembre 2022, devant le jury composé de :

Présidente	Dr MELIANI Marwa	MCB	Université De Tlemcen
Encadrante	Dr BENMANSOUR Souheila Amal	MAA	Université De Tlemcen
Examinatrice	Dr EL MEZOUAR Chahrazed	MAA	Université De Tlemcen



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de TLEMCCEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie

## MEMOIRE

Présenté par

**BENSAIM ASMA  
&  
BELLIFA MERIEM**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

En Immunologie

**Intitulé**

**Evaluation de la fraction C3 du complément et du profil  
électrophorétique dans la septicémie du nouveau-né prématuré**

Soutenu le 28 septembre 2022, devant le jury composé de :

Présidente	Dr MELIANI Marwa	MCB	Université De Tlemcen
Encadrante	Dr BENMANSOUR Souheila Amal	MAA	Université De Tlemcen
Examinatrice	Dr EL MEZOUAR Chahrazed	MAA	Université De Tlemcen

**Résumé :**

**Introduction :** La septicémie néonatale en particulier du prématuré est l'une des principales causes de mortalité et de morbidité à cette période de la vie. Le diagnostic doit être rapide en raison de la rapidité d'évolution. Plusieurs marqueurs inflammatoires sont utilisés pour orienter le diagnostic. Le système du complément est déficient durant les premiers mois de la vie et participe à la susceptibilité aux infections.

**Objectif :** évaluation de complément C3 et du profil électrophorétique dans la septicémie des nouveau-nés prématurés.

**Matériel et méthode :** Des électrophorèses des protéines sériques ainsi qu'une estimation du complément C3 à partir de la fraction bêta2 globuline ont été effectuées sur des nouveau-nés prématurés présentant une infection néonatale probable et sur des prématurés sains.

**Résultats :** Les résultats de l'électrophorèse ont donné une légère différence dans la concentration et le pourcentage des protéines sériques, chez les prématurés infectés nous avons constaté que la proportion de certaines protéines est légèrement inférieure aux protéines de prématuré normale. Après avoir calculé la concentration de complément C3 on a remarqué que sa concentration a été significativement inférieure chez le prématuré infecté par rapport au témoin lorsque  $p < 0.05$ .

**Conclusion :** ces résultats suggèrent que la concentration du complément C3 pourrait être un marqueur inflammatoire précoce dans la septicémie du prématuré.

**Mots clé :** La septicémie néonatale, nouveau-né, complément C3

**Abstract:**

**Introduction:** Neonatal sepsis in new-borns, particularly premature babies, is one of the main causes of mortality and morbidity. Due to the incompetence of the immune system, infections evolve very rapidly. This study on five premature babies hospitalized for suspected neonatal infection in the neonatal department of the EHS mother and child TLEMCEN in comparison with 5 non-infected babies through the electrophoretic profile and the concentration level of C3.

**Objective:** Evaluation of C3 complement and electrophoretic profile in sepsis of preterm neonates.

**Material and method:** Collect blood samples for each of the infected and non-infected premature babies, then we will do a blood centrifugation which allows to separate the serum from the plasma and then take 10 $\mu$ L of serum to do the serum protein electrophoresis. The results are treated by ImageJ, Excel, and SPSS software.

**Results:** The results of electrophoresis gave a slight difference in the concentration and percentage of serum proteins, in infected premature babies we found that the proportion of certain proteins is slightly lower than normal premature proteins. After calculating the C3 complement concentration, it was noted that its concentration was significantly lower in the infected premature infant compared to the control when  $p < 0.05$ .

**Conclusion:** These results suggest that the concentration of complement C3 can diagnose the presence of neonatal infection.

**Keywords:** Neonatal sepsis, new-born, C3 complement.

**ملخص:**

**مقدمة:** تعد العدوى عند الأطفال حديثي الولادة، وخاصة الأطفال الخدج، أحد الأسباب الرئيسية للوفاة، نظرًا لعدم كفاءة جهاز المناعة، فإن العدوى تتطور بسرعة كبيرة. أجريت هذه الدراسة على 5 حديثي الولادة في المستشفى بسبب عدوى حديثي الولادة مقارنة مع خمس مواليد المشتبه بها في قسم طب الأطفال حديثي الولادة في المستشفى الجامعي جناح الام و الطفل لولاية تلمسان غير مصابين من خلال ملف التعريف الكهربائي و معدل تركيز المركب سي 3

**الهدف:** تقييم ملف التعريف الكهربائي ومعدل تركيز سي 3 في عدوى الخدج.

**المواد والطرق:** قمنا بأخذ عينات دم لكل من الأطفال الخدج المصابين وغير المصابين، ثم سنقوم بالطرد المركزي للدم مما يسمح بفصل ما يسمح بفصل المصل عن البلازما ثم أخذ 10 ميكرو لتر من المصل لعمل مصل البروتين الكهربائي. تتم معالجة النتائج بـ Excel ImageJ و SPSS بواسطة برنامج

**النتائج:** أعطت نتائج الرحلان الكهربائي اختلافًا طفيفًا في تركيز ونسبة بروتينات المصل، فقد وجدنا أن نسبة بعض البروتينات ، تبين ان تركيزه عند الأطفال الخدج المصابين أقل قليلاً من بروتينات المصل لغير المصابين. بعد حساب تركيز المكمل سي 3 ،  $p < 0.05$  منخفض بشكل ملحوظ عند الخدج المصابين حيث مقارنة بغير المصابين

**الخاتمة:** تشير هذه النتائج إلى أن تركيز سي 3 يمكن أن يشخص وجود عدوى حديثي الولادة.

**الكلمات المفتاحية:** العدوى، حديثي الولادة، المركب سي 3

## Avant-propos

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie (BIOMOLIM)- Université Aboubaker BELKAID-Tlemcen, sous la direction du Professeur Mourad ARIBI.

Je ne saurais commencer sans remercier tout d'abord **Allah**, le tout puissant de m'avoir accordé paix, santé, sérénité et surtout le courage pour pouvoir réaliser ce travail.

Ce travail est le fruit d'un travail bilatéral avec mon binôme **Bellifa Meriem**, que je remercie pour son intérêt et ses efforts.

Je remercie **mes chers parents** que dieu les garde. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être.

Mes sincères remerciements vont tout d'abord au Professeur **Mourad Aribi**, Directeur du BIOMOLIM.

Je remercie mon encadreur, **Mme S. Banmansour** qui m'a guidée dans mon travail et m'a aidée à trouver des solutions pour avancer.

Je voudrais remercier énormément **les membres du Jury** qui ont accepté d'examiner mon travail.

Mes vifs remerciements s'adressent également à **tous mes enseignants** durant mon cursus universitaire et aussi à toute l'équipe du Laboratoire Biomolim.

Un grand merci à mes frères **Fayçal** et **Islam** à ma petite sœur **Maria** je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que dieu, le tout puissant, vous protège.

Et enfin, je remercie tous ceux qui m'ont soutenu dans la réussite de ce travail, et j'espère que Dieu leur accordera le succès.

## Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Résumé en arabe.....	iii
Avant-propos.....	iv
Table des matières.....	v.vi.vii
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des abréviations.....	x.xi.xii
Introduction.....	1
Revue de la littérature	
1.1 le système immunitaire de nouveau-né.....	2
1.1.1. définition des termes.....	2
1.1.2.base physiopathologique.....	2
1.1.2.1. foetus .....	2
1.1.2.2 nouveau-nés .....	2.3
1.1.2.3. prématuré .....	3
1.1.3.l'immunité de foetus.....	3
1.1.3.1 Chronologie d'apparition des cellules du système immunitaire .....	3.4
1.1.3.2. l'immunité non spécifique .....	4
1.1.3.3 l'immunité spécifique.....	4.5.6
1.1.4. L'immunité de nouveau-né et de prématuré .....	6
1.1.4.1. le système immunitaire innée .....	6.7
1.1.4.2.le système immunitaire adaptative.....	7.8
1.2. L'infection néonatale .....	9
1.2.1. L'infection materno-fœtale.....	9
1.2.1.1. définition.....	9
1.2.1.2. Épidémiologie.....	9
1.2.1.3. Les germes en cause .....	10
1.2.1.4 Facteurs de risque .....	10
1.2.1.5. Modes de contamination.....	11
1.2.2. L'infection postnatale .....	11
1.2.2.1 Les infections nosocomiales .....	11
1.2.2.1.1 Définition et généralité.....	11

1.2.2.1.2	Épidémiologie.....	12
1.2.2.1.3	Mécanismes de l'infection nosocomiale néonatale.....	12
1.2.2.1.4.	Les germes responsables .....	12.13
1.2.2.1.5.	Facteurs de risque .....	13.14
1.2.2.2.	Les infections primitives tardive.....	14
1.2.2.2.1.	Définition .....	15
1.2.2.2.2.	Epidémiologie.....	15
1.3	Diagnostic des infections néonatales .....	15
1.3.1.	Les signes de l'infection materno-fœtale .....	15
1.3.1.1.	les signes clinique.....	15.16
1.3.1.2.	les signes biologique.....	16
1.3.2.	Signes de l'infection nosocomiale.....	16
1.3.2.1.	les signes clinique.....	16
1.3.2.2.	les signes biologique.....	16
1.3.3.	Les Signes de l'infection tardive primitive .....	16
1.3.3.1.	les signes clinique .....	16.17
1.3.3.2	les signes biologique.....	17
1.3.4.	Diagnostic des infections néonatales .....	17
1.3.4.1.	Marqueurs biologiques .....	17
1.3.4.1.1.	Protéine C réactive .....	17.18
1.3.4.1.2.	Pro calcitonine .....	18.19
1.3.4.1.3.	Les cytokines .....	19
1.3.4.1.4.	Composants de système du complément .....	19
1.3.4.1.5.	Autres marqueurs biologique .....	19.20
1.3.4.1.6.	Le choix des paramètres biochimiques utilisables dépend.....	20
1.3.4.2.	Le diagnostic bactériologique .....	20
1.3.4.2.1.	Prélèvements centraux.....	20.21
1.3.4.2.2.	Prélèvements périphériques .....	21.22
1.3.4.3.	Diagnostic Immunologique.....	22
1.3.4.3.1.	Antigènes solubles bactériens.....	22
1.3.4.3.2.	Anticorps monoclonaux.....	22
1.4	Le profil électrophoritique .....	22
1.4.1.	Définition .....	22
1.4.2.	Analyse de l'électrophorèse.....	23
1.4.3.	Interprétation du protéinogramme.....	23.24



**Chapitre 1**

1.5. Buts et objectives.....25  
 1.5.1 Problématique.....25  
 1.5.2. Objective.....25  
 1.5.3. But.....25

**Chapitre 2**

Matériels et Méthodes

2.1. Partie expérimentale.....26.27  
 2.2. Matériels et Méthodes.....27.28.29  
 2.3. Analyse statistique..... 30.31.32.33

**Chapitre 3**

Résultats

3.1 Concentration des protéines sériques chez les prématurés (infectés et non infectés).....34  
 3.2 Moyenne de concentration des protéines sérique chez les prématurés (infectés et non infectés).....35  
 3.3 Moyenne des pourcentages des protéines sérique chez les prématurés (infectés et non infectés).....36  
 3.4 Comparaison entre les concentrations et les pourcentages de complément C3 chez les prématurés (infectés et non infectés).....37  
 3.5 Comparaison entre la moyenne de concentration et le pourcentage du complément C3 chez les prématurés (infectés et non infectés) .....37

**Chapitre 4**

Discussion

4.1 Limite de l'étude.....39  
 4.2 Épidémiologie.....39  
 4.3. L'incidence du C3 et des protéines sériques.....39.40

**Chapitre 5**

Conclusion .....41

**Chapitre 6**

Bibliographie.....42.43.44.45.46

## Liste des tableaux

**Tableau 1** : Facteurs de risque de l'IMF chez les nouveau-nés

**Tableau 2** : concentration des protéines sériques chez les prématurés (infectés et non infectés)

**Tableau 3** : Moyenne de concentration des protéines sérique chez les prématurés (infectés et non infectés)

**Tableau 4** : moyenne des pourcentages des protéines sérique chez les prématurés (infectés et non infectés)

**Tableau 5** : Comparaison entre les concentrations et les pourcentages de complément C3 chez les prématurés (infectés et non infectés)

**Tableau 6** : Comparaison entre la moyenne de concentration et le pourcentage du complément C3 chez les prématurés (infectés et non infectés)

## Liste des figures

- Figure 1** : Evolution du taux sérique des immunoglobulines chez le fœtus et le NNé
- Figure 2** : Schéma des différents moyens immunitaires contre la grippe au cours d'une vie individuelle
- Figure 3** : Le développement des leucocytes débute dans le sac vitellin avant de se déplacer vers le foie et enfin la moelle osseuse
- Figure 4** : Altération de l'activation des cellules B et T néonatales
- Figure 5** : Modes de contamination de l'infection néonatale
- Figure 6** : Mécanismes de colonisation des cathéters veineux centraux
- Figure 7** : Évolution des concentrations de la protéine C réactive en fonction de l'âge postnatal
- Figure 8** : Évolution des concentrations de la pro calcitonine en fonction de l'âge postnatal
- Figure 9** : cinétique des différents marqueurs biologiques
- Figure 10** : Profile électrophorétique normale
- Figures 11, 12,13** : les étapes de centrifugation de sang
- Figures 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21,22** : les étapes de l'électrophorèse des protéines sérique
- Figures 23,24** : les résultats de l'électrophorèse des protéines sérique
- Figure 25** : Profil électrophorétique de témoins 1 et 2
- Figure 26** : Profil électrophorétique de témoins 3 et 4
- Figure 27** : Profil électrophorétique de témoin 5
- Figure 28** : Profil électrophorétique de patients 1 et 2
- Figure 29** : Profil électrophorétique de patients 3 et 4
- Figure 30** : Profil électrophorétique de patient 5
- Figures 31,32, 33** : Étapes de calcul des protéines totales
- Figure 34** : histogramme de la moyenne des concentrations (g/L) des protéines sériques chez les prématurés (infectés et non infecté).
- Figure 35** : histogramme de La moyenne des pourcentages des protéines sériques chez prématurés (infectés et non infectés).
- Figure 36** : Moyenne de la concentration et le pourcentage de C3 (g/L) chez les prématurés (infectés et Témoins).

## Liste des abréviations

### A

AC : Anticorps

Ag : Antigène

ATB : Antibiotique

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

APN : Age postnatal

### B

BIOMOLIM : Laboratoire de biologie moléculaire appliquée et d'immunologie

### C

CD : cellules dendritique

CD 4+, CD 8+, CD40, CD40L : cluster de différenciation

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CRP : Protéine C réactive

### D

DI : Densité d'incidence

### E

EHS : Etablissement

### F

FNS : Numération formule sanguin

### I

IN : Infection néonatale

IgM : Immunoglobulines M

IgG : Immunoglobulines G

IgE : Immunoglobulines E

IgA : Immunoglobulines A

IgAs : Immunoglobulines A sécrétoires

IFN- $\gamma$  : Interféron  $\gamma$

IL : Interleukines

IMF : Infection materno-fœtale

IPN : Infection post-natale.

INN : infection néonatale nosocomiale

INPT : Infection néonatale primitive tardive

**J**

J : Jours

**L**

LT : Lymphocytes T

LB : Lymphocytes B

LTc : Lymphocytes T cytotoxique

LT reg : Lymphocytes T régulatrices

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LA : Liquide amniotique

**M**

MBL : Mannose binding lectine

**N**

NNé : Nouveau-né

NNés : Nouveau-nés

NK: Naturel killer

**P**

PCT: Pro calcitonine

PL : Ponction lombaire

PP : Prélèvement périphérique

PC : prélèvement central

**R**

RPM : Rupture prématurée des membranes

**S**

SA : Semaines d'aménorrhée

SGB : Staphylocoque de groupe B

**T**

Th1, Th2: Lymphocytes T helper

TGF- $\beta$  : Transforming Growth factor beta

TNF: Facteurs de nécrose tumorale

**V**

VPN : Valeur prédictive négative

### **Introduction :**

La septicémie néonatale et plus précisément chez les prématurés est l'une des principales causes de mortalité et de morbidité en cette période de la vie (el Manouni el Hassani et al. 2019).

