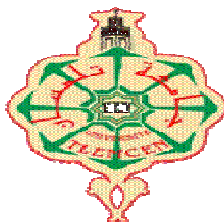


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Analyse de la prescription des antibiotiques dans le service de néonatalogie  
de l'EHS Mère et Enfant de Tlemcen**

Présenté par :

**LAHOUEL Fatima-Zahra  
SEKKAK Wassila Kawthar**

*Soutenu le 23 juin 2014*

Le Jury

Président : **Dr. DALI-YAHIA Mustapha Kamel (département de PHARMACIE-  
Faculté de médecine)**

Membres : **Dr. BENABADJI Bakir (département de PHARMACIE-Faculté de médecine)**  
**Dr. ABOUREJAL Nessrine (département de PHARMACIE-Faculté de médecine)**  
**Dr. DIB Saadedine (Faculté de médecine)**

Encadreur: **Pr Ag. SMAHI Mohammed Chems-Eddine (Faculté de médecine)**

# Dédicaces

*A la mémoire de mon Père Houcine*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour,  
l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.  
Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon  
éducation et ma formation.*

*Puisse Dieu vous accorder toute Sa Sainte Miséricorde*

*A ma très chère mère Malika*

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le  
symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et  
l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et  
de prier pour moi.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses  
enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*A mon futur mari Abdelkader et sa famille SLIMANE*

*A mon très cher frère Zakaria, son épouse Naouel  
Et sa fille adorable Lina*

*A ma très chère sœur Asma. A mon très cher frère Anes*

*A tous les membres de ma famille, petits et grands,  
veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.  
A tous mes collègues de promotion de pharmacie 2008 et surtout ma très  
chère amie BERRADIA Amina, je vous dédie ce travail avec tous mes  
vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*.....A tout ceux que j'aime....*

*Et surtout à tous les nouveau- nés qui nous ont été confiés .....*

*.....Je dédie ce travail*

*....LAHOUEL Fatima-Zahra*

# Dédicaces

*Je dédie ce travail*

*A l'être le plus cher au monde qui m'a poussé et motivé  
et n'a pas cessé de me fournir son soutien,*

*A MON PÈRE*

*A celle qui m'a fait voir la lumière, qui m'a fait goûter la joie, qui a  
toujours été là pour moi, qui a veillé durant mes nuits pour faire la  
réussite de mes jours, à qui je dois tout et que rien ne suffira pour la  
remercier,*

*A MA TRÈS CHÈRE MAMAN*

*A mon mari, Boumedyen,  
pour le soutien et la patience qu'il m'a témoigné ; tu m'as donné la force  
et le courage de continuer*

*A nos futurs bébés,*

*Qu'ils me tardent de serrer dans mes bras!*

*A mes Beaux-parents,*

*Avec toute mon affection*

*A mes frères, Oussama et Moncif,*

*A mes Belles Sœurs, Khadidja et Fatima,*

*A mon beau-frère Abdelaziz et son épouse Wahiba*

*A toute ma Famille*

*A tous mes Amis*

*A tous mes professeurs qui ont participé à ma formation aussi bien  
primaire,  
secondaire que supérieure.*

*Et surtout à tous les nouveau- nés qui nous ont été confiés .....*

*....SEKKAK Wassila Kawthar*

## Remerciements

*Il nous est opportun à l'issu de ce modeste travail d'exprimer notre gratitude à l'ensemble des personnes sans l'appui desquelles, ce travail n'aurait pas pu voir le jour.*

*Nous tenons à témoigner notre profonde reconnaissance au **Pr Mohammed Chems-Eddine SMAHI** chef de service de Néonatalogie de l'EHS mère et enfant de Tlemcen, de nous avoir guidé, conseillé, et soutenu tout au long de notre étude.*

*Tous nos remerciements s'adressent à **Dr M.K. DALI-YAHIA** pour nous avoir honoré de présider notre jury.*

*A nos juges, **Dr B. BENABADJI**, **Dr N. ABOUREJAL** et **Dr S. DIB**.*

*Vous avez bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude. Nous souhaitons également exprimer notre profonde reconnaissance,*

*à **Dr. REGAGBA DERBALI** qui a su se rendre disponible et nous accueillir au sein du service d'épidémiologie du CHU de Tlemcen, ainsi aux résidents du service de Néonatalogie, qui ont toujours été disponibles pour nous et qui n'ont ménagé aucun effort pour faciliter notre travail.*

*Nos salutations vont à tout le personnel du service de Néonatalogie, pour leur gentillesse et leur serviabilité qui nous ont aidées pour la réalisation de notre travail.*

*A tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail. Tous ceux qu'on a oublié de citer.*

## Table des matières

Dédicace .....	i
Remerciements .....	iii
Table des matières .....	iv
Acronymes et abréviations .....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des tableaux .....	xii
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>PROBLEMATIQUE.....</b>	<b>3</b>
<b>OBJECTIFS.....</b>	<b>3</b>
<b>SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>4</b>
<b>CHAPITRE I. Comprendre les spécificités de la population néonatale.....</b>	<b>5</b>
<b>I. Classification de la population néonatale .....</b>	<b>6</b>
<b>II. Spécificités physiologiques de la population néonatale.....</b>	<b>9</b>
<b>III. Spécificités des infections bactériennes néonatales.....</b>	<b>12</b>
III.1. Définition des infections néonatales.....	13
III.2. Epidémiologie des infections bactériennes néonatales.....	14
III.3. Particularités des infections bactériennes néonatales .....	15
III.4. Les bilans biologiques pratiqués chez un nouveau-né suspect d'infection bactérienne .....	17
III.4.1. Hémogramme : leucocytes, neutrophiles, rapport neutrophiles immatures / neutrophiles totaux.....	17
III.4.2. Marqueurs de l'inflammation.....	17
III.4.3. Les marqueurs de surface cellulaire .....	19
III.4.4. Autres paramètres .....	21
<b>CHAPITRE II. Comprendre les pratiques d'utilisation des antibiotiques en néonatalogie .....</b>	<b>24</b>
<b>I. Les familles des antibiotiques utilisées en néonatalogie .....</b>	<b>25</b>
I.1. Pénicillines .....	25
I.1.1. Le benzylpénicilline (pénicilline G).....	25
I.1.2. Pénicillines retard, la procaïne et benzathine benzylpénicilline .....	25
I.1.3. Aminopénicillines.....	25
I.1.4. Les pénicillines anti-staphylococciques.....	26
I.1.5. Carboxypénicillines .....	26
I.1.6. Uréidopénicillines.....	27
I.1.7. Toxicité.....	27
I.2. Céphalosporines .....	28

I.2.1. Toxicité.....	29
I.3. Monobactames .....	29
I.4. Carbapénèmes .....	30
I.5. Les aminosides .....	31
I.5.1. Toxicité.....	33
I.6. Glycopeptides.....	35
I.6.1. Toxicité.....	36
I.7. Chloramphénicol.....	37
I.8. Triméthoprime-sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole).....	38
I.9. Macrolides.....	38
I.10. Clindamycine .....	39
I.11. Rifampicine .....	39
I.12. Fluoroquinolones.....	39
I.13. Métronidazole .....	40
I.14. Linézolide.....	41
<b>II. Voie d'administration des antibiotiques et précautions.....</b>	<b>41</b>
II.1. La voie intraveineuse .....	41
II.2. La voie intramusculaire .....	42
II.3. La voie orale .....	42
<b>III. Risque de résistance aux antibiotiques .....</b>	<b>42</b>
<b>IV. choix de l'antibiothérapie.....</b>	<b>43</b>
IV.1. Traitement systématique des nouveau-nés .....	43
IV.2. Critères de décision .....	43
IV.3. Indications du traitement du nouveau-né dans une infection maternofoetale .....	44
IV.3.1. Le nouveau-né est symptomatique dans un contexte infectieux ou sans raison apparente (grade A) .....	44
IV.3.2. Le nouveau-né est asymptomatique (grade B) .....	44
IV.4. Le choix de l'antibiotique initial selon le germe .....	46
IV.4.1. Critères d'arrêt et durée du traitement antibiotique.....	47
IV.4.2. Surveillance du nouveau-né.....	47
IV.5. le choix de l'antibiotique dans une infection néonatale tardive .....	48
IV.5.1. Infections néonatales tardives primitives .....	48
IV.5.2. Infections nosocomiales.....	48