Elle demeure une pathologie préoccupante par sa fréquence et sa gravité. Sa fréquence est estimée à 2 à 3 % des naissances vivantes. Sa gravité est liée à l'immuno-incompétence du nouveau né (NNé) et au risque de mortalité qui est de l'ordre de 10% à 30% selon les séries (Abdellatif HARKANI 2010).

L'incidence accrue d'infection chez les NNés prématurés a été liée en partie à leur déficience relative de la plupart des composants du complément, car le complément est connu pour participer à la défense contre les infections bactériennes et virales.

Le système de complément, avec les anticorps (ACs), constitue la partie humorale du système immunitaire. Elle est importante dans la défense de l'hôte contre les infections bactériennes, fongiques et virales. L'activation est dépendante ou indépendante des ACs. L'activation génère des médiateurs d'inflammation, des attractifs pour les cellules phagocytaires, les opsonines et l'activité lytique contre les pathogènes infectieux. Chez les NNés, le système du complément est immature, et les niveaux de ses composants protéiques sont faibles (Zilow et al. 1997). Il est cependant inconnu si ces taux modifiés au cours des septicémies. Sur le plan biologique, le complément peut être globalement étudié dans le profil électrophorétique des protéines sériques par la migration de ses principaux composants en position bêta2 globuline.

Ce travail se propose d'étudier la fraction C3 du complément ainsi que le profil électrophorétique au cours de la septicémie chez les nouveaux nés prématurés.

# Chapitre 1 : Revue de la littérature

## 1.1 Le système immunitaire de nouveau-né

### 1.1.1. Définition des termes

**La prématurité :** est définie par un terme de naissance inférieur à 37<sup>ème</sup> Semaines d'aménorrhée (SA)(Sandrine et KEMEZE 2014).

**L'infection néonatale:** est un syndrome clinique de bactériémie caractérisé par des signes et symptômes cliniques survenant chez un NNé de 0 à un mois de vie, pouvant s'étendre jusqu'à 3 mois (Kemeze et al. 2016).

**L'infection néonatale précoce :** s'étend sur toute la première semaine de vie.

**L'infection néonatale tardive:** s'étend du 8<sup>ème</sup> jour (J) au 90<sup>ème</sup> J de vie (Sandrine et KEMEZE 2014).

**La mortalité néonatale :** est l'ensemble des enfants nés vivants mais décédés entre la naissance et le 28<sup>ème</sup> J de vie.

**Le nouveau-né:** est un enfant de moins de 28 jours se vie(Thèmes de santé 2020).

**La septicémie néonatale :** est une infection invasive, habituellement bactérienne, survenant au cours de la période néonatale (Brenda L. Tesini 2020).

**La période néonatale :** s'étend de 0 à 28jours de vie.

**La période périnatale :** va de la 28<sup>ème</sup> semaines de gestation au 7<sup>ème</sup> jour de vie(Sandrine et KEMEZE 2014).

### 1.1.2. Bases physiopathologiques

#### 1.1.2.1. Le fœtus

Peu avant son 5<sup>ème</sup> mois de vie in utero, commence la période d'immunisation «passive». Au cours de la vie intra-utérine le fœtus est protégé par le placenta. C'est la 1<sup>ère</sup> ligne de défense, mais aussi par les membranes qui assurent la protection du fœtus lorsqu'elles sont intactes (Laurence Dibarrat 2021) . Le système immunitaire du fœtus possède des immunoglobulines G (IgG) et des immunoglobulines M (IgM) à partir de 20 SA, et certains ACs d'origine maternelle. L'immunité cellulaire est présente mais immature (Dr.Mesdour C 2019). Au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, le futur bébé commence à stocker ses propres réserves d' ACs et devient capable de se défendre tout seul (Laurence Dibarrat 2021).

#### 1.1.2.2. Le nouveau-né



À la naissance, les mécanismes de défense de la réponse innée sont réduits et la plupart des lymphocytes de la réponse adaptative sont encore naïfs et donc moins réactifs, et les lymphocytes T régulateurs (LT reg) en grand nombre. Le NNé a ainsi un système immunitaire très contrôlé pour limiter l'intensité des réponses inflammatoires qui pourraient être néfastes (Kathy Khoy et Brigitte Le Mauff 2017). Les nouveau-nés (NNés) ont une faible mémoire immunologique et un système immunitaire en développement, ce qui accroît leur vulnérabilité aux agents infectieux. Les progrès récents dans la compréhension de l'immunité néonatale indiquent que les réponses innées et adaptatives dépendent de la fréquence des lymphocytes précurseurs, de la dose antigénique et du mode d'exposition (Basha, Surendran, et Pichichero 2014).

### 1.1.2.3. Prématuré :

Le système immunitaire du NNé prématuré peut éprouver de la difficulté à produire les cellules et les protéines nécessaires qui sont les composantes du système. Par exemple, les leucocytes et les ACs font partie intégrante du système immunitaire, et le NNé prématuré peut être inefficace à produire ces cellules et ces protéines (Alexandra Theodorakidis et Alisha Papineau 2009). En raison de leur système immunitaire diminué et l'immaturité globale, un NNé prématuré peut développer une infection dans presque n'importe quelle partie du corps. Les plus communs sont dans le sang (appelé sepsis), dans les poumons, le cerveau (pneumonie) et la moelle épinière (méningite) (Jodi Dolezel, RN 2011).

### 1.1.3. l'immunité de fœtus

#### 1.1.3.1. Chronologie d'apparition des cellules du système immunitaire

Les données récentes de l'immunologie montrent que les réactions immunitaires mettent en jeu au moins trois types de cellules, macrophages, les lymphocytes T (LT) et lymphocytes B (LB) avec pour chacun des types des sous-classes qu'on peut identifier par des marqueurs de membrane qui dans certains cas sont eux-mêmes des marqueurs de fonction (Salmon, 1979).

- **Le système réticulo-endothélial** : Ce système comprend les macrophages qui sont localisés dans des positions stratégiques pour éliminer les substances étrangères du sang. La capacité de phagocytose commence très précocement chez le fœtus (Solomon, 1971).
- **Lymphocytopoièse** : Le démarrage de l'immunocompétence du fœtus coïncide avec le moment où les petits lymphocytes apparaissent dans le sang (périphéralisation) (Solomon, 1971). A la lumière des données actuelles de l'immunologie on peut interpréter cette « périphéralisation » comme une nécessité pour les lymphocytes T helper (Th) d'aller au contact des LB sensibilisés à l'antigène (Ag), pour les aider à synthétiser des ACs, au lieu

- d'être rendus tolérants. Cependant ces données morphologiques (présence des lymphocytes ou de leurs sous-populations) doivent être étayées par la mise en évidence des fonctions soit in vitro soit in vivo.
- **Apparition des lymphocytes et périphéralisation** : Les premiers lymphocytes reconnaissables morphologiquement apparaissent dans le thymus (J-28) puis dans la rate (J-48) et les ganglions lymphatiques (J-52) (Sterzl et Kovaru, 1977). On trouve également des lymphocytes dans l'intestin dès le 50<sup>ème</sup> J, disséminés dans l'épithélium (Salmon, résultats non publiés), et associés sous forme d'agrégats, représentant des ébauches de plaque de Peyer (Chapman et al, 1974).
- **Apparition des LT** : Le premier organe où apparaissent des LT (détectés par la présence du récepteur aux globules rouges de mouton ou d'antigène T spécifique) est le thymus (J-38) (Kovaru et Jaraskova, 1978). Puis les lymphocytes vont émigrer pour coloniser les organes lymphoïdes dits secondaires ; le moment exact de colonisation par les premiers LT est difficile à déterminer car le phénomène est progressif. Néanmoins on peut affirmer qu'à J-50, on trouve des LT dans tous les organes étudiés (Salmon, 1982).

#### 1.1.3.2. L'immunité non spécifique

Composé des ACs maternels, des cellules immunitaires (phagocytes inflammatoires, lymphocytes, polynucléaires, Les granulocytes), des compléments sérique, des immunoglobulines A (IgA) (Sandrine et KEMEZE 2014) des surfaces muqueuses (Sandrine et KEMEZE 2014), des hormones (prolactine et cortisol impliquées dans la régulation de la croissance des cellules épithéliales de l'intestin), des facteurs de croissance (Par exemple le Transforming Growth factor beta (TGFβ), impliqué dans l'induction de l'immunotolérance comme dans la commutation d'AC pour la production locale d'IgA (Université de Parme. Italie Immunology Research Unit 2017).

#### 1.1.3.3. L'immunité spécifique

Elle est représentée par l'immunité humorale et cellulaire :

**Immunité humorale** : Elle est représentée par IgG qui est produits dès la 13<sup>ème</sup> semaine de vie intra-utérine (Aujard.Y, 2006).

L'immunité humorale transférée par la mère :

- Est immédiate : le fœtus comme le NNé sont protégés par les ACs transmis sans qu'un délai de réponse immune soit nécessaire.
- Est passive : les immunoglobulines transférées par des mécanismes de transcytose à travers les barrières épithéliales reproduisent à l'identique les spécificités des ACs maternels (Tizard I, Grézel D, 1992).

- Est temporaire : les ACs maternels sont progressivement éliminés selon les modalités classiques de catabolisme des immunoglobulines. La demi-vie des IgG étant d'environ 3 semaines et l'immunité d'origine maternelle dure généralement moins de 12<sup>ème</sup> semaines (Tizard I, Grézel D, 1992).
- Elle est non seulement limitée aux ACs de classes mais aussi aux spécificités antigéniques rencontrées par la mère dans les semaines précédant la naissance (Tizard I, Grézel D, 1992).
- Les IgA et IgG produites par la muqueuse mammaire se retrouvent aussi dans le lait maternel à des quantités faibles et constantes durant toute la lactation, mais il n'est pas capable de produire une réponse ACs efficace de classe IgG avant 3-4<sup>ème</sup> semaines (Tizard I, Grézel D, 1992) En ce qui concerne les IgM, ils ne traversent pas la barrière placentaire, et par conséquent leur présence dans le sang témoigne de leur origine foétale. Le NNé peut donc produire des ACs de classe IgM (Aujard.Y, 2006).
- Le taux d'IgG sériques atteint un taux proche de l'adulte seulement autour de 6-8<sup>ème</sup> semaines, tandis que les IgA et les immunoglobulines (IgE) apparaissent plus tardivement. La réponse des IgA dans les muqueuses met plusieurs mois à atteindre le taux adulte d'où une plus grande sensibilité du NNé aux infections (Gandemer V, 2007).

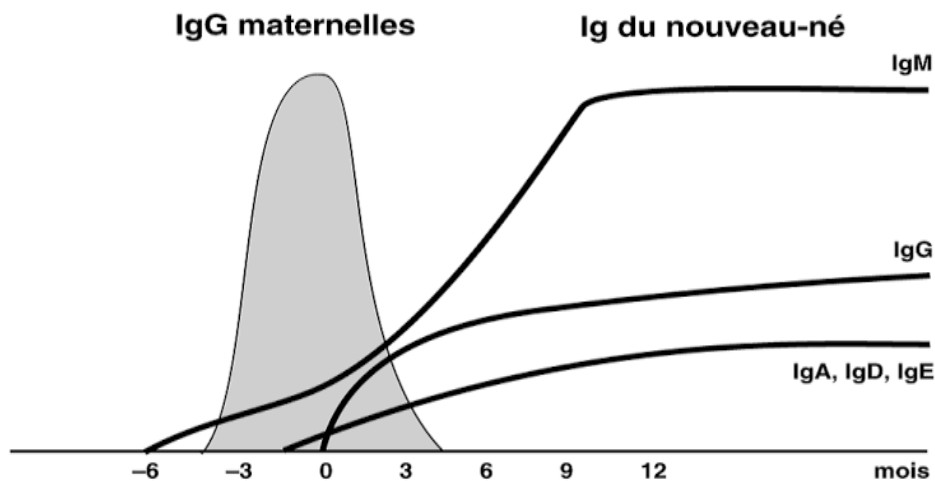


Figure 1 Evolution du taux sérique des immunoglobulines chez le fœtus et le NNé (DJOUPOMB NJANANG Marlène, épouse NKAPNANG 2008).

#### L'immunité cellulaire :

Au cours d'une grossesse normale, Le corps humain contient un grand nombre de cellules

Immunitaires, telles que des macrophages, des cellules naturel killer (NK) et des cellules Treg. 70 % des leucocytes sont des cellules NK, 20 à 25 % des macrophages et 1,7 % des cellules dendritiques (CD) (Mor et Cardenas 2010a). Du côté du système immunitaire adaptatif, les LB sont absentes, mais les LT constituent environ 3 à 10 % des cellules immunitaires de la caduque. Au cours du premier trimestre, les cellules NK, les CD et les macrophages infiltrent la caduque et s'accumulent autour des cellules trophoblastiques envahissantes (Shimada S, 2006). La suppression des macrophages, des cellules NK ou des CD a des effets délétères. Des études élégantes ont montré qu'en l'absence de cellules NK, les cellules du trophoblaste ne sont pas capables d'atteindre la vascularisation de l'endomètre, ce qui entraîne l'interruption de la grossesse (Hanna J, Goldman, 2006). Ces études suggèrent que les cellules NK sont essentielles à l'invasion du trophoblaste dans l'utérus. De même, la déplétion des CD a empêché l'implantation des blastocystes et la formation de la décidue (Mor et Cardenas 2010b).

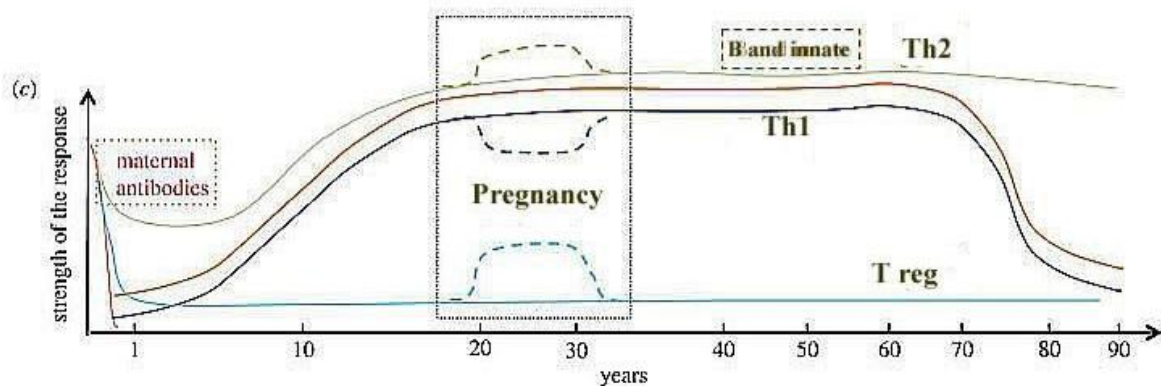


Figure 2 Schéma des différents moyens immunitaires contre la grippe au cours d'une vie individuelle (Simon, Hollander, et McMichael 2015a) .

#### 1.1.4. L'immunité de nouveau-né et de prématuré

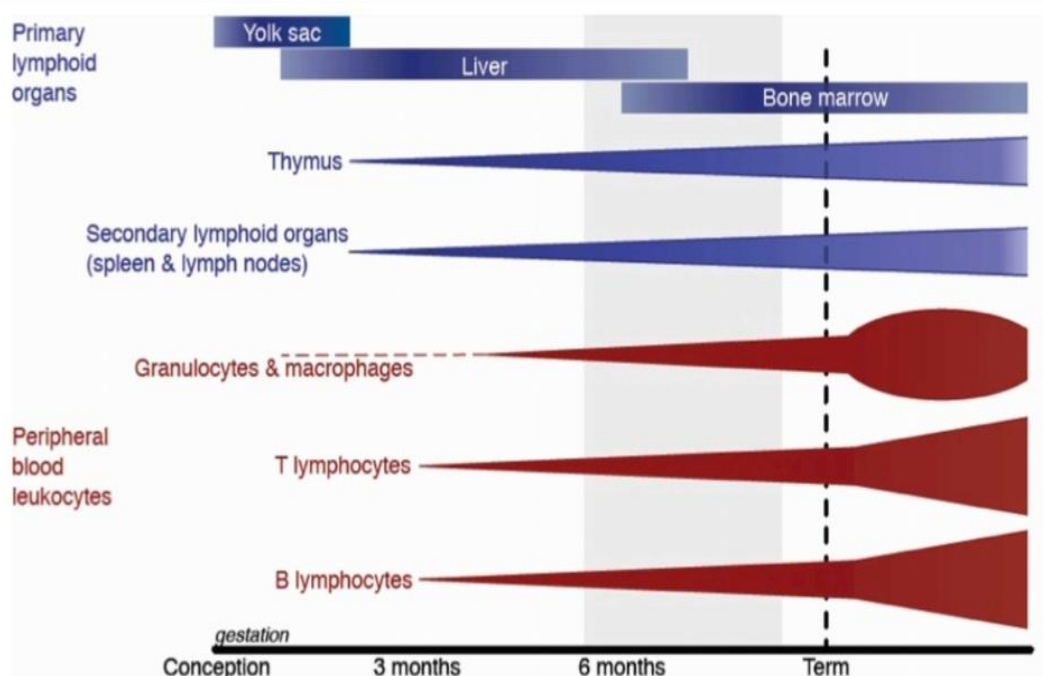
##### 1.1.4.1. Le système immunitaire inné

Le système immunitaire inné fournit une première ligne de défense contre les pathogènes. Peu de temps avant la naissance, le nombre des neutrophiles augmente fortement sous l'effet des facteurs de croissance de stimulation de colonies de granulocytes. Leur nombre revient alors à un niveau stable en quelques jours, mais ils ont de faibles fonctions bactéricides, répondent peu aux stimuli inflammatoires, ont une adhésivité réduite aux cellules endothéliales et un chimiotactisme diminué. Ces déficits sont encore plus frappants chez les prématurés, qui ont également de faibles taux sériques d'IgG et de complément. Par conséquent, les NNés, et en particulier les prématurés, ont une déficience des fonctions des neutrophiles, les exposant au risque d'infections bactériennes (Simon, Hollander, et

McMichael 2015a).

La monocytopénie et la neutropénie relatives des prématurés par rapport aux NNés à terme peuvent grandement affecter la capacité des nourrissons à lutter contre les infections (Correa-Rocha et al., 2012).

Les voies du complément classique, alternatif et de la lectine sont toutes réduites dans leurs capacités d'élimination des pathogènes chez les prématurés (Fietta et al., 1987). Les protéines du complément agissent par le biais de divers mécanismes pour activer la protéine C3 et induire la phagocytose. Les NNés prématurés sont déficients dans la production de C1, C4 (voie classique) et du facteur B (voie alternative) par rapport aux NNés à terme (McGreath, 1987). Les prématurés sont également déficients en ce qui concerne le récepteur de reconnaissance de la mannose binding lectine (MBL), dont la production augmente avec l'âge gestationnel (Strunk et al., 2012).



**Figure 3** Le développement des leucocytes débute dans le sac vitellin avant de se déplacer vers le foie et enfin la moelle osseuse (Melville et Moss 2013a).

#### 1.1.4.2. Le système immunitaire adaptatif

La maturation de l'immunité adaptative se produit principalement après la naissance à terme, de sorte que tous les NNés présentent des déficiences dans l'activation des LT et la production de cytokines, la production d'Immunoglobulines des LB, et les interactions entre les cellules T et B, par rapport aux adultes (Melville et Moss 2013b).

A la naissance, les sous-populations lymphocytaires sont plus faibles que chez les adultes, et nécessitent une expansion clonale. Cela se produit au cours des premières semaines de

vie postnatale, les NNés à terme et les prématurés mêmes schémas d'expansion, mais les prématurés ont un nombre absolu de lymphocytes circulants plus faible (Walker et al., 2011). Les LT matures simples cluster de différenciation (CD4 + et CD8 +) sont d'abord détectés dans le thymus à la semaine 15 et abondent à sa périphérie bien avant la naissance. Cependant, les LT néonatales diffèrent sensiblement des cellules adultes (Simon, Hollander, et McMichael 2015). Les lymphocytes T cytotoxique (LTc) CD8+ participent à l'éradication des pathogènes intracellulaires tels que les virus et se voient présenter des Ag par des cellules présentatrices d'antigène (CPA) exprimant le Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I. Les cellules Th CD4+, activées par le CMH II, sont ensuite divisées en cellules CD4+ Th1 et Th2, définies par leur profil de cytokines. Le phénotype Th1 est souvent classé comme inflammatoire, produisant les cytokines interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), l'interleukine (IL)-2 et le facteur de nécrose tumorale (TNF). Le phénotype Th2 est anti-inflammatoire et produit des cytokines telles que l'IL-4, IL-5, IL-13 et IL-10 (Melville et Moss 2013a).

Les LB, lorsqu'elles sont activées, sécrètent des ACs pour lutter contre l'agent pathogène par opsonisation (Liu et Banachereau, 1997). Chez NNés, la capacité à changer de classe est réduite, ce qui fait que les LB sécrètent principalement des IgM. Le changement de classe des cellules B est favorisé par l'activation des cellules B dépendante des cellules T, par l'intermédiaire de CD40 et de CD40L (ligand de CD40). Les cellules T néonatales présentent une expression du CD40L, même lorsqu'elles sont activées, ce qui entraîne une réduction de la production réduite IgG et IgA par les cellules B néonatales par rapport aux cellules B adultes (Nonoyama et al, 1995). On observe une réduction encore plus importante de l'expression de CD40 et CD40L chez les prématurés (Kaur et al, 2007).

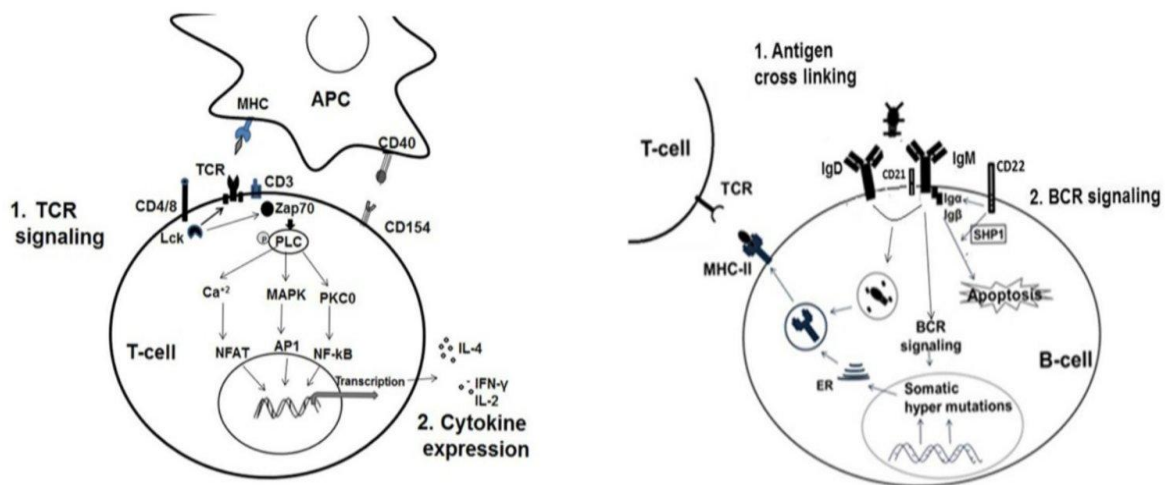


Figure 4 Altération de l'activation des cellules B et T néonatales (Basha, Surendran, et Pichichero 2014).



## **1.2 L'infection néonatale**

L'IN est défini comme toute infection bactérienne, virale ou parasitaire qui intervient entre le 1<sup>er</sup> j et le 28<sup>ème</sup> j après la naissance. On distingue 2 types : infections précoces (IMF) et infections tardives ou post-natales (IPN) (Aujard.Y,2015).

### **1.1.2. L'infection materno-foetale**

#### **1.2.1.1. Définition :**

L'IMF est une infection bactérienne du NNé, résultant d'une transmission verticale materno-foetale qui se produit en période périnatale et qui peut s'exprimer dès les premières minutes, dans les premiers jours, ou parfois même dans les premières semaines de la vie post-natale (Blond M.H, Poulain F,2005). Contrairement aux publications anglo-saxonnes, qui restreignent l'IMF aux cas de sepsis documentés par la positivité d'un prélèvement central (PC), hémoculture ou culture du liquide céphalorachidien (LCR), les auteurs Français incluent dans l'IMF des infections, symptomatiques ou non, seulement documentées par des anomalies biologiques, en attribuant une grande valeur aux tests inflammatoires et en particulier à l'heure actuelle au dosage de la protéine C réactive (CRP) (ANAES,2006) .

#### **1.2.1.2. Épidémiologie :**

Globalement, l'incidence des IMF a diminué, chez le NNé à terme comme chez le prématuré, depuis la généralisation de la recherche de la colonisation génitale par le Streptocoque B (SGB) en fin de grossesse et de l'antibioprophylaxie per-partum des femmes colonisées (Verani JR, McGee L). L'incidence globale varie de 0,2 à 10 pour 1000 naissances vivantes, en fonction des pays et de la prise en compte ou non, des infections probables qui sont définies par un contexte clinique infectieux et l'isolement d'un germe dans un prélèvement périphérique (PP). Les infections certaines confirmées par un PC (sang, LCR ± urines) sont rares, moins de 10 % des suspicions des infections précoces. Aux États-Unis, l'incidence des IMF était de 0,25 pour 1000 pour les SGB et de 0,31 pour 1000 pour les autres germes (2000). En France, elle était de 8,15 pour 1000 naissances dont 1,19 pour 1000 d'infections certaines (2005). En Angleterre, elle était de 0,9 pour 1000 naissances (2006–2008). Plus de 80 % des IMF sont diagnostiquées chez le prématuré et le NNé dont le poids est inférieur à 2500g. Le taux de mortalité des IMF certaines est dans les pays industriels de 10 à 15 %. Il est plus élevé chez les prématurés 26 % qu'à terme, et dans les premières 24 heures de vie qu'entre 1J et 7J. Le pronostic dépend également du germe : la mortalité est plus élevée au-delà de 1J pour les infections à entérobactéries qu'à SGB (Aujard.Y,2015).

**1.2.1.3. Les germes en cause :**

- La majorité des IMF sont dues à 3 types de germes :
- SGB est le plus fréquent (dont environ 40 % des femmes enceintes en seraient porteuses saines).
- L'Escherichia coli (infection maternelle urinaire inconstante).
- La listéria monocytogenes (Menard-Bigant V, Nisolle Taourel B , 1991).

**1.2.1.4. Facteurs de risque :**

<b>Tableau 1 : Facteurs de risque de l'IMF chez les nouveau-nés d'après Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES,2006)</b>	
Critères majeurs	Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tableau évocateur d'une chorioamniotite.</li> <li>• Jumeau atteint d'une IMF.</li> <li>• Température maternelle avant ou au début de travail &gt;38°C.</li> <li>• Prématurité spontanée &lt; 18heures.</li> <li>• Rupture prématurée des membranes RPM&gt;18heures.</li> <li>• En dehors d'une antibioprofylaxie maternelle :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent d'infection IMF à SGB</li> <li>- Portage vaginal de SGB chez la mère.</li> <li>- Bactériurie à SGB chez la mère pendant la grossesse.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RPM&gt;12h mais &lt;18h.</li> <li>• Prématurité spontanée &lt;37SA et &gt;35SA.</li> <li>• Anomalie RCF ou asphyxie foetale</li> <li>• inexpliquée.</li> <li>• Liquide amniotique (LA) teinté ou méconial.</li> </ul>



### 1.2.1.5. Modes de contamination :

Trois voies de contamination sont possibles :

- la voie systémique transplacentaire, secondaire à une bactériémie maternelle.
- la voie ascendante, la plus fréquente, secondaire à une colonisation du liquide amniotique par un germe pathogène provenant de la flore vaginale, avec ou sans ouverture de la poche des eaux.
- la contamination par ingestion, inhalation et/ou atteinte cutanéomuqueuse au cours du passage dans la filière génitale, voie la plus rare (F Gold et Masson,2002).

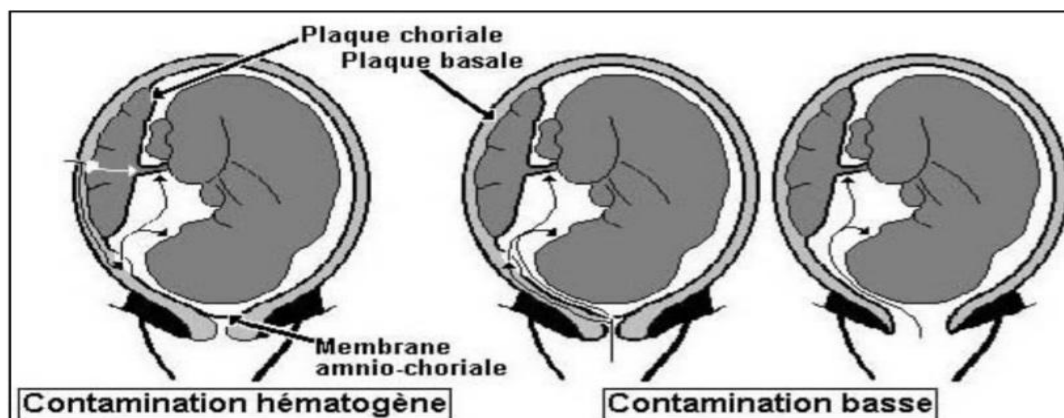


Figure 5 Modes de contamination de l'infection néonatale (Rambaud P,2004).

### 1.2.2.L'infection post-natale

Les IPN sont acquises par contact avec une mère infectée soit directement ou par l'allaitement ou par le contact avec la famille ou des visiteurs, le personnel soignant et l'environnement hospitalier (Brenda L. Tesini 2020).

Dans ce groupe, on peut distinguer les infections néonatales nosocomiales (INN) et les infections tardives primitives (INPT) (Aujard.Y,2002).

#### 1.2.2.1. Les infections nosocomiales

##### 1.2.2.1.1. Définition et généralité :

Une infection est nosocomiale si elle est acquise dans un établissement de soins et n'est ni en incubation ni présente à l'admission du malade. Le délai entre l'admission et le début de l'infection doit être de 48–72 heures pour les infections bactériennes et selon la période d'incubation il peut être plus long dans les infections virales. Il est admis d'exclure les IFM survenant dans les 48 premières heures de vie (Lachassinne, Letamendia-Richard, et Gaudelus 2004a).