<b>PARTIE PRATIQUE.....</b>	<b>50</b>
<b>CHAPITRE III. Analyse de la prescription des antibiotiques dans le service de néonatalogie ....</b>	<b>51</b>
<b>I. Matériels et méthodes.....</b>	<b>52</b>
I.1. Lieu de l'étude.....	52
I.1.1. <i>Le service de néonatalogie de l'établissement hospitalier spécialisé mère enfant (EHS mère enfant) .....</i>	<i>52</i>
I.1.2. <i>Le personnel du service de néonatalogie .....</i>	<i>52</i>
I.1.3. <i>Activité de service d'hospitalisation de néonatalogie .....</i>	<i>52</i>
I.2. Plan d'étude et recueil des données.....	53
I.2.1. <i>Type d'étude et durée.....</i>	<i>53</i>
I.2.2. <i>Critères d'inclusion .....</i>	<i>53</i>
I.2.3. <i>Critères d'exclusion.....</i>	<i>53</i>
I.2.4. <i>Recueil des données et questionnaire .....</i>	<i>53</i>
I.2.5. <i>Saisie, traitement et analyse des données .....</i>	<i>54</i>
<b>II. Résultats de l'étude .....</b>	<b>54</b>
II.1. Résultats descriptifs .....	55
II.1.1. <i>Etude selon le sexe.....</i>	<i>55</i>
II.1.2. <i>Etude selon l'âge à l'admission.....</i>	<i>55</i>
II.1.3. <i>Etude selon l'âge gestationnel.....</i>	<i>56</i>
II.1.4. <i>Etude selon la provenance.....</i>	<i>56</i>
II.1.5. <i>Etude selon les caractères sociodémographiques des parents.....</i>	<i>57</i>
II.1.6. <i>Etude selon le motif d'hospitalisation .....</i>	<i>57</i>
II.1.7. <i>Etude selon le diagnostic retenu.....</i>	<i>58</i>
II.1.8. <i>Etude selon la durée d'hospitalisation .....</i>	<i>59</i>
II.1.9. <i>Etude selon les examens cliniques.....</i>	<i>59</i>
II.1.10. <i>Etude selon les examens paracliniques .....</i>	<i>60</i>
II.1.11. <i>Etude selon l'évolution .....</i>	<i>62</i>
II.1.12. <i>Etude selon l'antibiotique prescrit au cours d'hospitalisation.....</i>	<i>62</i>
II.1.13. <i>Etude selon la voie d'administration.....</i>	<i>63</i>
II.1.14. <i>Etude des associations d'antibiotiques.....</i>	<i>63</i>
II.1.15. <i>Etude selon la dose et la durée de traitement.....</i>	<i>68</i>
II.1.16. <i>Etude selon le type d'infection.....</i>	<i>68</i>
II.2. Résultats analytiques.....	71
II.2.1. <i>Etude de la prescription de l'ampicilline .....</i>	<i>71</i>
II.2.2. <i>Etude de la prescription du céfotaxime .....</i>	<i>76</i>
II.2.3. <i>Etude de la prescription de la gentamycine.....</i>	<i>77</i>

II.2.4. Etude de la prescription de l'oxacilline.....	81
II.2.5. Etude de la prescription du métronidazole.....	83
II.2.6. Etude de la prescription de l'amoxicilline.....	84
II.2.7. Etude de la prescription de la vancomycine.....	85
II.2.8. Etude de la prescription de l'imipénème.....	85
II.2.9. Etude de la prescription de la josamycine.....	86
II.2.10. Analyse de la consommation des antibiotiques.....	87
<b>III. Discussion .....</b>	<b>89</b>
III.1. Contexte.....	89
III.2. Limites de l'étude.....	89
III.3. Méthodologie.....	90
III.4. Caractéristiques de la population de l'étude.....	90
III.5. Les différentes présentations cliniques et paracliniques.....	91
III.6. Evolution des cas.....	92
III.7. Antibiotique prescrit au cours d'hospitalisation.....	92
III.7.1. Etude selon la voie d'administration.....	93
III.7.2. Etude selon le type d'association.....	93
III.7.3. Etude de l'utilisation des antibiotiques pour les différents sites d'infection.....	95
III.8. Prescriptions antibiotiques.....	95
III.9. Analyse de la consommation des antibiotiques en néonatalogie.....	96
<b>IV. Recommandations.....</b>	<b>97</b>
IV.1. Les actions à mettre en œuvre en priorité.....	97
IV.2. Dispositions relatives à la prescription des antibiotiques.....	98
IV.2.1. Différentes techniques permettent d'améliorer le choix initial de l'antibiothérapie.....	98
IV.2.2. Recommandations concernant l'antibiothérapie curative.....	98
IV.2.3. Recommandations relatives aux associations d'antibiotiques.....	98
IV.2.4. Rôles des services cliniques dans le bon usage des antibiotiques.....	99
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>100</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>102</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>124</b>



## ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AG</b>	Age gestationnel
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ATB</b>	Antibiotique
<b>CRP</b>	C-Reactive protein
<b>DMJ</b>	Doses multiples journalières
<b>DDD</b>	Defined Daily Dose
<b>DDJ</b>	Dose définie journalière
<b>DR</b>	Détresse respiratoire
<b>DTJ</b>	Dose totale journalière
<b>EHS</b>	Etablissement Hospitalier Spécialisé
<b>ERV</b>	Entérocoques résistants à la vancomycine
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>IM</b>	Intra-musculaire
<b>IV</b>	Intraveineuse
<b>LCR</b>	Liquide céphalorachidien
<b>MDJ</b>	Mono dose journalière
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PCT</b>	Procalcitonine
<b>PN</b>	Poids de naissance
<b>SA</b>	Semaine d'aménorrhée
<b>SARM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline
<b>SARV</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la vancomycine
<b>SERM</b>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> résistant à la méthicilline
<b>SINN</b>	Suspicion d'infection néonatale
<b>SIPN</b>	Suspicion d'infection postnatale
<b>TFPN</b>	Très faible poids de naissance
<b>VPP</b>	Probabilité d'avoir la maladie quand le test est positif
<b>VS</b>	Versus

## Liste des figures

N°	TITRE	PAGE
<b>Figure 1.</b>	Catégories des nouveau-nés selon l'âge gestationnel à la naissance.	<b>7</b>
<b>Figure 2.</b>	Classification des nouveau-nés en fonction de l'AG et du PN : The « Original Nine »	<b>8</b>
<b>Figure 3.</b>	Développement de facteurs physiologiques qui influencent la pharmacocinétique des médicaments chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent	<b>9</b>
<b>Figure 4.</b>	Indication d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né symptomatique	<b>45</b>
<b>Figure 5.</b>	Indication d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né asymptomatique dans le cadre d'un protocole « Streptocoque B »	<b>46</b>
<b>Figure 6.</b>	Répartition des patients selon le sexe	<b>55</b>
<b>Figure 7.</b>	Répartition des cas selon la température à l'admission	<b>59</b>
<b>Figure 8.</b>	Répartition des cas selon le résultat de CRP	<b>60</b>
<b>Figure 9.</b>	Répartition des cas selon le taux des globules blancs	<b>61</b>
<b>Figure 10.</b>	Répartition des cas selon le taux des plaquettes	<b>61</b>
<b>Figure 11.</b>	Dose méningée de l'ampicilline (dose prescrite VS dose de référence)	<b>72</b>
<b>Figure 12.</b>	Dose non méningée de l'ampicilline (dose prescrite VS dose de référence)	<b>72</b>
<b>Figure 13.</b>	Durée du traitement des méningites par de l'ampicilline (durée étudiée VS durée de référence)	<b>73</b>

<b>Figure 14.</b>	Durée du traitement des autres infections par de l'ampicilline (durée étudiée VS durée de référence)	<b>73</b>
<b>Figure 15.</b>	Intervalle entre les doses pour l'ampicilline (intervalle étudié VS intervalle de référence)	<b>74</b>
<b>Figure 16.</b>	Intervalle entre les doses pour l'ampicilline (intervalle étudié VS intervalle de référence)	<b>75</b>
<b>Figure 17.</b>	Intervalle entre les doses pour l'ampicilline (intervalle étudié VS intervalle de référence).	<b>75</b>
<b>Figure 18.</b>	Dose du céfotaxime (dose prescrite VS dose de référence)	<b>76</b>
<b>Figure 19.</b>	Intervalle entre les doses pour le céfotaxime (intervalle étudié VS intervalle de référence)	<b>76</b>
<b>Figure 20.</b>	Intervalle entre les doses pour le céfotaxime (intervalle étudié VS intervalle de référence)	<b>77</b>
<b>Figure 21.</b>	Dose de la gentamycine (dose prescrite VS dose de référence)	<b>77</b>
<b>Figure 22.</b>	Dose de la gentamycine (dose prescrite VS dose de référence)	<b>78</b>
<b>Figure 23.</b>	Intervalle entre les doses pour la gentamycine (intervalle étudié VS intervalle de référence)	<b>78</b>
<b>Figure 24.</b>	Dose de la gentamycine (dose prescrite VS dose de référence)	<b>79</b>
<b>Figure 25.</b>	Intervalle entre les doses pour la gentamycine (intervalle étudié VS intervalle de référence)	<b>79</b>
<b>Figure 26.</b>	Dose de la gentamycine (dose prescrite VS dose de référence)	<b>80</b>
<b>Figure 27.</b>	Intervalle entre les doses pour la gentamycine (intervalle étudié VS intervalle de référence)	<b>80</b>
<b>Figure 28.</b>	Dose de l'oxacilline (dose prescrite VS dose de référence)	<b>81</b>

<b>Figure 29.</b>	Intervalle entre les doses pour l'oxacilline (intervalle étudié VS intervalle de référence)	<b>81</b>
<b>Figure 30.</b>	Dose de l'oxacilline (dose prescrite VS dose de référence)	<b>82</b>
<b>Figure 31.</b>	Intervalle entre les doses pour l'oxacilline (dose prescrite VS dose de référence)	<b>82</b>
<b>Figure 32.</b>	Dose du métronidazole (dose prescrite VS dose de référence)	<b>83</b>
<b>Figure 33.</b>	Intervalle entre les doses pour le métronidazole (intervalle étudié VS intervalle de référence)	<b>83</b>
<b>Figure 34.</b>	Dose de l'amoxicilline (dose prescrite VS dose de référence)	<b>84</b>
<b>Figure 35.</b>	Intervalle entre les doses pour l'amoxicilline (intervalle étudié VS intervalle de référence)	<b>85</b>
<b>Figure 36.</b>	Intervalle entre les dose pour l'amoxicilline (dose prescrite VS dose de référence)	<b>85</b>
<b>Figure 37.</b>	Dose de l'imipénème (dose prescrite VS dose de référence)	<b>86</b>
<b>Figure 38.</b>	Intervalle entre les doses pour l'imipénème (intervalle étudié VS intervalle de référence)	<b>86</b>
<b>Figure 39.</b>	Dose de la josamycine (dose prescrite VS dose de référence)	<b>87</b>
<b>Figure 40.</b>	Intervalle entre les doses pour la josamycine (intervalle étudié VS intervalle de référence)	<b>87</b>