#### 1.2.2.1.2. Épidémiologie

- **Les INN en maternité** : La fréquence de l'INN y est sous-estimée ; les enfants sortent avant l'apparition des symptômes et les études sont rares dans cette population à faible risque. Une infection nosocomiale survient chez 3 % des NNés de maternité (Lachassinne E, Letamendia, 2004) , de localisations cutanées (1,87 %), surtout staphylococciques, conjonctivales (0,63 %) ou ombilicales (0,12 %).
- **Les INN en unités de néonatalogie** : La fréquence de l'INN varie selon les unités de soins et leur recrutement (Kacet N, Husson MO, 2001), selon les habitudes de prescription et de recours à des procédures invasives, mais aussi avec les pathologies et les NNés surveillés. Les incidences rapportées varient ainsi entre 7 et 24,5 % et une densité d'incidence (DI) entre 4,8 et 8,9/1000 jours d'hospitalisation. Selon l'expérience du réseau REAPED (Sarlangue J, Hubert P, 1998) , 5,9 % des NNés hospitalisés en niveau III présentent une INN, soit une incidence de 7,2 % et une DI de 5,4/1000 jours (Abdellatif HARKANI 2010).

#### 1.2.2.1.3. Mécanismes des infections nosocomiales

- **Contamination exogène** : Est le fait d'une contamination puis d'une colonisation de la prothèse. Ce type de contamination peut se faire par le lait qui peut être directement contaminé lors de la fabrication, ou par l'intermédiaire des pompes électriques lors du recueil du lait maternel ou du gavage : une concentration de bactéries à Gram négatif supérieure à 10 g/ml entraîne un risque élevé de sepsis chez le prématuré (Chabni-Settouti N, 2013).
- **Contamination endogène** : Est en règle à point de départ digestif et secondaire à une translocation, favorisée par une antibiothérapie orale ou parentérale et/ou à une stase intestinale et au retard de l'alimentation, Une concentration élevée d'une espèce bactérienne supérieure à 10 à 10 germes/g de selles peut se compliquer d'une septicémie; plus rarement la translocation est à point de départ cutané en particulier chez l'extrême prématuré, par rupture des barrières épithéliales fragilisées par l'ischémie mésentérique et une immaturité des défenses immunitaires locales les immunoglobulines A sécrétoires (IgAs) et générales (Chabni-Settouti N, 2013)

#### 1.2.2.1.4. Les germes responsables

Les germes cocci gram positifs sont en cause dans 75 % des cas d'INN du NNé et dans plus de 50 % des pneumopathies (N Kacet , MO Husson , 2001) . Les staphylocoques coagulase négative, en cause dans 35 à 45 % des INN du NNé, dans 45 à 65 % des septicémies mais dans 85 % des septicémies sur cathéter, résistant à la méthicilline dans 70 à 80 % des cas. Les staphylocoques dorés sont responsables de la majorité des infections cutanées et postopératoires, de 3 à 16 % des bactériémies et de 9 à 27 % des pneumopathies (J Sarlangue , P Hubert , 1998) .

Ils sont rarement résistants à la méthicilline (10 % selon Aujard et al.) (Y Aujard , M Rajguru,2000) .

Dans 18 % des septicémies les responsables sont des germes gram négatifs : *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Escherichia coli*. Ces mêmes bacilles sont responsables de 55 % des pneumopathies (Kacet N, Husson MO,2001) .

Enfin dans 9 % des cas il s'agit de levures (*Candida albicans* 5 %) dont la responsabilité est en progression régulière, atteignant 12,8 % dans l'enquête de prévalence de (Sohn et al. en 2001)

#### **1.2.2.1.5. Facteurs de risque des infections néonatales nosocomiales**

##### **- Immaturité de la barrière cutanée et muqueuse :**

La barrière mécanique cutanée et muqueuse est extrêmement fragile chez le grand prématuré : sa peau très fine n'est pas totalement mature, le stratum corneum n'étant pas complètement formé. (Alain SA, Yannick; Biran,2015)

##### **- Immaturité des défenses immunitaires :**

##### **- Absence d'une microflore endogène (Belhocine M, Belgaid H.2013)**

##### **- Translocation digestive :**

La translocation bactérienne intestinale est le passage des bactéries viables de la lumière du tube digestif via la lamina propria vers les ganglions mésentériques et le sang.

##### **- Poids de naissance, âge gestationnel, durée d'hospitalisation :**

Le poids de naissance et la durée d'hospitalisation sont des facteurs de risque reconnus. Une enquête française a démontré que 46 % des INN survenaient chez les sujets de bas poids à la naissance ainsi que chez les prématurés (Belhocine M, Belgaid H.2013).

##### **- Personnel médical et paramédical :**

Le sous-effectif en personnel soignant et l'excès de NNés augmentent le risque d'épidémie d'INN (Belhocine M, Belgaid H.2013).

##### **- Cathéters :**

- Cathéters centraux : L'utilisation d'un Cathéter veineux central ou d'un cathéter veineux ombilical est extrêmement fréquente. En effet, les NNés et en particulier les prématurés cumulent une instabilité des fonctions vitales et des besoins nutritionnels élevés nécessitant une nutrition parentérale avec des lipides (Alain SA, Yannick; Biran,2015).

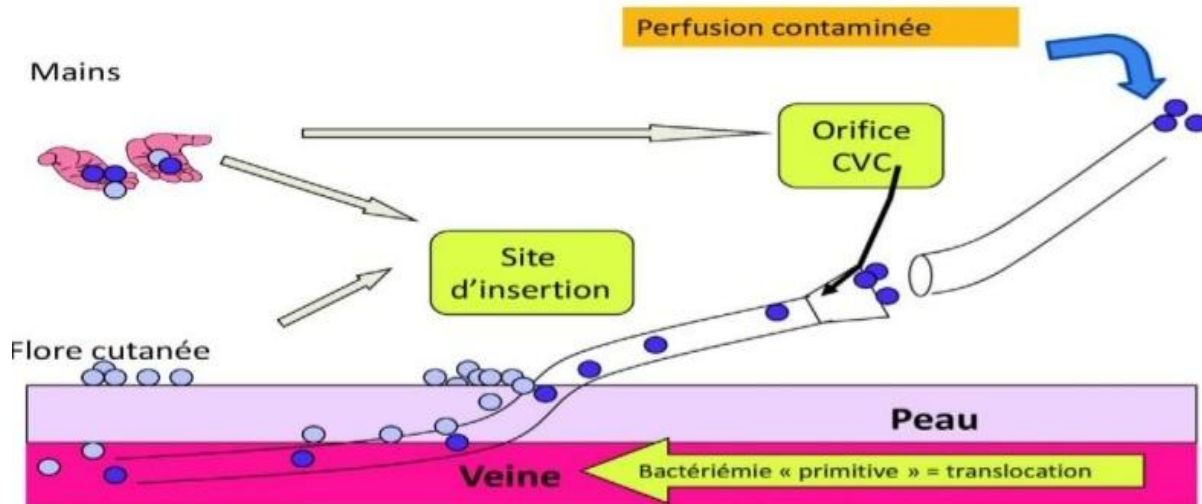


Figure 6 Mécanismes de colonisation des cathéters veineux centraux (Aujard.Y,2015)

- Cathéters veineux ou artériels ombilicaux : Ils ont un gros diamètre et sont faciles à mettre en place, ce qui en fait une voie d'urgence idéale (Alain SA, Yannick; Biran,2015).
- Cathéters épicutanéocaves : Ils sont les plus utilisés chez le prématuré, très fins, sont insérés par voie périphérique (Alain SA, Yannick; Biran,2015).
- Cathéters de type Broviac : Ils sont insérés dans des vaisseaux de gros diamètre, ce qui nécessite une anesthésie générale (Alain SA, Yannick; Biran,2015).
- Cathéters veineux périphériques : Les cathéters veineux périphériques exposent aussi au risque d'infection locale et de bactériémie avec, chez les prématurés, un risque de localisation secondaire (ostéoarticulaire, méningée) plus important (Alain SA, Yannick; Biran,2015).
- **Recours à la ventilation assistée :**  
Il majore le risque nosocomial qui devient multiplié par 2,43 à 5,1 (Lachassinne E, Letamendia-Richard E,2004). La ventilation artificielle invasive sur sonde s'associe à un risque de pneumopathies nosocomiales qui sont une cause de septicémies (L'hériteau F, Lacavé L,2010).
- **Corticoïdes :**  
Les corticoïdes majorent le risque nosocomial et qui devient multiplié par 1,7 à 2 au-delà de 1500 g de poids de naissance (Lachassinne E, Letamendia-Richard E,2004).

### 1.2.2.1. Les infections tardives primitives

#### 1.2.2.2.1. Définition

Leur incidence est mal connue mais semble au-dessus de 0,5% des naissances, elles se révèlent entre les deuxièmes et quatrièmes semaines de vie ; leur pathogénie et leur expression clinique sont fonction du germe en causes (Aujard Y.1998)

- **Infection localisée à germes « IMF »** : Le streptocoque B et l'Escherichia coli peuvent être responsable de septicémie, de méningite ou de formes localisées (ostéoarthrite, sous-maxillite, parotidite ...). Les modes de contamination sont mal précisés mais, dans certains cas, une contamination postnatale maternelle ou par le personnel soignant, peut être en cause. Ces infections sont rares et leur expression clinique est le plus souvent méningée (Aujard.Y,2002).
- **Infections tardives d'acquisition per-natale** : Un germe présent dans les voies génitales peut contaminer le NNé au moment de la naissance, cette contamination s'observe avec Neisseria gonorrhoeae et Chlamydia trachomatis, ce dernier peut être responsable d'infection locale (conjonctivite) puis éventuellement de pneumopathie (Aujard.Y,2002).

#### **1.2.2.2. Epidémiologie**

Globalement, l'incidence des infections tardives à SGB n'a pas diminué depuis l'introduction de l'antibioprophylaxie, proche de 0,5 pour 1000 naissances. La mortalité de ces infections est mal connue en dehors des méningites, 10 à15 %, et qui s'associe à un taux de séquelles élevé, 25 à 50 % (Gaschignard J, Levy C, Romain O,2011).

### **1.3 Diagnostic des infections néonatales**

#### **1.3.1. Les signes de l'infection materno-fœtale**

##### **1.3.1.1. Les signes cliniques**

Sont très divers, l'un quelconque de ces symptômes doit faire évoquer le diagnostic d'infection. Toute anomalie clinique doit être considérée comme à priori d'origine infectieuse (Menard-Bigant V,1991) :

- modifications du comportement : somnolence, irritabilité, hypotonie, hypo réactivité, convulsions,
- hypothermie ou fièvre, instabilité de la température,
- pâleur, troubles hémodynamiques (teint gris, cyanose des extrémités, temps de recoloration >3 secondes),
- troubles digestifs : refus de boire, diarrhée, vomissements, ballonnement abdominal, résidus gastriques,
- troubles respiratoires : polypnée, apnée, geignement, cyanose, voire détresse respiratoire,

- ictère précoce, hépato-splénomégalie, syndrome hémorragique (purpura, ecchymoses, saignement aux points de piqûre),
- éruption cutanée,...
- Au total, l'infection peut être :
- initialement inapparente avec apparition progressive, insidieuse de un ou plusieurs symptômes,
- tableau septicémique aigu, grave, avec collapsus et hypoxie, d'évolution foudroyante (F Gold.2002)

#### **1.3.1.2. Les signes biologiques**

Les arguments hématologiques en faveur de l'infection IMF sont :

Sur la numération formule sanguine(FNS) :

- hyperleucocytose (globules blanc > 30 000/ mm<sup>3</sup>)
- leucopénie : leucopénie (globules blanc < (5000/mm<sup>3</sup>)
- thrombopénie (plaquettes < 150000/mm<sup>3</sup>) (Menard-Bigant V, Nisolle Taourel B , 1991).

#### **1.3.2. Signes de l'infection néonatale nosocomiale**

##### **1.3.2.1. Les signes cliniques :**

Des signes généraux sont à rechercher, particulièrement des épisodes de changement de teint avec accès de pâleur ou de cyanose, une dysrégulation glycémique, des épisodes d'apnée et de bradycardie, de tachycardie persistant au calme, un teint gris et parfois, des marbrures. La fièvre est un élément plus rare et inconstant. Dans tous les cas, c'est le caractère récent des troubles qui doit alerter. Des signes cliniques spécifiques peuvent parfois orienter vers un organe, qui peut être le point de départ de l'infection (GuiberM, Boithias C M,1999).

##### **1.3.2.2. Les signes biologiques**

Sont souvent retardés par rapport aux signes cliniques et sont à type de : hyperleucocytose, thrombopénie, leucopénie et élévation de la CRP vérifiez abréviation.la procalcitonine (PCT) était devenue dans les études récentes un marqueur assez utilisé pour le diagnostic de l'infection nosocomiale (GuiberM, Boithias C M,1999).

#### **1.3.3. Les Signes de l'infection tardive primitive**

##### **1.3.3.1. Les signes cliniques**

Les signes les plus fréquents en faveur d'une infection bactérienne sont la fièvre et les troubles du comportement : refus ou mauvaise prise des biberons, enfant décrit comme fatigué, endormi, dont le comportement a changé. Ces infections tardives sont le plus souvent virales, respiratoires ou digestives (Cohen-Walkowicz M, Moran C2009).

### 1.3.3.2. Les signes biologiques

Hyperleucocytose, thrombopénie, leucopénie et élévation de la CRP. La PCT.

### 1.3.4. Diagnostic des infections néonatales

#### 1.3.4.1. Marqueurs biologiques

##### 1.3.4.1.1. CRP

En présence d'une infection, la libération par les macrophages de cytokines pro inflammatoires, en particulier d'IL6 et du Facteurs de nécrose tumorale (TNF), induit la synthèse hépatique de protéines pro inflammatoires dont la CRP. Globuline synthétisée par le foie, la CRP ne passe pas la barrière placentaire (Alain SA, Yannick;2015).

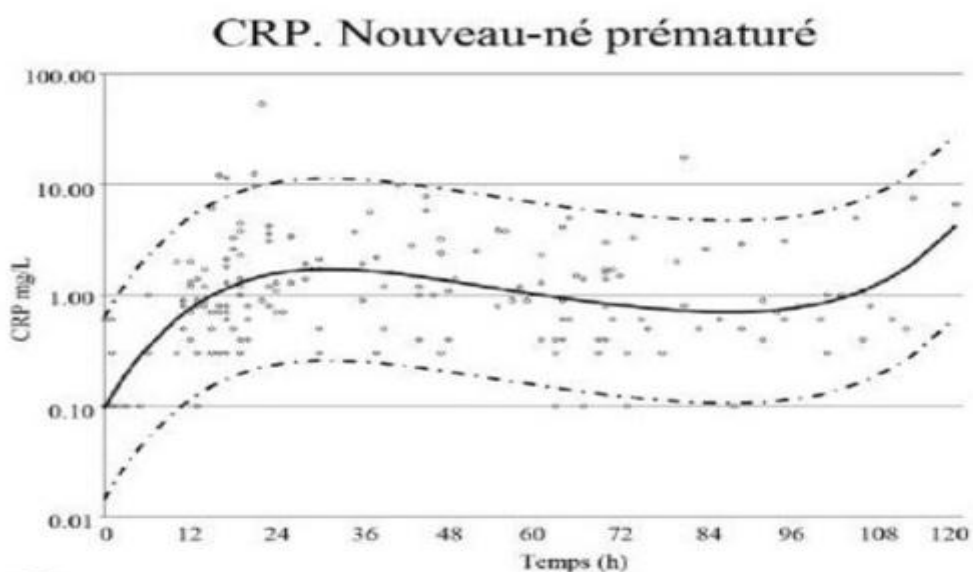


Figure 7 Évolution des concentrations de la protéine C réactive en fonction de l'âge postnatal (Alain SA, Yannick;2015).

- **Délai de dosage:** Une détermination séquentielle, 12 à 24 heures plus tard, permet de confirmer le syndrome inflammatoire et la suspicion d'infection.



- **Inconvénients** : Résident dans les faux positifs dues à l'inhalation méconiale, nécrose tissulaire ou instillation de surfactant exogène naturel (qui élève la CRP vers 20 à 40 mg/l), et les faux négatifs due à un test précoce (+++) et à une infection à staphylocoque ou à candida albicans (Blond M-H, Gold F,2001).
- **Sensibilité et spécificité** : Il est à noter qu'elles sont mauvaises durant les 12 à 24 premières heures de vie (Blond M-H, Gold F,2001). En cas d'infection bactérienne, la sensibilité est de 73 % et sa spécificité est de 97,5 % sur les deux premiers dosages.
- **Valeurs normales chez le NNé** : < à 15mg/l entre 24h et 48h, < à 10mg/l à partir de J3 (Blond M-H, Gold F,2001)
- **Chez le prématuré** : Il a été montré qu'une CRP> 10mg/l est au-delà de la valeur normale chez le prématuré (Lutsar I, Trafojer UM,2011).

#### 1.3.4.1.2. La pro calcitonine

Cette pro-hormone est normalement synthétisée par les cellules C de la thyroïde et qui se transforme en calcitonine dans la circulation sanguine. Chez le NNé, il existe un pic physiologique survenant vers la 24<sup>ème</sup> heure de vie, de 4 à 20 µg/L, suivi d'une baisse progressive, pour atteindre un plateau entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> J de vie. En situation L'INN, Son origine est probablement différente de celle observée en condition physiologique, comme en atteste la constatation de taux élevé de PCT chez des patients septicémiques thyroïdectomisés (Magny J.F, Rigourd V,2000).

La PCT constitue à l'heure actuel un excellent marqueur biologique, cependant elle est beaucoup moins utilisée que le dosage de la CRP (Nawas AL, Krammer I, Sahah P.M,1996).

- **Délai de dosage** : Avec un premier dosage de la PCT avant H3, pour un seuil pathologique à 0,215 µg/l (et à 3,78 µg/l à H12),

La Valeur prédictive négative (VPN) est de 83,8 % ; elle est bien corrélée avec la CRP à H12, ce qui permet de réduire le nombre de NNé a- ou pauci-symptomatiques traités inutilement (Alain SA, Yannick; Biran,2015).

- **Sensibilité et la spécificité de la PCT** : La sensibilité et la spécificité de la PCT semblent meilleures que celles de la CRP dans les infections IMF certaines. Dans les infections secondaires, la PCT est plus discriminante que la CRP pour distinguer les infections bactériennes des infections virales (Jacquot A, Labaune JM,2009).
- **Chez le prématuré** : il a été démontré qu'une concentration de PCT > 2,3-2,4 mg /ml est au-delà du seuil normal chez le prématuré (Lutsar I, Trafojer UM,2011).



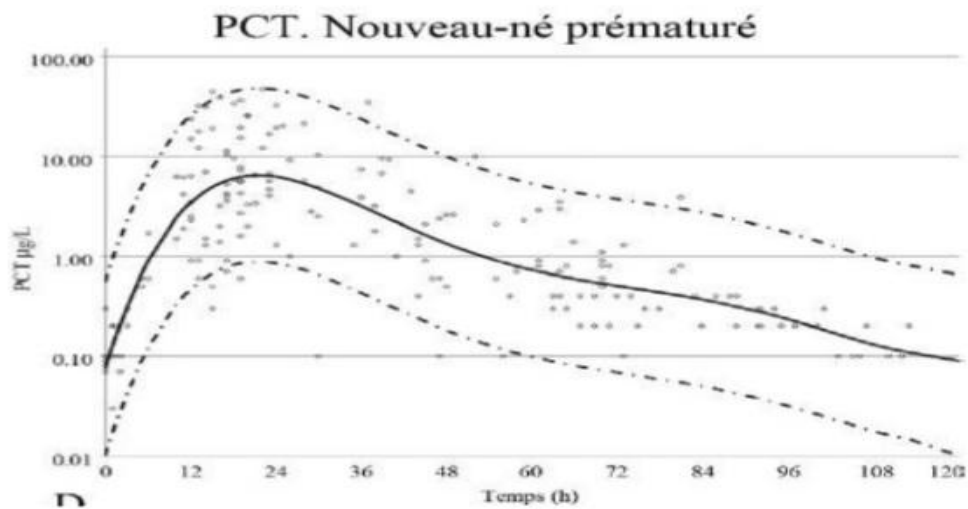


Figure 8 Évolution des concentrations de la pro calcitonine en fonction de l'âge postnatal (Alain SA, Yannick; Biran,2015).

#### 1.3.4.1.3. Les cytokines :

Les cytokines sont des molécules qui permettent aux cellules de l'organisme et, en particulier, aux cellules immunocompétentes de dialoguer entre elles. Lorsqu'il se produit une réponse inflammatoire à l'introduction dans l'organisme d'un Ag, qu'il soit infectieux ou non, il y a production séquentielle des différentes cytokines (Magny J.F, Rigourd V,2000).

- IL1b, IL1ra, IL2, sIL2R, IL4, IL5, IL6, IL8, IL10
- (TNFa), 11sTNFR-p55, 12sTNFR-p75
- (IFNc)
- E-sélectine
- L-sélectine
- Molécule-1 d'adhésion intracellulaire soluble (sICAM-1)
- Cellule vasculaire
- molécule d'adhésion-1 (VCAM-1) (Ng 2004).

#### 1.3.4.1.4. Composants de système du complément

- C3a-des Arg.
- C3bBbP
- sC5b-9 (Camacho-Gonzalez, Spearman, et Stoll 2013).

#### 1.3.4.1.5. Autres marqueurs biologique

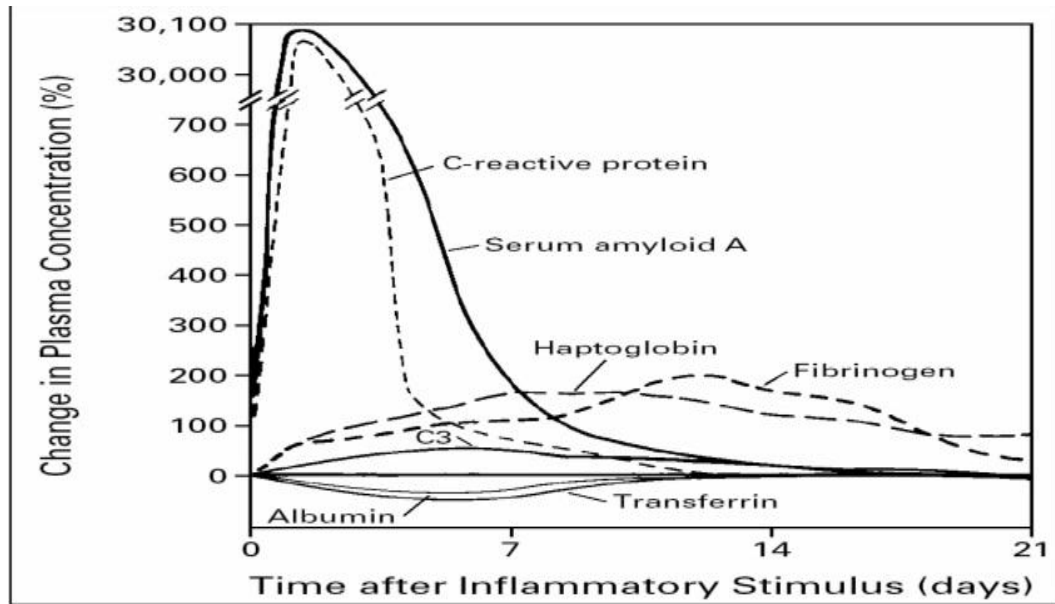


Figure 9 Cinétique des différents marqueurs biologiques (Magny J.F, Rigourd V,2000).

#### 1.3.4.1.6. Le choix des paramètres biochimiques utilisables dépend

- Des disponibilités du laboratoire local ;
- De leur sensibilité et leur spécificité en fonction de l'Age postnatal (APN) ;
- Du rapport coût/bénéfice des dosages.

La CRP, associée à l'hémogramme et aux prélèvements bactériologiques, est la combinaison la plus utilisée. La place de la PCT, le plus souvent associée à la CRP, est intéressante dans le diagnostic précoce des IMF, en particulier au cordon, mais aussi dans le diagnostic des INPT ou INN (Ouissam EL MOHTARIM,2019).

#### 1.3.4.2. Le diagnostic bactériologique

##### 1.3.4.2.1. Prélèvement central

##### Les hémocultures :

sont le moyen de diagnostic de référence pour documenter la diffusion hématogène des bactéries à risque infectieux d'origine maternelle bien que des estimations soupçonnent une faible sensibilité des hémocultures (maximum 60 %) (Kellogg J.A, Ferrentino F.L,1997). Actuellement les milieux utilisés et la détection plus précoce des flacons positifs par des automates ont probablement amélioré les performances. La prescription d'hémoculture vise plusieurs objectifs :

- établir le diagnostic étiologique des syndromes fébriles.
- évaluer le pronostic clinique d'une infection et le risque de diffusion métastatique.

- guider la thérapeutique antibiotique (ATB) (Blond M.H, Poulain F,2005).

Le délai de réponse des hémocultures est de 12 à 48 heures. Des techniques de spectrométrie de masse permettent de raccourcir le délai d'identification d'une hémoculture positive ( $\leq 4$  heure).

Elle est réalisée si possible avant tout traitement ATB. Le prélèvement est effectué sur une veine périphérique ou à partir du cathéter ombilical (les 2 ou 3 premiers J) après désinfection (par la biseptine uniquement) (Voyer Q, Gefard, Lanotte ,2019). Les hémocultures réalisées avec du sang capillaire ne sont pas recommandées.

### **Examen bactériologique du LCR**

Pour confirmer le diagnostic de méningite néonatale, une ponction lombaire (PL) est nécessaire pour prélever le LCR. Une croissance positive sur la culture de LCR permet l'identification de l'organisme en cause et permet d'affiner le traitement. La PL est souvent différée pendant le traitement septique en raison de craintes d'aggravation de la détérioration clinique du nourrisson malade (Alain SA, Yannick; Biran,2015).

### **La ponction lombaire**

Dans le bilan d'une infection néonatale, les indications de la PL restent discutées chez le NNé à terme comme chez le prématuré (Aujard.Y,2015).

Selon les Recommandations de l'ANAES 2002 : La PL chez les enfants de moins de 72 heures est indiquée en cas d'altération de l'état général, de signes cliniques neurologiques ou de signes de sepsis (dès que l'état de l'enfant le permet), et secondairement en cas d'hémoculture positive. En cas de méningite, une PL de contrôle est faite 48 heures plus tard (Harkani A.2010).

### **Examen cyto bactériologique des urines :**

Chez la population des NNés très bas poids à la naissance, l'infection du tractus urinaire est définie comme une culture d'urine positive avec isolement d'un ou deux organismes en croissance  $\geq 10\ 000$  UFC / ml, obtenues par cathétérisme urétral ou aspiration sous-pubienne (Drumm CM, Siddiqui JN,2019) . La culture des urines peut faire partie intégrante du bilan de septicémie tardive chez le NNé très prématuré (Mohseny AB, van Velze V,2018).

### **1.3.4.2.2. Prélèvement périphérique**

La valeur des PP dans le diagnostic des IN bactérienne précoce a fait l'objet de peu d'études prospectives sur de grande population en maternité. Mais il faut suggérer qu'il y'a une tendance actuelle à réduire, voire d'abandonner, ces PP (Alain SA, Yannick; Biran,2015).

### **Prélèvement du liquide gastrique :**

La culture du liquide gastrique n'est interprétable que dans les quatre à six premières

Heures de vie. La coloration de Gram du liquide gastrique n'est positive que si la concentration bactérienne est supérieure ou égale à 10 colonies/ml ; sa négativité ne préjuge donc pas du résultat de la culture ; malgré cela, saVPN est excellente. Positive, elle ne reflète que la colonisation anténatale du LA et ne préjuge pas d'une infection (Alain SA, Yannick; Biran,2015).

#### **Prélèvement auriculaire :**

La culture du liquide auriculaire avait pour but de compenser certains faux négatifs de la culture du liquide gastrique en cas de sécrétion précoce de liquide gastrique acide ; elle n'est plus systématique (Alain SA, Yannick; Biran,2015)

#### **Prélèvement cutané :**

Un prélèvement cutané n'est indiqué qu'en cas de lésion visible (Alain SA, Yannick; Biran,2015)

### **1.3.4.3. Diagnostic Immunologique**

#### **1.3.4.3.1. Antigènes solubles bactériens**

Leur sensibilité dans le sang est très faible, ce qui explique leur abandon. Dans les urines, leur sensibilité varie de 57 à 100 % et leur spécificité de 94 à 100 %, leur présence ne permet pas de discriminer infection et colonisation ; ils ont été abandonnés (Alain SA, Yannick; Biran,2015)

#### **1.3.4.3.2. Anticorps monoclonaux**

Ils représentent le seuil le plus sensible, mais ne sont pas de pratique courante. Leur recherche est faite dans le LCR ou les urines, leurs résultats sont rapides, une heure, confirmés par une lecture de 2 heures (Harkani A.2010).

## **1.4 Profil électro phorétique**

### **1.4.1. Définition**

L'électrophorèse des protéines sériques est une analyse de routine dans la pratique quotidienne d'un laboratoire de biologie médicale. Elle est utilisée pour séparer les molécules de protéines ou l'ADN et peut être réalisée par plusieurs procédures différentes selon le type et la taille des molécules d'un gel ou d'un fluide à l'aide d'un champ électrique (Ouardia Bouayadi, 2019).

### 1.4.2. L'analyse de l'électrophorèse :

L'analyse de l'électrophorèse des protéines sériques doit être à la fois qualitative et quantitative pour les 6 fractions protéiques: l'albumine (qui est la protéine sérique majoritaire, à une présence d'environ 60 %) contient des protéines circulantes,  $\alpha$ 1-globulines contiennent : (orosomucoïde,  $\alpha$ 1 antitrypsine et  $\alpha$ FP) les  $\alpha$ 2-globulines contiennent : (haptoglobine et  $\alpha$ 2 macroglobuline), les  $\beta$ 1 globulines contiennent: (transferrine et CRP) les  $\beta$ 2 globulines contiennent : (C3, C4 du complément et la fibrinogène) et les  $\gamma$  globulines contiennent les immunoglobulines. En effet, celles-ci sont évaluées de manière semi quantitative, relativement à l'aire totale de l'ensemble du profil, et exprimées en pourcentage (%). Ces fractions protéiques relatives sont ensuite associées aux valeurs pondérales en g/L, une fois la protéinémie sérique déterminée (Ouardia Bouayadi, 2019).

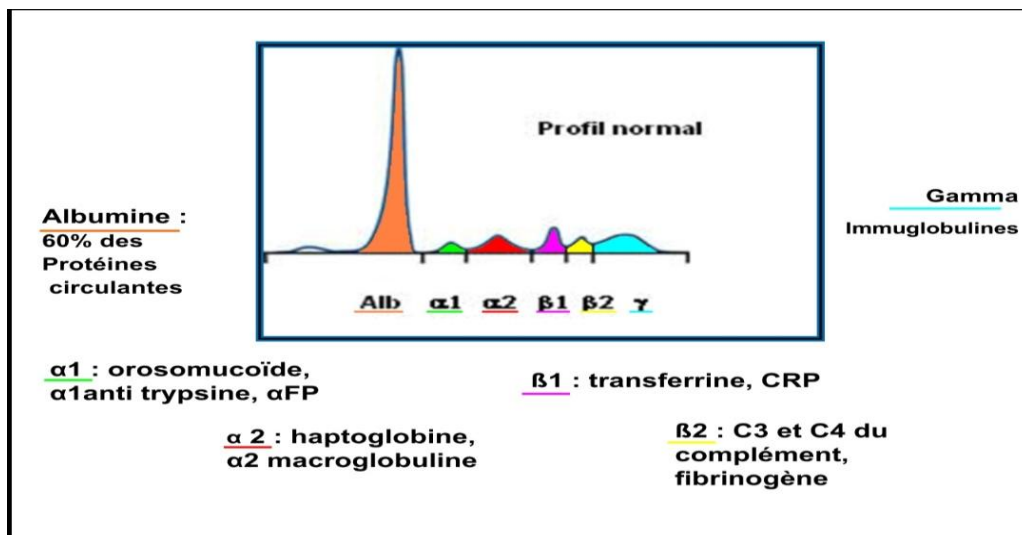


Figure 10 Profil électrophorétique normale (Martin Michaud, hopita joseph ducing)

### 1.4.3. Interprétation du protéinogramme :

- Dosage quantitatif des protéides totaux sériques

Concentration en g/l

- Regarder les % : déterminer si le taux anormal est dû à une variation de l'ensemble ou à la modification importante de l'une d'entre elles
- Rapport albumine/globuline (N : 1,2 – 1,8)
  - < 1 :  $\downarrow$  albumine et  $\uparrow$  globulines (cirrhose)
  - > 2 :  $\downarrow$  globulines (hypo ou agammaglobulinémie)
- Regarder l'hématocrite (en l'absence d'anémie) : anomalie primitive des protéines vs hémodilution ou hémococoncentration (Martin Michaud, hopita joseph ducing).