## Liste des tableaux

<b>N°</b>	<b>TITRE</b>	<b>PAGE</b>
<b>Tableau I.</b>	Classification des infections néonatales.	<b>14</b>
<b>Tableau II.</b>	Les différentes doses de gentamicine récemment publiées.	<b>34</b>
<b>Tableau III.</b>	Données pertinentes des aminosides récemment publiées	<b>34</b>
<b>Tableau IV.</b>	Dix règles pratiques pour la prévention de la néphrotoxicité induite par les aminosides.	<b>35</b>
<b>Tableau V.</b>	Répartition des patients selon la tranche l'âge	<b>55</b>
<b>Tableau VI.</b>	Répartition des patients selon l'âge gestationnel	<b>56</b>
<b>Tableau VII.</b>	Répartition des cas selon la provenance	<b>56</b>
<b>Tableau VIII.</b>	Répartition des cas selon les caractères sociodémographiques des parents	<b>57</b>
<b>Tableau IX.</b>	Répartition des cas selon les motifs d'hospitalisation	<b>57</b>
<b>Tableau X.</b>	Répartition des cas selon le diagnostic retenu	<b>58</b>
<b>Tableau XI.</b>	Répartition des cas selon la durée d'hospitalisation	<b>59</b>
<b>Tableau XII.</b>	Répartition selon le poids du nouveau né.	<b>60</b>
<b>Tableau XIII.</b>	Répartition selon l'évolution des cas.	<b>62</b>
<b>Tableau XIV.</b>	Répartition des prescriptions selon le type d'antibiotique	<b>62</b>
<b>Tableau XV.</b>	Répartition selon la voie d'administration des antibiotiques.	<b>63</b>
<b>Tableau XVI.</b>	Répartition des antibiotiques selon leurs associations	<b>63</b>
<b>Tableau XVII.</b>	Antibiotiques prescrits en monothérapie.	<b>64</b>
<b>Tableau XVIII.</b>	Antibiotiques prescrits en bithérapie	<b>64</b>
<b>Tableau XIX.</b>	Antibiotiques prescrits en trithérapie.	<b>65</b>
<b>Tableau XX.</b>	Antibiotiques prescrits en quadrithérapie.	<b>65</b>

<b>Tableau XXI.</b>	Antibiotiques prescrits en pentathérapie.	<b>67</b>
<b>Tableau XXII.</b>	Répartition des antibiotiques selon la dose et la durée du traitement.	<b>68</b>
<b>Tableau XXIII.</b>	ATBs prescrits, doses moyennes, intervalles moyens et durées moyennes pour les infections précoces maternofoetales.	<b>69</b>
<b>Tableau XXIV.</b>	ATBs prescrits, doses moyennes, intervalles moyens et durées moyennes pour les infections tardives primitives.	<b>70</b>
<b>Tableau XXV.</b>	ATBs prescrits, doses moyennes, intervalles moyens et durées moyennes pour les infections nosocomiales.	<b>70</b>
<b>Tableau XXVI.</b>	ATBs prescrits, doses moyennes, intervalles moyens et durées moyennes.	<b>71</b>
<b>Tableau XXVII.</b>	Antibiotiques prescrits, dose journalière moyenne et dose Totale moyenne.	<b>88</b>
<b>Tableau XXVIII.</b>	Antibiotiques prescrits et leurs DDJ par 181 jours d'étude.	<b>88</b>
<b>Tableau XXIX.</b>	ATBs prescrits, coût journalier moyen et coût total.	<b>89</b>
<b>Tableau XXX.</b>	Modalités d'administration des antibiotiques.	<b>93</b>

# **INTRODUCTION**

## I. Introduction

D'après l'OMS, la mortalité néonatale s'élèverait à 4 Millions de cas par an. 98% de ces décès surviennent dans les pays en voie de développement. Parmi les causes prédominantes, on retrouve l'infection. Dans la prise en charge de l'infection d'origine bactérienne, de nombreux facteurs influencent le choix d'un antibiotique (ATB). Il est alors nécessaire de mettre en œuvre un traitement adapté dès le début, grâce à une meilleure connaissance de la pharmacocinétique et de la pratique de l'administration des ATBs aux nouveau-nés.

L'antibiothérapie probabiliste, situation fréquente en pratique quotidienne, est la prescription d'une antibiothérapie en l'absence, ou en l'attente d'une documentation bactériologique. Elle est légitime dans des situations d'urgence ou de semi-urgence. Elle suppose des connaissances sur le ou les germes, et leur sensibilité, en fonction de la pathologie de sa gravité, du terrain, et de l'épidémiologie bactérienne. Cependant, il y a des contraintes d'une qui sont :

1. Assurer une antibiothérapie appropriée sans délai ;
2. Gérer les décisions de cette antibiothérapie : risques d'inflation (indications, choix) et écueils de l'échec ou du retard ;
3. Optimiser : choix, modalités (posologies, voies et rythme d'administration), durée de traitement.

Les infections néonatales diffèrent des infections observées chez l'adulte ou l'enfant plus grand sur plusieurs points. Cependant, l'antibiothérapie néonatale est plus souvent probabiliste que chez l'adulte. De ce fait, le prescripteur devra bien connaître l'épidémiologie des germes en cause et leur sensibilité aux antibiotiques, leur mode de diffusion tissulaire afin d'être d'emblée efficace. Le prescripteur devra suivre un arbre décisionnel et évaluer l'efficacité de son traitement après 48 à 72 heures, quitte à le modifier en cas d'échec, en s'aidant alors de prélèvements bactériologiques adaptés. L'antibiothérapie est encore probabiliste dans les infections sévères où le traitement de première intention devra être d'emblée efficace donc couvrir un spectre large de germes en attendant les résultats bactériologiques qui permettront de choisir le ou les antibiotiques tout à la fois les plus efficaces, les mieux tolérés et les moins coûteux.

L'antibiothérapie probabiliste et en situation d'urgence devrait être calculé et réfléchi.

La pharmacologie des ATB étudie les interactions entre les ATB et les tissus de l'enfant. On distingue :



- la pharmacodynamie qui a pour objet l'étude de l'action exercée par les ATB sur l'organisme. Elle décrit ce que l'ATB fait à l'organisme
- la pharmacocinétique qui étudie le sort des ATB dans l'organisme au cours du temps (absorption, distribution, métabolisme et excrétion). Elle rapporte ce que l'organisme fait à l'ATB.

La connaissance à la fois de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique est essentielle afin de comprendre les effets des ATB. C'est l'interaction entre les propriétés pharmacocinétiques d'une part et pharmacodynamiques d'autre part, qui détermine, le niveau d'activité de l'ATB. En effet, le nouveau-né est un organisme en maturation, et par conséquence, il faut tenir compte de toutes les transformations physiologiques qui vont porter sur toutes les étapes du devenir des médicaments en particulier les ATB.

## **II. Problématique**

En milieu hospitalier, les inconvénients de l'antibiothérapie sont majorés car le taux de prescription est plus important, les pathologies plus graves, et la fréquence des germes multi-résistants plus élevée en particulier dans les unités de soins intensifs et réanimations et surtout en néonatalogie.

L'évaluation de la prescription des antibiotiques s'impose donc comme une nécessité dans ce milieu. C'est pourquoi nous avons décidé d'étudier l'expérience du service de néonatalogie de l'établissement mère-enfant (EHS) en nous fixant comme objectifs :

## **III. Objectifs de l'étude**

### **Objectif général**

Analyser la prescription des antibiotiques dans le service de néonatalogie de l'établissement mère-enfant de Tlemcen.

### **Objectifs spécifiques**

1. Identifier les spécificités de la population néonatale.
2. Identifier les infections bactériennes rencontrées.
3. Identifier les antibiotiques prescrits et leurs posologies.
4. Analyser l'adéquation de la prescription en fonction des règles de prescription en période néonatale.

**SYNTHESE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

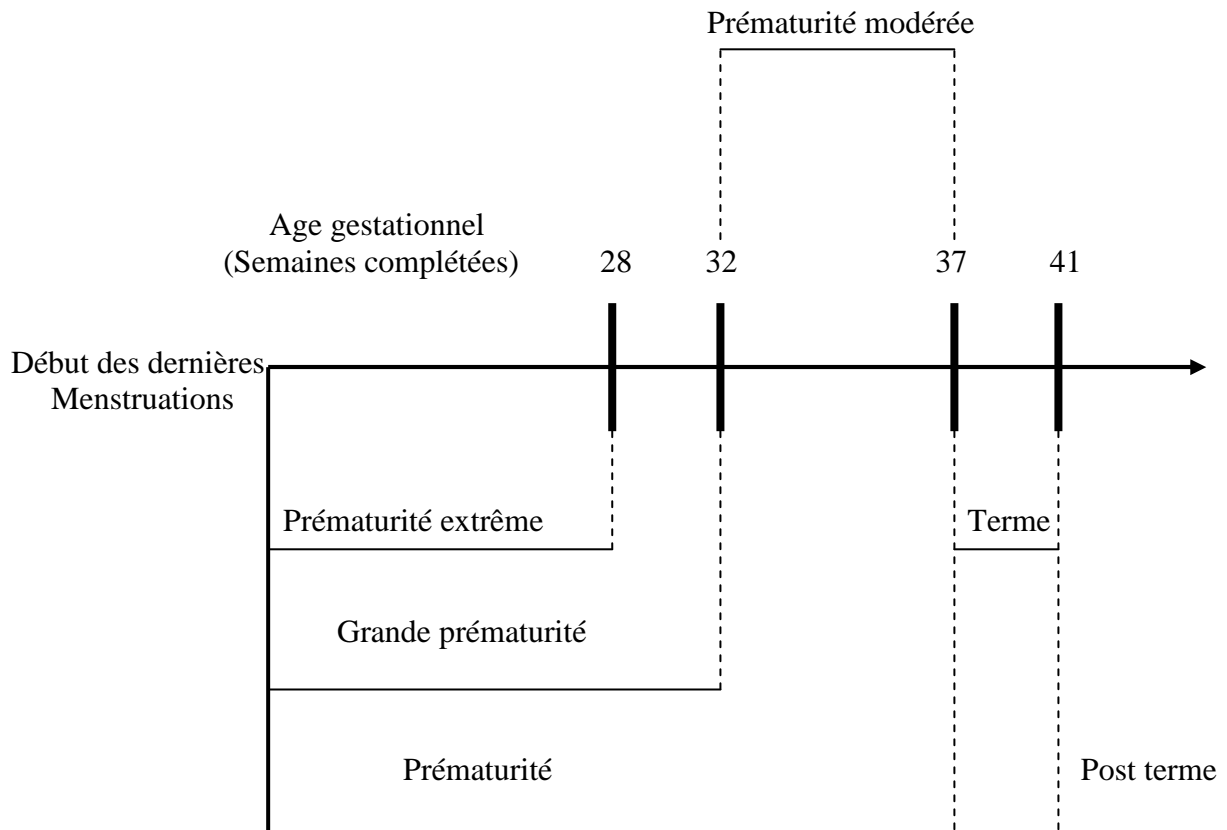
# **Chapitre I**

## **Comprendre les Spécificités de la Population Néonatale**

Il est important de considérer les particularités de la population néonatale et surtout le fait qu'il s'agit d'une population d'étude particulièrement hétérogène en termes de maturation organique. La physiologie néonatale, hautement variable selon le sous-groupe de nouveau-nés concernés (à terme, prématurés,...), présente des particularités uniques à cette population. Par ailleurs, l'histoire naturelle et l'évolution, surtout en termes de séquelles, des nombreuses pathologies présentent aussi des particularités bien spécifiques au nouveau-né.

## **I. Classification de la population néonatale**

Les nouveau-nés sont le sous-groupe de la population pédiatrique défini de la naissance jusqu'à 28 jours inclus [EMA : European Medicines Agency , 2009a]. Ce groupe est constitué des nouveau-nés à terme et des nouveau-nés prématurés pour lesquels la période néonatale est définie de la naissance à un âge post-menstruel (âge gestationnel + âge chronologique) de 40 semaines d'aménorrhée et 28 jours de vie [EMA, 2009a ; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, 2004]. La population néonatale n'est pas un groupe homogène en termes de maturation organique, de développement et de risque de mortalité et de morbidité. Bien que la définition de la prématurité (= toute naissance survenue avant la fin de la 37<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée) ait été adoptée par les instances pédiatriques dans la plupart des pays industrialisés, les critères utilisés pour qualifier les différentes catégories de prématurité font encore l'objet de discussions. Plusieurs classifications ont été proposées pour les nouveau-nés dont les deux principales se basent sur l'âge gestationnel (AG) et le poids de naissance (PN). Ainsi, les nouveau-nés se répartissent en 5 catégories selon la durée de gestation en SA révolues : prématurité extrême (« *extremely preterm neonate* », naissance avant 28 SA), grande prématurité (« *very preterm neonate* », naissance avant 32 SA), prématurité modérée (« *moderately preterm neonate* », naissance entre 32 et 37 SA), terme (« *term* », naissance après 37 SA) et post-terme (« *post-term* », naissance après 41 SA) (Figure 1). L'AG étant une mesure imprécise, peu fiable et difficile à obtenir même dans les pays développés, d'autres répartissent les nouveau-nés selon leur PN dans 3 catégories : petit poids de naissance (« *low birth weight* », LBW ; PN<2500g), très petit poids de naissance (« *very low birth weight* », VLBW ; PN<1500g) et petit poids de naissance extrême (« *extremely low birth weight* », ELBW ; PN<1000g) [1]. Cette classification ne définit pas explicitement la classe des nouveau-nés avec un poids normal.

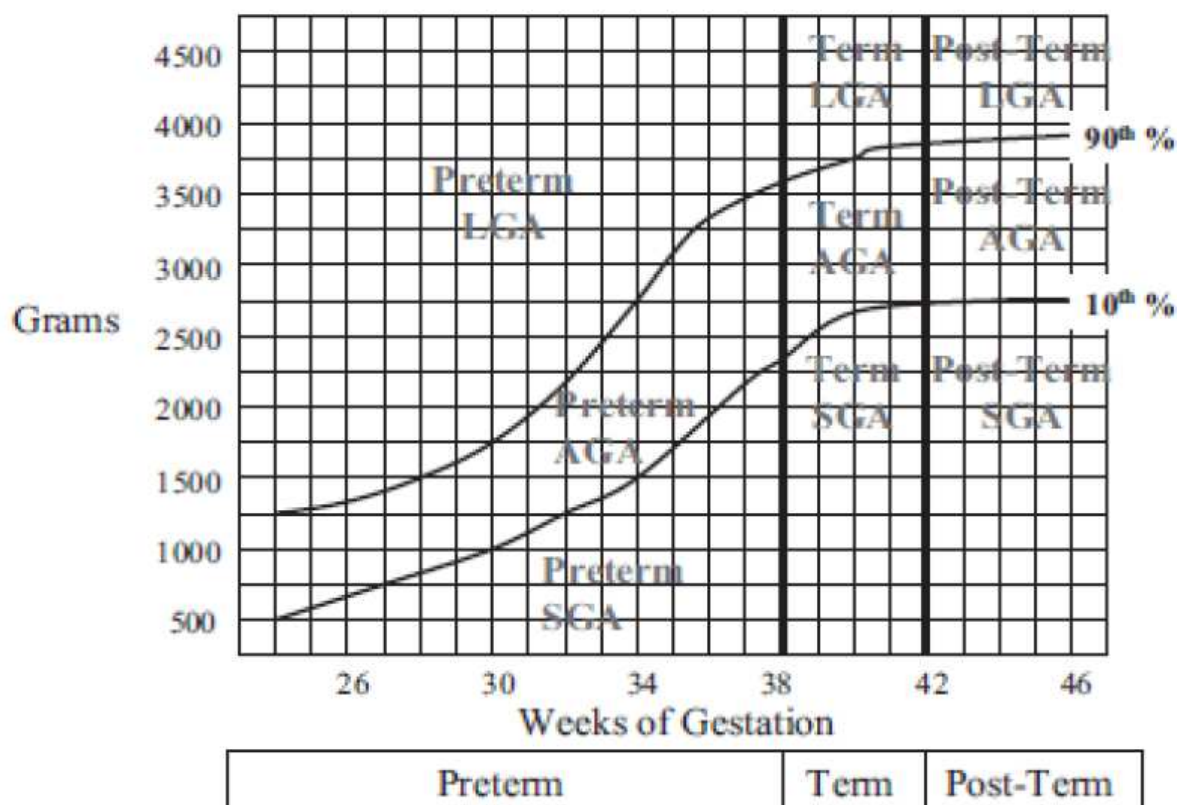


**Figure 1.** Catégories des nouveau-nés selon l'âge gestationnel à la naissance.

Ces deux classifications sont les plus fréquentes mais aucune n'est acceptée unanimement et toutes les deux présentent des limitations [2].

Afin d'éviter toute classification erronée de certains nouveau-nés, une stratification basée sur l'AG et le PN a été proposée [3].

Cette classification repose sur la concordance entre le PN et l'AG en terme de percentiles et définie neuf classes distinctes. Chaque nouveau-né est initialement classé en 3 catégories : prématuré, à terme et post-terme qui sont ensuite subdivisées chacune en 3 sous-catégories : PN adéquat selon l'AG (« *appropriate for gestational age* », AGA ; PN entre le 10<sup>ème</sup> et le 90<sup>ème</sup> percentile pour l'AG), PN faible pour l'AG (« *small for gestational age* », SGA ; PN inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile pour l'AG) et PN grand selon l'AG (« *large for gestational age* », LGA ; PN supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile pour l'AG) (Figure 2).