Dans cette étude en basé sur  $\beta_2$

**Variation des  $\beta_2$  globulines :**

Augmentation :

- Carence martiale
- Hypothyroïdie
- Obstruction biliaire : défaut de catabolisme hépatique de C3
- Pics IgA ou IgM très importants

Diminution

- Insuffisance hépatique
- Entéropathies
- Syndrome néphrotique
- Malnutrition

## 1.5 But et objectifs

### 5.1. Problématique :

L'IN est une cause majeure de morbidité et de mortalité néonatale. Les prématurés sont plus sensibles aux infections parce que leur système immunitaire est immature et qu'il leur est donc plus difficile de lutter efficacement contre les germes. En cas d'infection, le retard de la mise en route d'un traitement antibiotique adéquat peut compromettre le pronostic vital.

Le diagnostic de certitude de l'IN repose sur les prélèvements bactériologiques mis en culture et dont les résultats ne sont pas disponibles avant environ 48h. De ce fait, des marqueurs inflammatoires comme la CRP ou la PCT sont utilisés pour aider à prendre des décisions thérapeutiques dans des délais plus courts.

L'électrophorèse des protéines est un examen de routine rapidement réalisable et peu coûteux mais peu étudié dans le sepsis du NNé prématuré.

Il en est de même pour les protéines du complément dont le déficit en période néonatale et notamment chez le prématuré est connu, mais dont le comportement en situation de septicémie est peu étudié.

### 5.2. Objectif

Etudier le profil électrophorétique et la fraction C3 du complément des NNés prématurés présentant une septicémie

### 5.3. But :

Le but est de démontrer l'intérêt du dosage de la fraction C3 et de l'étude du profil électrophorétique comme marqueurs inflammatoire dans la septicémie du NNé prématuré.

## Chapitre 2 : Matériel et méthodes

### 2.1. Partie expérimentale

#### Type de l'étude :

C'est une étude épidémiologique observationnelle de type cas -témoins.

#### Période de l'étude :

L'enquête s'est déroulée durant 3 mois allant du 25/03/2022 au 25/06/2022.

#### Lieu de l'étude :

L'étude s'est déroulée d'abord au service de néonatalogie de l'EHS mère et enfant de Tlemcen pour le recrutement des cas et des témoins puis, dans le laboratoire BIOMOLIM.

#### Population de l'étude :

Notre étude a porté sur des enfants prématurés hospitalisés à l'EHS mère et enfant de la wilaya de Tlemcen

Les cas étaient des NNés prématurés ayant présenté une infection durant leur hospitalisation.

Les témoins étaient des NNés prématurés hospitalisés mais n'ayant pas présenté d'infection.

#### Critères d'inclusion :

##### Définition des cas :

- NNés prématurés présentant des signes cliniques d'infection néonatale.
  - CRP $\geq$  20 et /ou hémoculture positive et/ou culture du LCR positive
- Aucune dose d'antibiotiques reçue au moment du prélèvement.
- Consentement éclairé des parents.

##### Définition des témoins :

- NNés prématurés nés durant la période de l'étude.
- Non hospitalisés ou hospitalisés pour d'autres causes que l'infection.
- Consentement éclairé des parents.

##### Critère de non inclusion :

- Pathologie associée susceptible de modifier les marqueurs inflammatoires (Encéphalopathie anoxo-ischémique, inhalation de liquide méconial...)



**Critères d'exclusion :**

**Pour les cas :**

- Prélèvement impossible ou non conforme

**Pour les témoins**

- Les NNés présentant une infection clinique ou biologique dans les 72h suivant le prélèvement

**Déroulement de l'étude**

Nous avons recruté 5 NNés suspects d'IN et 5 NNés sains après consentement éclairé des parents.

Pour chaque NNés, nous avons rempli une fiche d'informations avec le nom, prénom, sexe, date de naissance, et traitements éventuels. Ensuite, une puéricultrice expérimentée réalisait un prélèvement sanguin. Les échantillons étaient acheminés immédiatement au laboratoire BIOMOLIM pour faire la centrifugation. Le sérum était récupéré et conservé au réfrigérateur entre 4 et 8 °C pour réaliser une électrophorèse des protéines sériques.

Les résultats ont été traités par logiciel : Excel, ImageJ, SPSS

**2.2. Matériels et Méthodes**

**Centrifugation du sang :**



**Figures 10, 11,12 : les étapes de centrifugation de sang.**

**L'électrophorèse :**

Tremper la bande d'acétate de cellulose dans la solution tampon, tout en évitant la formation des bulles d'air, pendant 20 minutes (figure 14) .



- Sécher légèrement la bande entre deux papier Buvard pour éliminer l'excès du tampon (figure 15).



- On distribue 10 $\mu$ L du sérum dans les 08 cavités du Kit application sper Z(figure 16) .



- Humecter la chambre application super Z et déposer la bande pour la fixer (figure 17) .



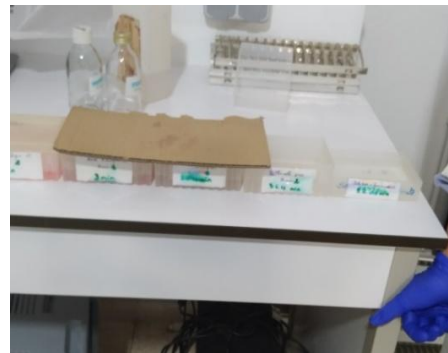
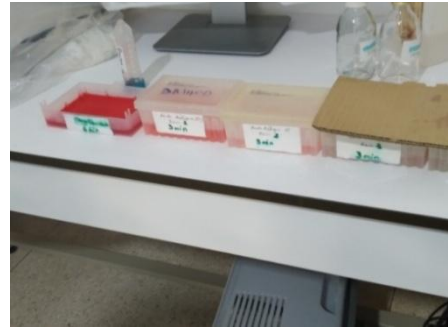
- Prélever 03 $\mu$ L du sérum à l'aide du support ( préleveur) super Z et déposer sur la bande (figure 18) .



- Mettre le même volume de la solution tampon dans chaque des deux compartiments de la cuve à électrophorèse(figure19).



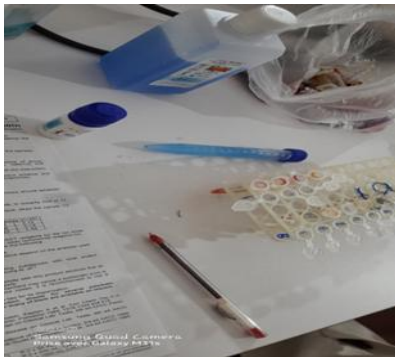
- Placer la bande d'acétate de cellulose dans la chambre de migration et appliquer le générateur à 180V pendant 20 minutes (figure 20).
- Mettre la bande dans un bac contenant le Rouge de ponceau pendant 06 minutes par colorer et fixer les protéines sur la bande .
- Décolorer le fond dans 03 bains successifs d'acide acétique à 5% pour 03 minutes par bain (figure 21).
- Déshydrater la bande avec 02 bains successifs de méthanol pure de 03 à 04 minutes par bain.
- Transparer la bande avec une solution éclaircissante dans un seul bain de 05 à 10 minutes (figure 22).



**Figures 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21,22 : les étapes de l'électrophorèse des protéines sériques**

### Protéine totale :

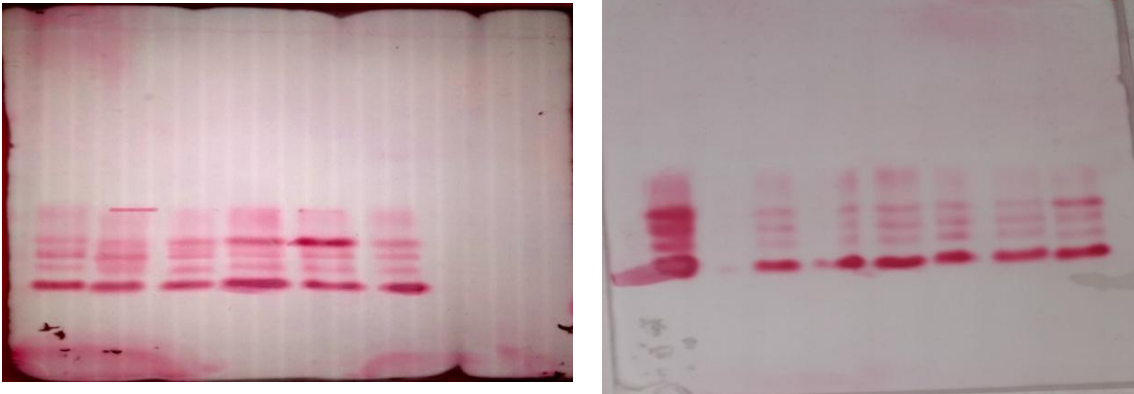
- Standard =70 g/L
- L'échantillon=25  $\mu$ L
- Réactive=1 Ml



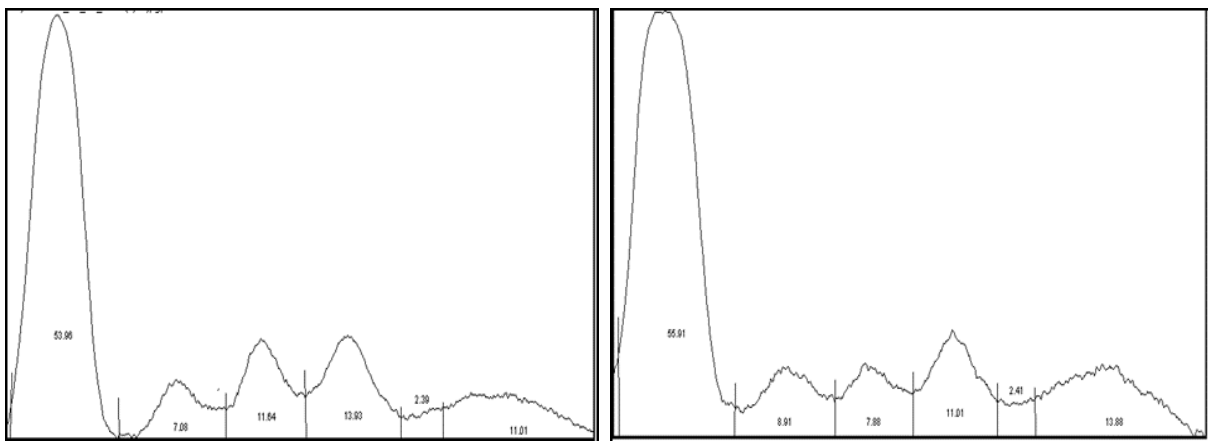
**Figures 23, 24,25 : Étapes de calcul des protéines totales**

**Lecture des résultat :**

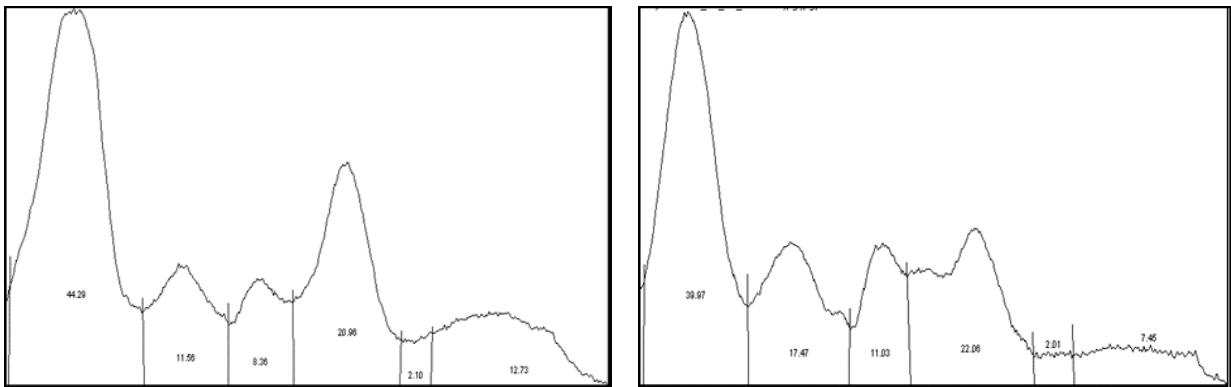
Le gel colore fait apparaître un profil électrophorétique qui met en évidence des bandes dont l'intensité correspond aux protéines et dont la position reflète la masse moléculaire relative à une protéine spécifique.