**Figure 2.** Classification des nouveau-nés en fonction de l'AG et du PN :  
The « Original Nine » [3].

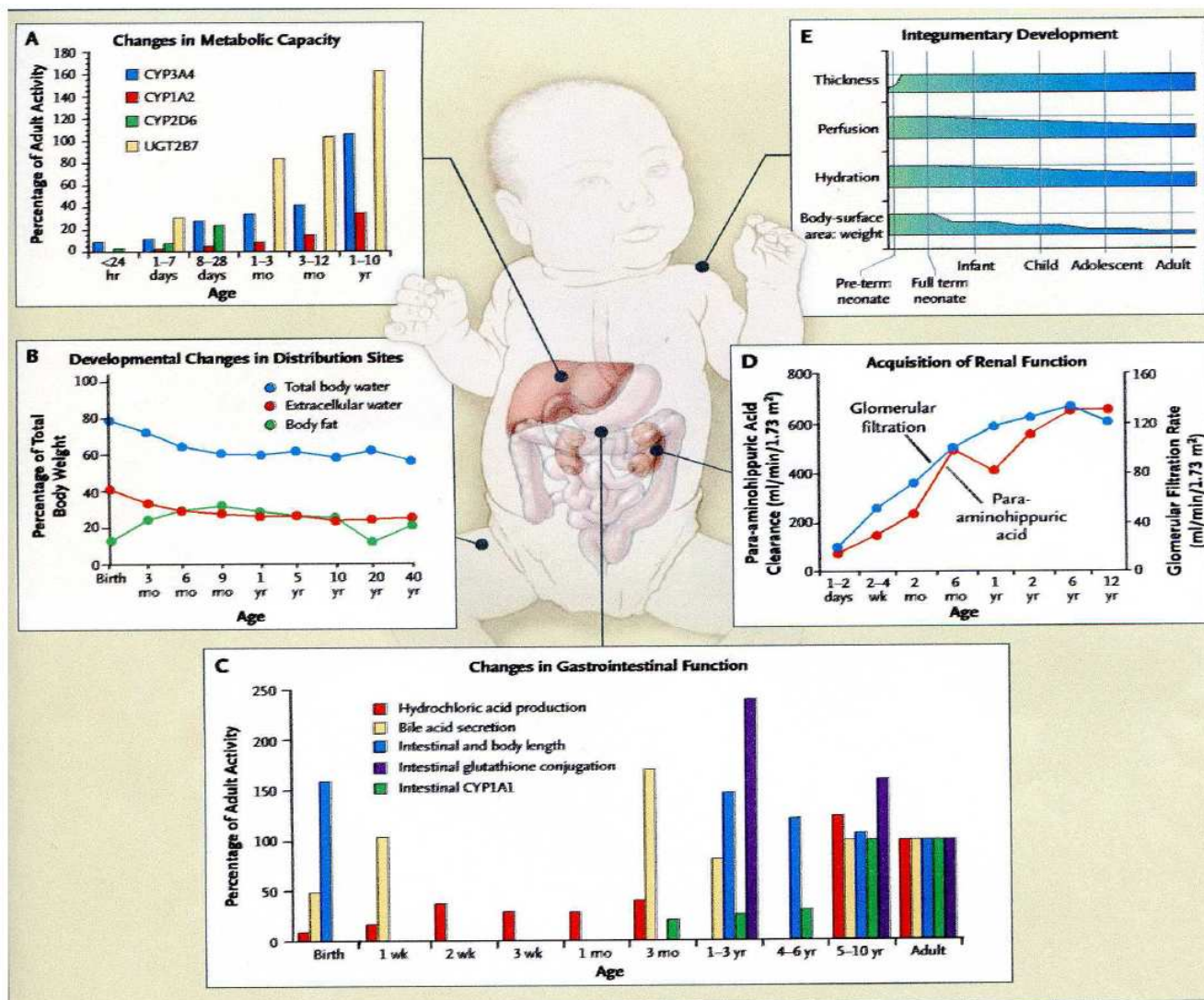
La catégorisation des nouveau-nés facilite la prise en charge et le suivi des patients. Cela permet d'évaluer l'influence des différents stades de la maturation physiologique sur les effets du médicament. Car, bien que la plupart des fonctions organiques soient globalement immatures pendant la période néonatale, cette immaturité est encore plus importante en cas de prématurité mais aussi d'hypotrophie, de retard de croissance intra-utérin ou d'état pathologique.

Tous ces facteurs sont susceptibles de modifier les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un médicament et de ce fait influencer son efficacité et sa toxicité potentielles. De plus, les mécanismes d'adaptation à la vie extra-utérine et les changements de maturation organique sont des processus extrêmement rapides et sont à l'origine de la grande variabilité intra- et interindividuelle observée sur les effets médicamenteux.

Par ailleurs, l'évolution clinique et le pronostic vital et fonctionnel sont très différents selon les classes d'AG et de PN [4-8].

## II. Spécificités physiologiques de la population néonatale

Les modifications physiologiques associées à la croissance et la maturation de l'organisme sont profondes, expliquant les importantes différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le nouveau-né et l'enfant plus âgé ou l'adulte [9, 10] (Figure 3).



**Figure 3.** Développement de facteurs physiologiques qui influencent la pharmacocinétique des médicaments chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent [9].

En général, chez le nouveau-né, l'*absorption* des médicaments est diminuée par voie orale et par voie intramusculaire, peu modifiée par voie rectale, et augmentée par voie cutanée. L'absorption orale dépend des paramètres physiologiques gastro-intestinaux. A la naissance, le pH gastrique est neutre puis acide pendant quelques jours, ces modifications rapides ne se produisent pas chez le prématuré.

Le pH reste neutre pendant les premiers dix jours de vie puis décroît progressivement pour atteindre des valeurs adultes vers l'âge de deux ans [11, 12].

La vitesse de vidange gastrique et le temps de transit intestinal sont prolongés jusqu'à environ l'âge de 6 mois, aussi bien chez le nouveau-né à terme que le prématuré. Les autres facteurs ayant un impact sur l'absorption néonatale des médicaments incluent l'immaturation du mucus intestinal, des fonctions biliaires, du métabolisme et du transport intestinal.

Les modifications du pH influent sur la stabilité et le degré d'ionisation et ainsi sur l'absorption : la biodisponibilité des médicaments acides tels que la pénicilline et l'érythromycine est habituellement plus importante chez le nouveau-né que chez l'enfant plus grand. L'absorption des médicaments acides est à l'inverse réduite [12].

Chez les enfants de moins de 6 mois, la vidange gastrique plus lente résulte en un délai plus important pour atteindre la concentration maximum ( $T_{max}$ ) [13]. Il en résulte pour la plupart des médicaments une biodisponibilité réduite chez le nouveau-né. La plupart de ces variables physiologiques atteignent les valeurs adultes entre 5 et 10 ans.

L'absorption percutanée est liée au degré d'hydratation de la peau, à la surface d'absorption cutanée, et inversement liée à l'épaisseur de la couche cornée. Elle est augmentée chez le nouveau-né et peut être 100 fois plus importante chez le nouveau-né prématuré d'âge gestationnel inférieur à 30 semaines que chez le nouveau-né à terme [14]. Ceci est lié, au moins partiellement, à un stratum corneum plus fin, à une perfusion et une hydratation de l'épiderme plus importante. Certains effets toxiques des médicaments, témoignent d'une absorption en excès, conséquence de cette immaturité cutanée [15, 16].

L'absorption par voie rectale est augmentée pour les composés fortement métabolisés. L'absorption par voie intramusculaire dépend de facteurs tels que le flux sanguin musculaire squelettique et les contractions musculaires qui, plus faibles chez le nouveau-né, ralentissent la vitesse d'absorption.

La **distribution** des médicaments dépend principalement des capacités de liaisons protéiques sanguines et tissulaires, du gradient de pH circulant et tissulaire, des transporteurs transmembranaires (P-gP) et de la vascularisation des différents organes [17]. Chez le nouveau-né et le nourrisson, la distribution est modifiée par des différences dans la composition corporelle.

L'eau corporelle totale (40% chez le nouveau-né et 20% chez l'adulte) et le compartiment extracellulaire (70 à 75% chez le nouveau-né et 50 à 55% chez l'adulte), sont plus importants alors que le tissu graisseux (15% chez le nourrisson et 20% chez l'adulte) est moins



important. Ceci affecte principalement les médicaments distribués dans l'eau totale et de façon moindre les médicaments liposolubles, d'autant plus que le rapport eau/lipides du tissu graisseux est plus élevé chez le nouveau-né que chez l'adulte. De plus, l'équilibre entre formes liées plasmatiques et formes liées tissulaires est fréquemment modifié car la quantité et l'affinité des protéines plasmatiques sont plus faibles chez le nouveau-né affectant principalement les médicaments fortement liés [18].

Le *métabolisme* permet la biotransformation de molécules endogènes ou exogènes en composés plus hydrophiles, ce qui facilite leur élimination rénale. Ce métabolisme classiquement divisé en réactions de phases I (oxydation, réduction, hydrolyse) et II (glucuroconjugaison, conjugaison au glutathion, acétylation, méthylation), a lieu principalement au niveau du foie mais aussi de l'intestin, des poumons.

Chez le nouveau-né, le métabolisme est classiquement « immature ». Ainsi, les activités dépendantes du système des cytochromes P450 (phase I) et des enzymes de conjugaison (phase II) sont nettement réduites et augmentent de manière indépendante les unes des autres. Des données sont maintenant disponibles sur l'ontogénèse des différentes activités cytochromes P450 et des enzymes de conjugaison. Trois profils d'ontogénèse ont été récemment décrits [19-21]:

- Enzymes qui sont exprimés durant la vie fœtale puis disparaissent progressivement au cours des deux premières années de vie : CYP3A7 et flavine monooxygénase (FMO1),
- Enzymes exprimés de manière relativement constante chez le fœtus puis cette expression augmente après la naissance CYP2D6, 2E1.
- Enzymes dont l'expression débute en fin de grossesse puis augmente principalement dans les deux premières années de vie (CYP2C9, 2C19, 1A2,...) [21-25].

Des profils de métabolisme différents sont aussi possibles entre nouveau-né et grand enfant ou adulte. Ainsi, la famille CYP3A, qui représente à elle seule la majorité des cytochromes hépatiques et permet le métabolisme de plus de la moitié des médicaments, comprend trois membres CYP3A4, 3A5 et 3A7 (et CYP3A34). La forme enzymatique « fœtale » CYP3A7 reste présente après la naissance jusqu'à environ 6 mois de vie alors que la forme 3A4 apparaît après la naissance [22].

Ce passage de la forme 3A7 à la forme 3A4 peut être illustré par de nombreux exemples [13, 26]. Par ailleurs, les mécanismes de glucuroconjugaison du foie sont particulièrement immatures à la naissance et atteignent des niveaux adultes qu'après quelques années de vie [27]. D'autre part, l'ontogénèse normale des voies métaboliques peut être modifiée par

l'utilisation maternelle pré- ou périnatale et/ou néonatale de certains médicaments mais elle peut également présenter des profils différents selon certains polymorphismes génétiques. Enfin, certaines voies du métabolisme hépatiques des médicaments sont totalement absentes ou au contraire sont spécifiques au nouveau-né en comparaison avec les organismes plus matures [22].

Le rein est le principal organe responsable de l'*excrétion* des médicaments et de leurs métabolites. Le développement et la maturation rénale débutent précocement au cours de la vie fœtale et se terminent à 34 semaines d'aménorrhée. Les modifications du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire, la maturation des tubules rénaux et des capacités de sécrétion et réabsorption, sont importantes au cours des premières semaines de vie puis plus progressives [28, 29]. L'élimination rénale des médicaments atteint ainsi des valeurs adultes entre 6 et 12 mois d'âge post-natal [30, 31]. Toutefois, des différences très importantes sont observées entre les nouveau-nés à terme et ceux prématurés [32]. Ces derniers présentent un débit significativement moins élevé à la naissance et une augmentation moins rapide de celui-ci en rapport avec la néphrogenèse qui est encore incomplète pour les nouveau-nés ayant un âge gestationnel de 26 à 34 SA. L'utilisation de la créatininémie pour quantifier la filtration glomérulaire est difficile en période néonatale car de nombreux facteurs impactent sa détermination : inférences avec la créatinine maternelle dans les premiers jours de vie, méthode de dosage (Jaffé ou enzymatique, co-médications...). Le recours à d'autres marqueurs est cependant difficile.

### III. Spécificités des infections bactériennes néonatales

Les pathologies néonatales présentent de nombreuses particularités tant dans leur présentation clinique que dans leur évolution. Ainsi, même lorsqu'ils existent des équivalents pathologiques dans d'autres classes d'âge, il faut toujours transposer avec beaucoup de prudence les résultats sur les effets d'un médicament obtenus dans une autre classe d'âge pédiatrique ou chez l'adulte, au nouveau-né. Par ailleurs, il existe des pathologies qui sont propres aux nouveau-nés comme la maladie des membranes hyalines chez les prématurés ou la persistance du canal artériel.

L'efficacité d'un médicament dans le contexte d'une pathologie spécifiquement néonatale ne peut être évaluée que dans cette classe d'âge. Il faut également souligner que les nouveau-nés hospitalisés dans des unités comme la réanimation néonatale présentent souvent de multiples états pathologiques concomitants. Cela nécessite l'association thérapeutique de plusieurs

interventions médicales avec un risque important d'interactions médicamenteuses ce qui complique considérablement la quantification de l'effet d'un médicament en particulier.

De plus, la maturation de certains organes, et principalement le développement du système nerveux central, est progressive durant les premières années de vie. De ce fait, les nouveau-nés et surtout ceux nés prématurément, sont des organismes particulièrement vulnérables. Chaque état pathologique, mais aussi toute intervention médicale, peut perturber la maturation organique en cours et provoquer des séquelles parfois irréversibles, à court- ou long terme ou même le décès. Il existe des interactions complexes entre les pathologies néonatales et les effets pharmacologiques des médicaments pouvant rendre compte de complications (effets indésirables médicamenteux) spécifiques à cette population, en particulier chez le nouveau-né prématuré comme la survenue d'une entérocolite ulcéronécrosante, d'une rétinopathie, d'hémorragies intra-ventriculaires.

### III.1. Définition des infections néonatales

Malgré les progrès significatifs dans les soins intensifs néonataux qui ont amélioré considérablement la survie des grands prématurés et ceux avec un faible poids de naissance. Les infections constituent toujours une cause significative de mortalité et de morbidité dans les pays développés et ceux en voie de développement [33-35].

L'infection néonatale est définie comme un syndrome clinique de la bactériémie avec des signes systémiques et symptômes de l'infection dans les 4 premières semaines de vie. Lorsque les bactéries pathogènes accèdent à la circulation sanguine, ils peuvent causer une infection foudroyante sans beaucoup de localisation (septicémie) ou peuvent être principalement localisée dans les poumons (pneumonie) ou les méninges (méningite).

Les infections sont classées en deux types : les infections néonatales précoces et tardives. Les infections néonatales précoces surviennent dans les premières 72 heures (48 heures à 1 semaine suivant les publications) de vie et sont considérées d'origine maternofoetale. Les bactéries impliquées sont habituellement le *Streptocoque hémolytique du groupe B* et des bacilles Gram négatif comme l'*Escherichia coli K1* et la *Listeria monocytogenes*.

Les infections néonatales tardives surviennent après les premières 72 heures (48 heures à 1 semaine) de vie jusqu'à la fin de la période néonatale (28 jours de vie) et sont considérées comme des infections acquises, d'origine nosocomiale ou communautaire et moins souvent d'origine maternofoetale. Le spectre de ces infections inclut les infections à bactéries Gram

positif comme le *Staphylocoque coagulase négative* et Gram négatif comme les *Klebsielle* et le *Pseudomonas aeruginosa* [36, 37] (tableau I).

**Tableau I.** Classification des infections néonatales.

Caractéristiques	Précoces maternofoetale	Tardives	
		Primitives	Nosocomiales
Incidence (‰ naissances)	4 à 8	≤ 2	j2 post-hospitalisation
Âge	j0 - j4	j5 - j28 (j60)	j3 - j28
Anamnèse Grossesse et accouchement	+	±	-
Clinique	Infection systémique (bactério (-), 90 %) Infection pulmonaire Méningite < 5 % Formes fulminantes < 2 %	Méningites + Systémiques Focales	Septicémies Focales

### III.2. Epidémiologie des infections bactériennes néonatales

Globalement, l'incidence des infections néonatales, surtout celle des infections tardives, est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel et au poids de naissance. Dix pour cent des nouveau-nés hospitalisés dans une unité de soins intensifs néonataux sont atteints d'une infection néonatale tardive alors que parmi les nouveau-nés avec un faible poids de naissance ce pourcentage s'élève à 25% [5, 38, 39].

Ces nouveau-nés sont également plus susceptibles de présenter des épisodes infectieux multiples. Le risque d'infection augmente aussi avec l'existence d'une anoxie périnatale et chez les nouveau-nés du sexe masculin.

Concernant les *infections bactériennes*, des facteurs de risque maternels ont été identifiés comme l'existence d'une infection ou des signes infectieux au moment de l'accouchement, des infections urinaires à répétition, une menace d'accouchement prématuré, une rupture ou une fissuration prématurée de la poche des eaux, une chorioamniotite et un portage génital ou urinaire de germes potentiellement pathogènes.

Les complications de la prématurité associées à un plus grand risque d'infection néonatale tardive sont les suivantes : persistance du canal artériel, ventilation artificielle prolongée,

accès intra-vasculaire prolongé, dysplasie bronchopulmonaire et entérocolite ulcéronécrosante. Par ailleurs, le risque infectieux augmente avec l'augmentation de la durée du séjour hospitalier. Le taux global de mortalité est élevé surtout chez les nouveau-nés avec un très petit poids de naissance : environ 25% pour une infection précoce et 18% pour une infection tardive [5, 40].

Dans les pays en voie de développement, les infections sont à l'origine de 30% à 40% des décès néonataux. Actuellement, parmi les nouveau-nés soumis à un traitement par antibiotique, la mortalité est estimée entre 5% et 60%. Les taux les plus élevés sont observés dans les pays en voie de développement [41].

Le développement, en particulier neurologique, du nouveau-né peut ainsi être perturbé par les pathologies survenant pendant cette période, notamment les infections. La présence d'une entérocolite ou d'une méningite associée à l'infection augmente le risque de séquelles neurologiques surtout chez les nouveau-nés avec un très petit poids de naissance. Le risque de séquelles, retard de développement et retard intellectuel et des acquisitions, est dans ce contexte important [42].

### **III.3. Particularités des infections bactériennes néonatales**

Les infections néonatales diffèrent des infections observées chez l'adulte ou l'enfant plus grand sur plusieurs points. Les facteurs liés à l'hôte et le nombre important de pathogènes potentiels posent de véritables challenges diagnostiques et thérapeutiques chez le nouveau-né. Les nouveau-nés présentent un déficit de l'immunité humorale et cellulaire avec une production plus faible d'immunoglobulines que les enfants plus âgés et les adultes. Les fonctions du complément et des lymphocytes T sont également moins efficaces, rendant les mécanismes de défense contre les bactéries insuffisants [43, 44].

Cette immaturité des réponses immunitaires ainsi que celle des barrières physiques comme la peau et les muqueuses, sont à l'origine de la grande fragilité des nouveau-nés vis-à-vis des infections bactériennes [45]. Les nouveau-nés de petit poids de naissance (prématuré et PN faible pour l'âge gestationnel) ont une immunité encore plus immature fonctionnellement et sont ainsi particulièrement exposés au risque d'infection [46].