**Figures 26,27 : Les résultats de l'électrophorèse des protéines sérique  
Profil électrophorétique de prématuré sains :**



**Figure 28 : Profil électrophorétique de témoins 1 et 2**



**Figure 29 : Profil électrophorétique de témoins 3 et 4**

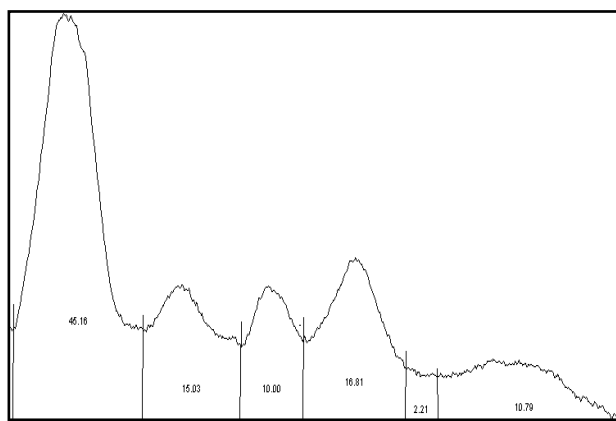


Figure 30 : Profil électrophorétique de témoin 5

Profile électrophorétique de prématurés infectés (cas)

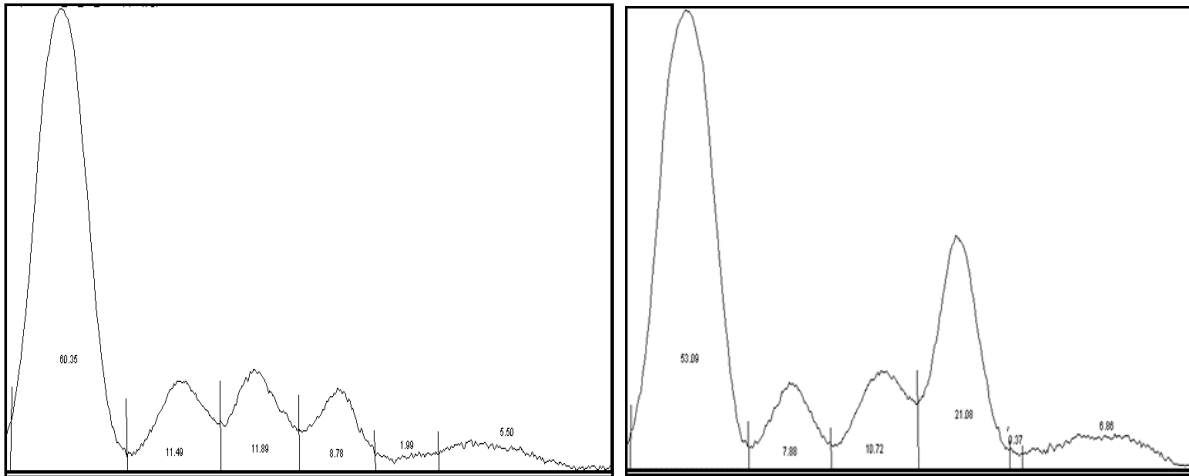


Figure 31 : Profile électrophorétique de patients 1 et 2

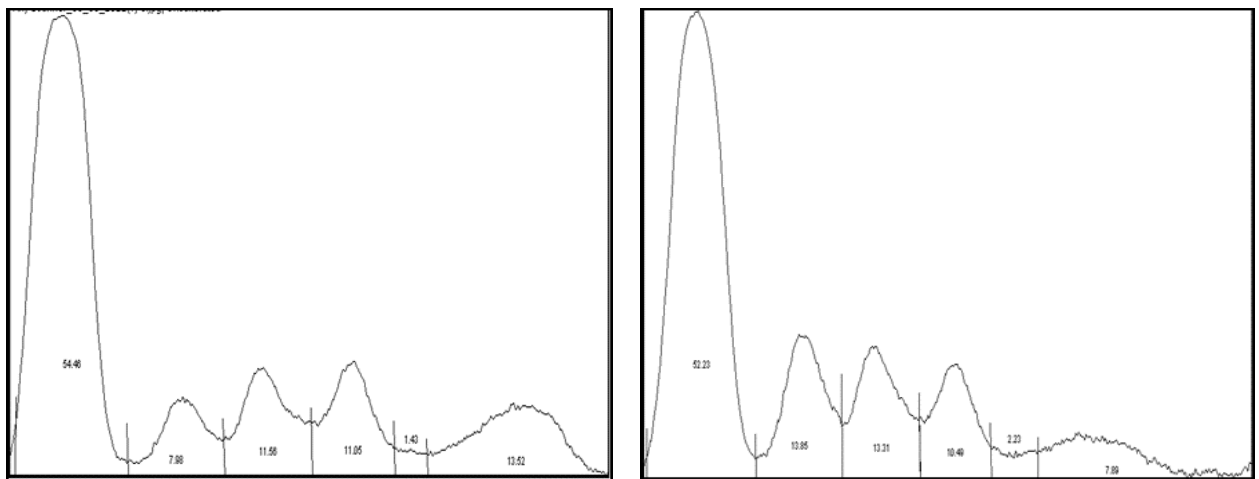


Figure 32 : Profile électrophorétique de patients 3 et 4

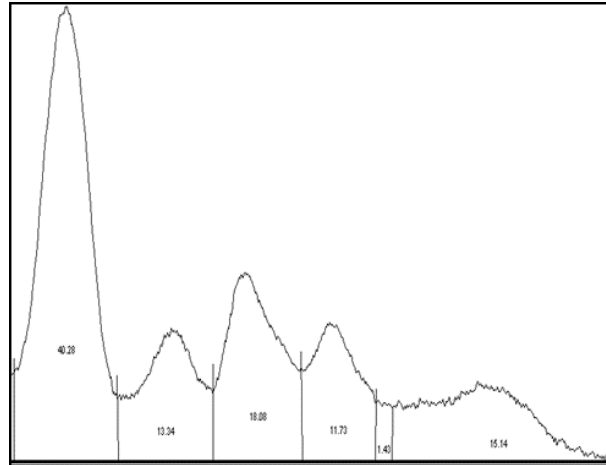


Figure 33 : Profil électrophorétique de patient 5

### 2.3. Analyses statistique :

#### Concentration des protéines sériques :

La formule :

La concentration de protéine totale → Pourcentage de protéine Totale 100%

La concentration de protéine sérique → Pourcentage de protéine sérique

La concentration de protéine sérique = (la concentration de protéine totale \* pourcentage de protéine sérique) / 100

La concentration de Protéine totale de chaque NNés est connue

#### Concentration de complément C3 :

La formule :

La concentration de protéine totale → Pourcentage de protéine Totale 100%

La concentration de protéine sérique → Pourcentage de C3

La concentration de C3 = (la concentration de protéine totale \* pourcentage de C3) / 100

#### Concentration de protéine totale :

Concentration de protéine totale =  $\frac{l' \text{ échantillon}}{\text{standard}} * 7(\text{standard conc})$

Les résultats sont traités par logiciel Microsoft Excel, ImageJ, SPSS

## Chapitre 3 : Résultats

### 3.1. Concentration des protéines sériques (infectés et non infectés)

Tableau 2 : concentration des protéines sériques (infectés et non infectés)								
	Protéine Totale	Albumine	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	$\lambda$	C3
Patient1	49,145	25,319675	5,6095975	6,73879	5,221715	1,2565	5,40697	0,9771
Patient2	41,5	25,0448	4,76877	4,93477	3,64578	1,087	2,28209	0,8242
Patient3	43,44	22,6896	6,01557	5,78056	4,55816	1,355	3,42655	0,9696
Patient4	60,45	32,9229	4,82633	6,98621	6,67731	1,33	8,17163	0,865
Patient5	51,19	20,6214	6,82772	9,25362	6,00561	1,254	7,74761	0,7341
Témoin1	54,51	30,4776	4,85575	4,29593	6,00155	1,668	7,56817	1,311
Témoin2	46,76	25,2308	3,30874	5,44053	6,51414	1,459	5,14968	1,1162
Témoin3	49,94	19,962	8,72702	5,50988	11,0163	1,388	3,72003	1,0043
Témoin4	79,13	35,0475	9,14505	6,61764	16,5856	2,453	10,0717	1,6625
Témoin5	56,58	25,5538	8,50624	5,65574	9,51336	1,822	6,10328	1,2482



3.2. Moyenne de concentration des protéines sériques (infectés et non infectés)

	Albumine	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	$\Lambda$	C3
Patients	25,319675	5,6095975	6,73879	5,221715	1,2565	5,40697	0,874
Témoins	27,2543	6,90856	5,50394	9,92619	1,758	6,52257	1,268
Valeur de $p < 0.05$	0.65	0.09	0.40	<0.0001	<0.0001	0.64	<0.0001

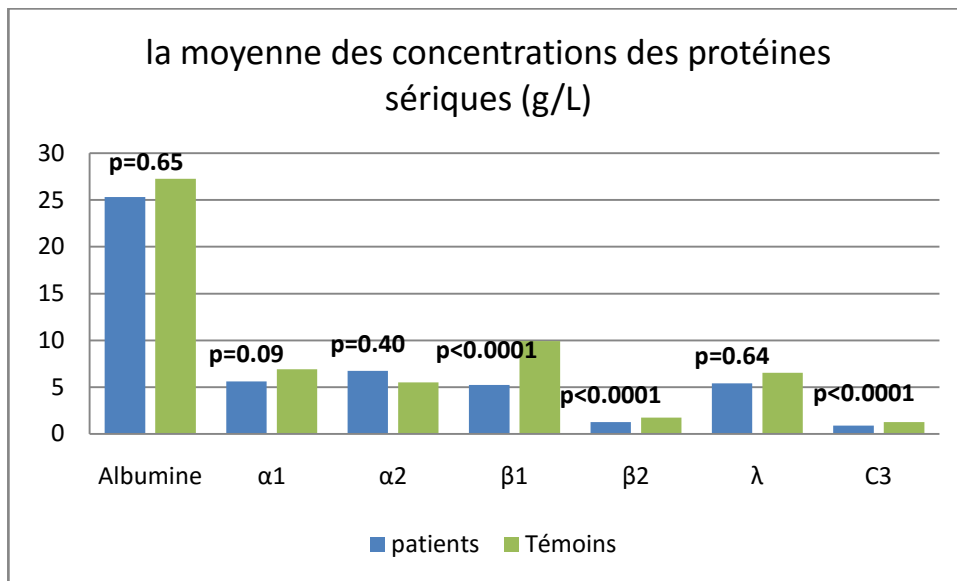


Figure 34 : histogramme de la moyenne des concentrations (g/L) des protéines sériques (infectés et non infecté).

3.3. Moyenne des pourcentages des protéines sérique (infectés et non infectés)

Tableau 4 : moyenne des pourcentages des protéines sérique chez les prématurés (infectés et non infectés)							
	Albumine %	$\alpha 1\%$	$\alpha 2\%$	$\beta 1\%$	$\beta 2\%$	$\lambda\%$	C3%
<b>Patients</b>	52,0838	10,9082	13,1106	12,6276	2,48	9,7794	1,4906
<b>Témoins</b>	47,8594	12,01	9,7816	16,9548	3,056	11,172	2,222
Valeur de P<0.05	0.52	0.67	0.20	0.32	0.13	0.72	0.25

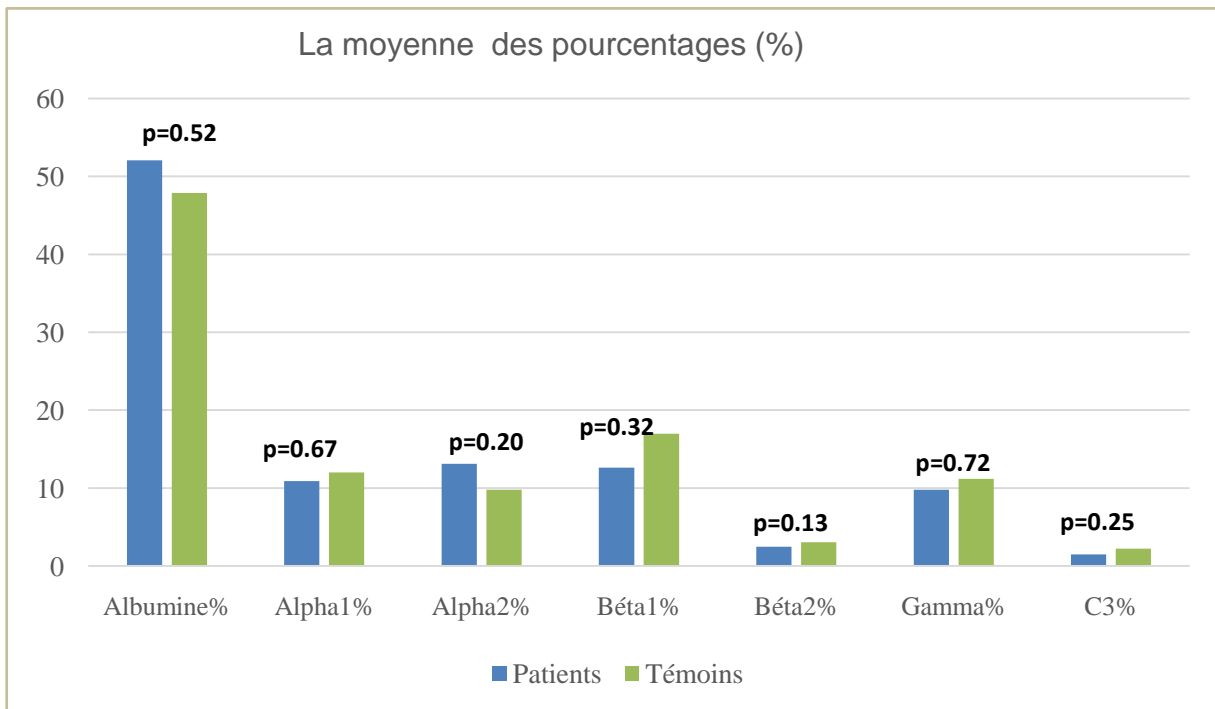


Figure 35 : histogramme de La moyenne des pourcentages des protéines sériques (infectés et non infectés).

**3.4. Comparaison entre les concentrations et les pourcentages de complément C3 chez les prématurés (infectés et non infectés).**

<b>Tableau 5 : Comparaison entre les concentrations et les pourcentages de complément C3 chez les prématurés (infectés et non infectés).</b>		
<b>NNés</b>	<b>C3</b>	<b>C3%</b>
Patient1	0,9771	0,37
Patient2	0,8242	1,986
Patient3	0,9696	2,232
Patient4	0,865	1,431
Patient5	0,7341	1,434
Témoin1	1,311	2,405
Témoin2	1,1162	2,387
Témoin3	1,0043	2,011
Témoin4	1,6625	2,101
Témoin5	1,2482	2,206

**3.5. Comparaison entre la moyenne de concentration et le pourcentage du complément C3 chez les prématurés (infectés et non infectés).**

<b>Tableau 6 : Comparaison entre la moyenne de concentration et le pourcentage du complément C3 chez les prématurés (infectés et non infectés)</b>		
	<b>C3</b>	<b>C3%</b>
<b>Patients</b>	0,874	1,4906
<b>Témoins</b>	1,2684	2,222

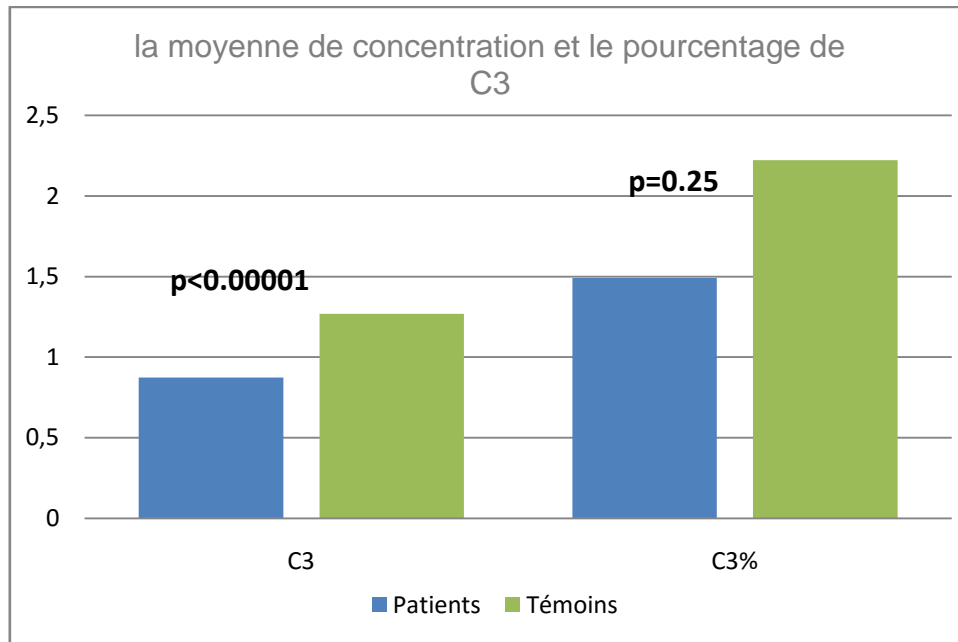


Figure 36 Moyenne de la concentration et le pourcentage de C3 (g/L) chez les prématurés (infectés et Témoins).

## Chapitre 4 : Discussion

### 4.1. Limite de l'étude :

Pendant la période de stage de notre étude nous n'avons pas reçu suffisamment d'échantillons de NNés prématurés atteints de septicémie dans de nombreux cas, nous avons donc dû utiliser cette quantité d'échantillons, qui sont dus à plusieurs raisons, y compris les critères d'exclusion que nous avons mentionnés plus tôt, difficulté à faire des prélèvements chez les nouveau-nés atteints de septicémie parce que ce sont des NNés prématurés et aussi la rareté des cas.

### 4.2. Épidémiologie :

Les infections néonatales continuent de perturber la maladie en raison de leur fréquence et leur sévérité.