La présentation clinique des infections néonatales est non spécifique et le processus infectieux a souvent une progression fulminante. Ceci résulte, au moins en partie, de l'immaturité immunologique néonatale [47]. Très certainement liées à d'autres facteurs intrinsèques (anatomie, vascularisation des tissus, perméabilité des membranes...), les infections

néonatales impliquent rapidement plusieurs organes et sont souvent associées à une atteinte méningée. Par conséquent, les taux de mortalité globale et de séquelles neurodéveloppementales liés à l'infection sont plus élevés que ceux observés chez les enfants plus âgés ou chez les adultes [42, 43]. De plus, les particularités immunologiques des nouveau-nés sont aussi à l'origine des difficultés à interpréter les résultats des analyses biologiques comme le dosage de certains biomarqueurs de l'infection et de l'inflammation. Egalement, la mise en culture des échantillons biologiques reste le « gold standard » du diagnostic des infections mais sa sensibilité peut être diminuée chez le nouveau-né [48]. La première raison à cela est l'utilisation précoce des antibiotiques en période prénatale ou périnatale qui peut rendre négatifs les résultats d'une culture bactérienne. Accessoirement, l'incapacité à obtenir un échantillon adéquat pour la mise en culture, particulièrement chez les nouveau-nés malades avec un très petit poids de naissance, compromet davantage le diagnostic d'une infection. Au moins 0.5 ml de sang sont requis pour la mise en culture mais un volume plus important, de l'ordre de 1 à 2 ml, peut être nécessaire pour mettre en évidence une bactériémie avec un nombre faible de colonies (< 4 CFU/ml) [49, 50].

Ainsi, seulement 50% des nouveau-nés ayant un diagnostic clinique d'infection ont effectivement des hémocultures positives. Par conséquent, l'identification de l'agent causal et la détermination de sa sensibilité aux différents antibiotiques ne sont pas toujours possibles. Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique sont alors essentiellement guidés par la présentation et l'examen clinique du nouveau-né. Toutefois, les signes cliniques d'infection sont généralement non spécifiques, ce qui retarde le diagnostic et la mise en route du traitement.

Enfin, des germes différents de ceux habituellement retrouvés chez l'adulte ou l'enfant plus âgé peuvent être en cause. En effet, bien que le même spectre de germes que celui retrouvé chez les adultes ou les enfants plus âgés puisse être en cause, des pathogènes supplémentaires sont également à l'origine de ces infections surtout des germes opportunistes d'origine nosocomiale. Leur fréquence d'apparition est plus élevée chez le nouveau-né, surtout chez le grand prématuré, à cause de la durée prolongée d'hospitalisation et l'accroissement de procédures invasives (pose de cathéters intra-vasculaires, sondes d'intubation...).

### **III.4. Les bilans biologiques pratiqués chez un nouveau-né suspect d'infection bactérienne**

#### ***III.4.1. Hémogramme : leucocytes, neutrophiles, rapport neutrophiles immatures / neutrophiles totaux***

Si les trois lignées médullaires peuvent être touchées lors de l'infection néonatale, les anomalies les plus intéressantes pour le diagnostic de l'infection concernent la lignée granuleuse. Cependant en plus des variations liées à l'âge gestationnel, il existe d'importantes modifications physiologiques de cette lignée au cours des premiers jours de vie.

Une leucopénie ou leucocytose ( $< 5\ 000/\text{mm}^3$  ou  $\geq 25\ 000/\text{mm}^3$  à la naissance ou  $\geq$  à  $30\ 000$  à 12-24 heures de vie ou  $\geq 21\ 000/\text{mm}^3$  à 48 heures ou plus) présentent une sensibilité médiocre pour le diagnostic de l'infection, variant de 18 à 44 % selon les études.

Le nombre de neutrophiles dépend du moment du prélèvement sanguin par rapport au stade évolutif de l'infection et manque de sensibilité ; d'où la nécessité de répéter les déterminations

Une neutrophilie est presque aussi fréquente en cas d'infection (58 %) qu'en son absence (42 %) et elle est encore moins prédictive lorsqu'elle est associée à une maladie hémolytique.

Si la neutropénie semble beaucoup plus intéressante que la neutrophilie pour le diagnostic de l'infection, elle n'est pas spécifique à cette dernière et peut s'observer en cas de toxémie gravidique maternelle, de souffrance fœtale aiguë sévère, d'hypotrophie, et d'hémorragie intraventriculaire.

#### ***III.4.2. Marqueurs de l'inflammation***

##### Protéine C-réactive

La protéine C-réactive (CRP) est le marqueur biologique le plus largement utilisé pour le diagnostic de l'infection bactérienne. C'est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation qui ne passe pas la barrière placentaire.

La synthèse hépatique de la CRP est déclenchée par l'IL6 après activation des macrophages. Son taux sérique s'élève entre 6 et 12 heures après le début de l'infection, d'où sa sensibilité insuffisante pour affirmer ou exclure l'infection lors d'une évaluation initiale dans les 12 premières heures de vie.

Plusieurs auteurs mettent en évidence la faible sensibilité d'un seul dosage initial de CRP par rapport à un deuxième dosage décalé de 12 à 24 heures [279-283] et montrent que des dosages séquentiels optimisent la performance diagnostique du test.

Cependant des résultats anormaux de CRP sont associés à une augmentation du risque d'infection de 3 à 6 fois. Dans une étude où 80 % des cas pour lesquels les taux de CRP ont été anormaux en l'absence d'infection (> 10 mg/l seuil établi à l'aide de la courbe ROC), les valeurs n'excédaient pas 50 mg/l, ce qui suggère que des taux élevés de façon marquée auraient une meilleure VPP (probabilité d'avoir la maladie quand le test est positif). De l'avis de l'auteur, des nouveau-nés avec une élévation modérée de la CRP (autour de 20 mg/l) ne nécessiteraient pas d'emblée une antibiothérapie ; ceux avec une élévation franche devraient probablement être traités jusqu'à exclusion de l'infection sur d'autres arguments.

Essentiellement contributive au diagnostic de l'infection après les 12 premières heures de vie du fait de sa cinétique d'apparition tardive, la CRP grâce à un dosage répété dans les premières 72 heures, permet de différencier les faux négatifs (nouveau-nés infectés avec culture négative) des vrais négatifs qui ne nécessitent pas une poursuite de l'antibiothérapie.

La surveillance de la CRP permet d'apprécier l'efficacité de l'antibiothérapie et d'en adapter individuellement la durée dans les infections probables.

### Interleukines

Parmi les cytokines de l'inflammation étudiées dans l'infection précoce du nouveau-né (IL1 $\beta$ , IL1 $\beta$  ra, ICAM1, G-CSF, TNF $\alpha$ , sTNF $\alpha$ r, IL8, IL6), l'IL6 suivi de l'IL8 restent de loin les plus explorées. Le premier intérêt de l'utilisation des cytokines comme marqueurs de l'infection précoce du nouveau-né est que, comme la CRP, elles ne passent pas la barrière placentaire.

Lehrnbecher, Messer et Berner [282, 284, 285] ont montré que les taux d'IL6 et d'IL8 dans le sang de cordon étaient très élevés par rapport aux taux sanguins et maternels correspondants. Ces données indiqueraient sans le prouver que la production de cytokines est d'origine fœtale. Le deuxième intérêt est leur cinétique d'apparition rapide, avec une élévation franche de leurs taux, et une avance de 24 heures par rapport à la CRP pour le diagnostic de l'infection.

L'inconvénient est que leur élévation précoce est de brève durée, ce qui diminue leur sensibilité dans les 12 à 24 heures suivant le début du phénomène inflammatoire

La sensibilité va donc varier en fonction du moment du prélèvement par rapport au stimulus infectieux.

Actuellement l'Il6 est l'interleukine la mieux validée.

Le dosage sérique de l'Il6 dans les 12 premières heures de vie apparaît intéressant pour le diagnostic précoce de l'infection chez le nouveau-né (notamment en salle de naissance sur



sang de cordon). Son élévation rapide et franche est plus performante pour différencier les nouveau-nés non infectés, des nouveau-nés qui développeront l'infection dans les 48 heures suivantes. La combinaison des dosages de l'Il6 et CRP après la 12<sup>e</sup> heure est nécessaire pour éviter les faux négatifs liés à la demi-vie courte de l'Il6.

### Procalcitonine

La procalcitonine (PCT), prohormone de la calcitonine, peut être synthétisée de façon certaine au niveau des cellules C de la thyroïde, de manière physiologique ou dans les cancers médullaires de la thyroïde. Dans les états septiques, on observe une libération de PCT sans formation de calcitonine. Dans ce contexte infectieux, les cellules productrices, dont la nature exacte est encore méconnue, sont probablement différentes. Une synthèse extrathyroïdienne est certaine puisque des taux élevés de PCT ont été retrouvés chez un patient septicémique ayant des antécédents de thyroïdectomie totale. La place exacte de ce polypeptide dans la cascade inflammatoire reste à définir.

Cependant dans l'étude de Dandonna [286] les auteurs ont observé une élévation retardée de la PCT, suivant celle du TNF $\alpha$  et de l'Il6 après injection d'endotoxine chez des sujets sains (détection 2 à 4 heures après l'injection, pic à 6 heures et plateau de 8 à 24 heures).

Gendrel [287] a signalé l'élévation sérique de la PCT dans les infections bactériennes du nouveau-né et par la suite quelques auteurs se sont intéressés à sa performance diagnostique dans l'infection néonatale.

L'inconvénient de la PCT est la mise en évidence d'un pic physiologique postnatal à 24 heures de vie, observé chez des nouveau-nés sains, et pouvant atteindre jusqu'à 20 mg/ml.

De plus, la PCT semble s'élever dans d'autres circonstances non infectieuses.

### ***III.4.3. Les marqueurs de surface cellulaire***

#### CD64

La CD64, connue sous le nom récepteur Fc - gamma 1 (Fc $\gamma$ RI), lie des anticorps de type IgG monomères avec une haute affinité [288] dans le processus de phagocytose et la destruction intracellulaire de microbes opsonisés. La régulation positive de neutrophiles CD64 est considérée comme une étape très précoce de la réponse immunitaire de l'hôte suite à une infection bactérienne, une augmentation d'environ une heure après l'invasion [289].