Dans notre étude au service de néonatalogie de l'EHS mère enfant de la wilaya de Tlemcen, nous avons eu 5 cas de NNés prématurés avec septicémie par rapport à 5 cas témoins de NNés prématurés.

Chez les prématurés, nous avons trouvée peu de données sont disponibles sur la génération de produits d'activation du système du complément.

### 4.3. L'incidence du C3 et des protéines sériques :

#### Chez les nouveau-nés prématurés :

Le complément C3 est la protéine la plus abondante dans le système du complément avec des taux sériques d'environ 1g/L chez les adultes et les NNés. Les personnes dépourvues de C3 sont donc très sensibles aux infections bactériennes systémiques récurrentes et souffrent fréquemment de troubles liés aux complexes immuns (Janzi et al. 2009).

Les NNés normaux étaient inférieurs à ceux des adultes dans toutes les mesures du complément ; les prématurés étant significativement inférieurs à ceux des NNés nés à terme. Les niveaux de complément étaient plus faibles chez NNés infectés et cela était dû à l'activation du système du complément (Drew et Arroyave 1980).

#### Chez les personnes immunodéprimées :

Pour les personnes immunodéprimées une étude antérieure a montré que l'étude des enfants atteints d'une infection pneumococcique invasive a révélé une immunodéfiance. Les études immunologiques comprenaient les taux de suppléments de C3 et de C4, la fonction complémentaire des voies traditionnelles et alternatives, les niveaux d'IgG, d'IgA et

D'IgM, et les niveaux spécifiques d'IgG. Ils ont été identifiés comme des résultats anormaux jugés d'importance clinique. Le premier facteur est le facteur de carence C2 et il y a ceux avec un déficit spécifique dans ACs et un autre avec des IgM faibles, de faibles niveaux de cellules NK, et une faible concentration persistante de pneumocoques anti-IgG de sérotype (Bijker et al. 2022).

Dans nos constatations et notre étude statistique, nous avons constaté que la moyenne de concentration sérique complémentaire de C3 chez les NNés prématurés atteints de septicémie a été inférieure par rapport la moyenne de C3 chez les témoins.

Les résultats statistiques à l'aide du test t-student et Mann-whitney montrés que dans les protéines sérique béta1 et béta2 il ya diminution significatif des concentrations chez les patients et pour albumine et alpha1 on a trouvé que malgré il n'ya pas de signification mais la moyenne des concentrations Sont diminuent chez les patients.

Et pour la protéine sérique alpha2 on a remarque il n'ya pas de signification et pour la moyenne de concentration chez les patients elle est supérieur aux témoins (figure 34).

Et concernant la moyenne des pourcentages des protéines sériques chez les NNés prématurés on à remarqué que les pourcentages de ces protéines (Albumine,  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\lambda$ ) chez les NNés prématurés sont un peu variées entre eux. Les résultats statistiques à l'aide du test t-student et Mann-whitney montrés que malgré il n'ya pas de signification de ces protéines sériques ( $\alpha$ 1,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 et  $\lambda$ ) mais les pourcentages sont démunies chez les patients et pour albumine et  $\alpha$ 2 il n'ya pas de signification et les pourcentages chez les patients sont supérieure (figure 35).

Aussi on a montrés que dans il ya une diminution significatif de concentration de C3 chez les patients par contre on a remarqué que malgré il n'ya pas de signification de pourcentage de C3 mais il est inférieurs chez les patients (figure 36).

Toutes nos études indiquent que, malgré les résultats statistiques montrant qu'il n'y a pas de significativement à  $p < 0.05$  pour les concentrations et les pourcentages de toutes les protéines sériques, et mais si nous effectuons nos études sur un grand échantillon, les études peuvent montrer que les résultats ont une importance significative.

## Chapitre 5 : Conclusion

### Conclusion

Au terme de notre étude, nous pouvons dire que les différents objectifs que nous nous sommes fixés ont été atteints. Nous pouvons donc tirer les conclusions ci-après :

La concentration du complément C3 pourrait être un marqueur inflammatoire précoce dans la septicémie du prématuré.

Les résultats de l'électrophorèse ont donné une légère différence dans la concentration et le pourcentage des protéines sériques, Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour mieux clarifier et comprendre ces changements.

## Chapitre 6 : Bibliographie

Abdellatif HARKANI. 2010. « Professeur de Pédiatrie A. ABOUSSAD Professeur de Pédiatrie M. BOUSKRAOUI Professeur de Pédiatrie H. ABBASSI Professeur de Gynécologie Obstétrique ». : 124.

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES).Recommandation pour la pratique clinique, Prévention anténatale du risque infectieux bactérien,rapport 2006 ; 136.

Alain SA, Yannick; Biran, Valérie; Bonacorsi, Stéphane Infections néonatales :bactériennes, mycosiques, parasitaires et virales: Elsevier-Masson, Educa Books; 2015.

Aude Barani, les méthodes d'électrophorèse l'essentiel, Faculté de Médecine Jacques Lisfranc Université Jean Monnet 28-29 février 2007.

Aujard Y, Rajguru M, Bingen E Infections nosocomiales en pédiatrie, problèmes et perspectives Pathol Biol (Paris) 2000;48:909–20.

Aujard Y. Infections néonatales: Bactériennes, mycosiques, parasitaires et virales:.

Aujard Y. Infections néonatales: Bactériennes, mycosiques, parasitaires et virales:Elsevier Health Sciences; 2015.

Aujard Y.Epidémiologie des Infections néonatales primitives. Arch pediatri 1998 ; 5 :200-202.

Aujard.Y. Infections néonatales 1.EMC pédiatri 2002 ; 4-002 ; R90.

Basha,Saleem,Surendran,Naveen,Michael,Pichichero,Immune responses in neonates ,Expert Review of Clinical Immunology 1171-1184,09/2014 .

Belhocine M, Belgaid H. Les infections nosocomiales néonatales.: Université Abou Beker Belkaid, Faculté de Médecine.; 2012-2013.

Bijker, Else M. et al. 2022. « Screening for Immunodeficiencies in Children With Invasive Pneumococcal Disease: Six-Year Experience From a UK Children's Hospital ». The Pediatric Infectious Disease Journal 41(7): 575-78.

Blond M.H, Poulain F, Gold F, Bingen H, watier H, Quentin R.Infection bactérienne materno-foetale.EMC Gyné-obsté 2005 ; V2 : 28-90.

Blond M-H, Gold F, Pierre F, Quentin R, Aujard Y. Infection bactérienne néonatale par contamination materno-foetale: pour un changement de paradigme, 2001.



Brenda L. Tesini, Revue générale des infections néonatales - Pédiatrie 2020.

Camacho-Gonzalez Andres, Spearman Paul W, Stoll Barbara J. Neonatal Infectious Diseases: Evaluation of Neonatal Sepsis;367-389 (2013-4) .

Chabni-Settouti N. Surveillance du risque infectieux en unité de néonatalogie E.H.S mère - enfant de Tlemcen "2009 – 2010. République Algérienne Démocratique et Populaire Université Aboubekr Belkaid – Tlemcen, Faculté de Médecine Benaouda Benzerdjeb;2013.

Correa-Rocha, R., Perez, A., Lorente, R., Ferrando-Martinez, S., Leal, M., Gurbindo, D., et al. (2012). Preterm neonates show marked leukopenia and lymphopenia that are associated with increased regulatory T-cell values and diminished IL-7. *Pediatr. Res.* .

Dr.Mesdour C,Les infections néonatales,2019.

Drew, John H., et Carlos M. Arroyave. 1980. « The Complement System of the Newborn Infant ». *Neonatology* 37(3-4): 209-17.

Drumm CM, Siddiqui JN, Desale S, Ramasethu JJJoP. Urinary tract infection is common in VLBW infants. 2019;39(1):80 .

el Manouni el Hassani, Sofia et al. 2019. « Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study ». *Neonatology* 116(1): 42-51.

EL MOHTARIM Ouissam , les infection bactériennes chez les nouveau-nés prématurés faculté de médecine et de pharmacie RABAT 2019; 77-78.

F Gold. Soins intensifs et réanimation du nouveau-né. Paris, Masson,2002:196-202.

Fietta, A., Sacchi, F., Bersani, C., Gialdroni Grassi, G., Stronati, M., Gancia, P., et al. (1987). Complement-dependent bactericidal activity for E. coli K12 in serum of preterm newborn infants. *Acta Paediatr. Scand.* 76, 37–41.

Gandemer V. Déficit immunitaire de l'enfant.

Gold DF, Aujard Y, Dehan M. Soins intensifs et réanimation du nouveau-né, 2006.

Guibert M, Boithias C. Infections nosocomiales néonatales. *Médecine Thérapeutique/Pédiatrie* 1999;2(2):95-103.

Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, Prus D, CohenDaniel L, Arnon TI, Manaster I, Gazit R, Yutkin V, Benharroch D, Porgador A, Keshet E, Yagel S, Mandelboim O: Decidual NK cells regulate key developmental processes.

- Harkani A. Infection néonatale expérience de CHU mohammed VI de Marrakech 2010.
- Janzi, Magdalena et al. 2009. « Screening for C3 Deficiency in Newborns Using Microarrays ». PLOS ONE 4(4): e5321.
- Jodi Dolezel, RN, Le système immunitaire de votre prématuré, 2011.
- Kacet N, Husson MO, Vaillant C, Lapeyre F, Chevreuil F, Grandbastien B, Infections nosocomiales en néonatalogie. In: 31e Journées Société française de médecine périnatale Lille. Paris: Arnette; 2001 ; 271-9.
- kameze, sandrine Profil clinique et bactériologique des infections néonatales bactériennes à l'Hôpital Laquintinie de Douala, Cameroun 2016.
- Kathy Khoy, Brigitte Le Mauff, Immunité du nouveau-né | HYGIENES, 2017.
- Kaur, K., Chowdhury, S., Greenspan, N. S., and Schreiber, J. R. (2007). Decreased expression of tumor necrosis factor family receptors involved in humoral immune responses in preterm neonates. *Blood* 110, 2948–2954.
- Kellogg J.A, Ferrentino F.L, Goodstein M.H, Liss J, Shapiro S.L and. Bankert D.A, Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age, *Pediatr Infect Dis J* 16 (1997), pp. 381–385.
- L'hériteau F, Lacavé L, Leboucher B, Decousser J-W, De Chillaz C, Astagneau P, et al. Surveillance en réseau des bactériémies sur cathéter en néonatalogie: résultats 2010 du réseau NEOCAT. 2012;19(9):984-9.
- Lachassinne E, Letamendia-Richard E, Gaudelus J, *Épidémiologie des infections nosocomiales en néonatalogie*. 3, 2004-03-01 (229-23) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X030063903>.
- Laurence Dibarrat, Système immunitaire fœtus, 2021.
- Les infections néonatales bactériennes à l'hôpital Laquintinie de Douala. Aspects épidémiologiques, cliniques, bactériologiques et évolutifs. - Sandrine KEMEZE ZEUFACK 2014.
- Les infections néonatales bactériennes dans l'unité de néonatalogie de l'hôpital gynéco-obstétrique et pédiatrique de Yaoundé - Marlène DJOUPOMB NJANANG, Â©pouse NKAPNANG 2008.

Liu, Y. J., and Banchereau, J. (1997). Regulation of B-cell commitment to plasma cells or to memory B cells. *Semin. Immunol.* 9, 235–240.

Lutsar I, Trafojer UM, Heath PT, Metsvaht T, Standing J, Esposito S, et al. Meropenem vs standard of care for treatment of late onset sepsis in children of less than 90 days of age: study protocol for a randomised controlled trial. 2011;12(1):215.

Magny J.F, Rigourd V, Mitchanz D, Kieffer F, Voyer M. Marqueurs biologique de l'infection néonatale *J pediatri puériculture* 2000 ; 13 :29-34.

Magny J-F, Rigourd V, Kieffer F, Voyer MJ. Corticothérapie périnatale: modalités, efficacité, conséquences. 2001;30(1):36-46.

Melville, Jacqueline M, Moss, Timothy J. M. The immune consequences of preterm birth 2013.

Menard-Bigant V, Nisolle Taourel B, Flouriot A. Cahiers de puériculture. Pédiatrie néonatale. 2è Edition, Paris, Masson, 1991 :33-36 .

Mohseny AB, van Velze V, Steggerda SJ, Smits-Wintjens VE, Bekker V, Lopriore E. Late-onset sepsis due to urinary tract infection in very preterm neonates is not uncommon. 2018;177(1):33-8.

Mor et Cardenas, The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity, 2010.

Ng, P C. Diagnostic markers of infection in neonates, 2004.

Nonoyama, S., Penix, L. A., Edwards, C.P., Lewis, D.B., Ito, S., Aruffo, A., et al. (1995). Diminished expression of CD40 ligand by activated neonatal T cells. *J. Clin. Invest.* 95, 66–75.

Rambeau P. Corpus médical de Grenoble, Mai 2004. [http : www-santé.ujf-grenoble.fr](http://www-santé.ujf-grenoble.fr).

Robert Fossier, Mortalité néonatale 2012.

Sarlangue J, Hubert P, Dageville C, Boithias C, Gottot S, les membres du réseau Reaped. Infections nosocomiales en pédiatrie. Données épidémiologiques, intérêt des réseaux. *Arch Pediatr* 1998;5 (suppl 2):191.

Shimada S, Nishida R, Takeda M, Iwabuchi K, Kishi R, Onoe K, Minakami H, Yamada H: Natural killer, natural killer T, helper and cytotoxic T cells in the decidua from sporadic miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2006; 56:193–200.

Simon A. Katharina Hollander Georg A.McMichael Andrew, Evolution of the immune system in humans from infancy to old age, Evolution of the immune system in humans from infancy to old age 2015-12-22.

Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grobkopf LA, Levine GL, Stover BH, et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first national point-prevalence survey J Pediatr 2001; 139:821–7.

Stevenson, D. K. et al. 1980. « Component Concentrations and Activation of the Complement System in Neonatal Illness: A Preliminary Study of Necrotizing Enterocolitis ». European Journal of Pediatrics 134(3): 255-59.

Strunk,T.,Temming,P.,Gembruch,U., Reiss, I., Bucsky, P., and Schultz, C. (2004). Differential maturation of the innate immune response in human fetuses. Pediatr. Res. 56, 219–226.

Thèmes de santé, le nouveau-né,2020.

Tizard I, Grézel D. Immun 2-18: Immunité du jeune individu; transfert passif de l'immunité. Veterinary Immunology- an introduction. 4è edition 1992.

UMVF Université Médicale Virtuelle Francophone 2010-2011.

Université de Parme. Italie Immunology Research Unit, 2017.

Verani JR, McGee L, Schrag SJJM, Mortality Weekly Report RGfC,Recommendations, Reports. Prevention of perinatal group B streptococcal disease.2010;59(RR10):1-32.

Voyer Q, Gefard, Lanotte , Lartigue, Saliba, Lorange, Denis. Le prélèvementd'hémoculture chez l'enfant et l'adulte CHRU Tour Consulté le 20/6/2019 .

Walker, J. C., Smolders, M. A., Gemen, E. F., Antonius, T. A., Leuvenink, J., and de Vries, E. (2011). Development of lymphocyte subpopulations in preterm infants. Scand. J. Immunol. 73, 53–58.

Yaoundé - MariÃˆne DJOUPOMB NJANANG, Ã©pouse NKAPNANG, Les infections néonatales bactériennes dans l'unité de néonatalogie de l'hôpital gynéco-obstétrique et pédiatrique,2007

Yu, Jack C.khodadadi, Hesam, Malik, Aneeq,davidson,brea,Salles,Évila da Silva lop, Innate Immunity of Neonates and Infants 2018

Zilow, Eugen P., Wolfgang Hauck, Otwin Linderkamp, et Gertrud Zilow. 1997. « Alternative Pathway Activation of the Complement System in Preterm Infants with Early Onset Infection ». Pediatric Research 41(3): 334-39.