L'expression de CD64 a été trouvée renforcée chez les nouveau-nés avec une septicémie d'une culture du sang avérée [290], ainsi que la septicémie clinique [291]. La CD64 montre légèrement une meilleure sensibilité que la CRP, ou l'IL6, à la fois pour les infections précoces et tardives. Néanmoins, ces différences ne sont pas suffisantes pour considérer la CD64 le seul nouveau marqueur de septicémie. La combinaison CD64 avec CRP et IL-6 augmente la sensibilité et la valeur prédictive négative de 100% dans les infections tardives [292].

La CD64 non seulement distingue les nouveau-nés infectés de nouveau-nés non infectés, mais également elle identifie les nouveau-nés infectés ayant une culture négative de ceux ayant une culture positive [293]. En outre, la CD64 permet de distinguer l'infection néonatale des maladies inflammatoires auto-immunes et elle est d'utilisation plus limitée pour différencier l'infection bactérienne de l'infection virale [294].

La CD64 peut être facilement mesurée par cytométrie de flux dans une approche sans lavage de lyse du sang entier, et en plus, sans modifier des paramètres intrinsèques des cellules [295]. Le délai d'exécution est au moins de 1 heure à 2 heures ; le volume de sang nécessaire est de 50 µl du sang dans l'EDTA.

Des protocoles standardisés pour l'analyse automatisée doivent être établis, puis CD64 a le potentiel de devenir un paramètre de routine dans le diagnostic de la septicémie néonatale, en combinaison avec la CRP et IL-6.

### CD11b

La CD11b, également connue sous le nom d'Intégré alpha M (ITGAM) ou récepteur complémentaire 3 A (CR3a), c'est un médiateur de l'inflammation par le contrôle de l'adhérence des leucocytes et la migration. Pendant l'infection, l'expression de CD11b rehausse sur les neutrophiles et les monocytes. Il est impliqué dans la phagocytose, la cytotoxicité à médiation cellulaire, la chimiotaxie [296] et le système du complément grâce à sa capacité à lier le composant du complément inactivé 3b (C3b). CD11b est signalé comme étant un marqueur très efficace dans le diagnostic des infections néonatales précoces [297] avec une expression élevée par rapport aux nouveau-nés non infectés. Le délai d'exécution de CD11b prend environ 2 heures; un volume de sang de moins de 100 µl est suffisant. Néanmoins, due à l'épandage large de sensibilité et spécificité, et l'impact sur d'autres conditions comme le syndrome de détresse respiratoire [298], le rôle de CD11b dans les

infections néonatales reste controversé. Un meilleur résultat pourrait être atteint par la combinaison avec d'autres paramètres.

### HLA-DR

HLA- DR est un MHC récepteur de surface cellulaire de classe II, constituant un ligand pour le récepteur des lymphocytes T de LTH.

Les monocytes expriment fortement HLA- DR. Ng et al. n'ont pas trouvé des différences importantes dans l'expression de HLA-DR des monocytes entre les nouveau-nés infectés, les non infectés et les contrôles [299]. En revanche, une expression faible à la surface cellulaire de HLA-DR a été observé sur de monocytes en circulation chez des nouveau-nés avec septicémie par Genel et al. [300] : Le pourcentage de monocytes exprimant HLA-DR a été plus faible chez les nouveau-nés avec septicémie d'apparition tardive et encore plus faible chez les nouveau-nés qui n'ont pas survécu une septicémie. Les patients avec une expression de HLA -DR monocytes < 30 % avaient un risque de mortalité 30 fois plus élevé. Outre tout, des résultats optimaux peuvent être obtenus que par méthode pré-analytique relativement complexes.

Ainsi, HLA – DR semble être un marqueur précoce pronostique d'une septicémie néonatale plutôt qu'un marqueur diagnostique, en raison de sa décroissance rapide délivré par la température de stockage et le retard de coloration [301].

#### ***III.4.4. Autres paramètres***

Les autres paramètres biologiques sont peu ou non utilisés.

#### Orosomucoïde (al-glycoprotéine)

L'orosomucoïde est une petite protéine fabriquée par le foie et normalement éliminée par le rein dans les urines. Son dosage dans le sang est utilisé pour évaluer le bon fonctionnement du foie et du rein et pour mettre en évidence une inflammation ou une dénutrition

Son taux normal dépend de l'âge post-natal et de l'âge gestationnel. La limite supérieure est de 500 mg/l les 2 premiers jours, puis de 750 mg/l. Lors d'une IMF, son élévation est plus tardive que celle de la CRP (24 à 48 heures) ; sa normalisation a été proposée comme critère d'arrêt thérapeutique.

### Haptoglobine

L'haptoglobine est une mucoprotéine existant dans le plasma sanguin se combinant facilement avec l'hémoglobine extra-globulaire.

Son élévation est peu spécifique de l'infection; la fréquence des taux élevés chez des nouveau-nés sains en fait un critère peu fiable.

### Vitesse de sédimentation

Son élévation est souvent retardée et sa valeur est influencée par l'hématocrite. Le taux d'IgM totales n'est ni sensible ni spécifique, et il n'est élevé qu'au cours d'infections virales (rubéole, CMV), parasitaires (toxoplasmose) ou syphilitiques.

L'étude de la réduction du nitrobleu de tétrazolium (NBT) par les polynucléaires, l'augmentation de la lactico-déshydrogénase (LDH) ont peu d'intérêt.

### Élastase leucocytaire

L'élastase leucocytaire humaine (ELH) est une protéase à sérine intervenant dans de nombreux processus inflammatoires.

Son taux varie en fonction de l'âge post-natal; son augmentation est en faveur d'une infection bactérienne. Les valeurs normales sont: de j0 à j2: 130 µg/l : de j3 à j5 : 95 µg/l : après j6 : 65 µg/l.

D'autres examens complètent le bilan initial et apportent des arguments indirects en faveur d'une infection:

- une acidose métabolique, en l'absence d'hypoxie perinatale;
- une hyperglycémie transitoire, surtout observée dans les infections secondaires;
- une radiographie pulmonaire anormale peut donner un argument diagnostique immédiat en faveur d'une infection sous forme d'opacités micro- et macronodulaires ou d'un foyer systématisé.

Toutefois l'infection pulmonaire, ou la localisation pulmonaire d'une infection systémique, peut revêtir tous les aspects radiologiques et une radiographie pulmonaire normale, alors qu'existe une détresse respiratoire, n'exclut pas une infection.

Au total, le diagnostic d'IMF est posé sur une combinaison d'arguments cliniques et biologiques (prélèvements bactériologiques et CRP) et sur leur évolution dans les 48 premières heures de vie.

La sensibilité insuffisante des paramètres diagnostiques explique une large utilisation des antibiotiques dans les premiers jours de vie, en cas de détresse vitale, en particulier respiratoire ou de prématurité inexpliquée. L'évaluation séquentielle de ces paramètres permet soit de confirmer la suspicion diagnostique initiale, soit de l'infirmier et d'interrompre le traitement au 2<sup>e</sup>-3<sup>e</sup> jour de vie, en se servant de leur bonne valeur prédictive négative. Une anomalie biologique isolée (augmentation de la CRP en particulier) n'est pas une indication à débiter une antibiothérapie.

# **Chapitre II**

## **Comprendre les Pratiques D'utilisation des Antibiotiques en Néonatalogie**

## I. Les familles d'antibiotiques utilisées en néonatalogie

### I.1. Pénicillines

Les pénicillines sont largement utilisés dans les infections bactériennes néonatales, à la fois dans les infections précoces et les infections d'apparition tardive. Une thérapie de combinaison comprenant l'ampicilline plus un aminoside est recommandée pour le traitement empirique initial des infections précoces [51-53], où les agents pathogènes prédominants incluent streptocoques du groupe B, *Escherichia coli*, entérocoques et *L. monocytogenes* [54-61]. Plutôt, l'oxacilline associé à un aminoside a été largement utilisé dans les infections tardives, où les staphylocoques à coagulase négative (en particulier *Staphylococcus epidermidis*) et les bactéries à Gram négatif telles que *Pseudomonas spp.* et *Klebsiella spp.* sont fréquentes [60-62]. Plus récemment, l'association de vancomycine plus ceftazidime est préféré en raison de l'augmentation du taux de résistance [51].

**I.1.1. Le benzylopénicilline (pénicilline G)** est toujours utilisé en association avec un aminoside contre streptocoques du groupe B dans les infections néonatales [63], même si l'ampicilline est maintenant préférée. Il est actif contre la plupart des streptocoques, les pneumocoques et *L. monocytogenes*, alors que les staphylocoques et *Streptococcus pneumoniae* sont actuellement résistants [64, 65]. La demi-vie est d'environ 2,5 heures chez les nouveau-nés, plus longues (5 heures) chez les nourrissons de très petit poids de naissance dans la première semaine de vie [66]. Dans les infections néonatales, généralement, il est donné par voie intraveineuse (IV) ou intra musculaire (IM) à des doses de 100 000 UI / kg / jour pour une méningite ou 50 000 UI / kg / jour dans d'autres infections au cours de la première semaine de vie, toutes les 8 ou 12 heures chez les nouveau-nés où leurs poids est respectivement > 2000g et < 2000g ; après la première semaine de vie, toutes les 6 ou 8 heures chez les nouveaux nés où leurs poids respectivement > 2000g et < 2000g [67].

**I.1.2. Pénicillines retard, la procaïne et benzathine benzylopénicilline**, sont utilisés chez les nouveau-nés pour des infections à méningocoques et Gono-syphilis congénitale asymptomatique [68] ; dans ce cas, la dose de la benzylopénicilline procaïne devrait être 50 000 UI une fois par jour par voie IM pendant 14 jours.

**I.1.3. Aminopénicillines**, L'ampicilline est fréquemment utilisée, en combinaison avec un aminoside, pour le traitement empirique initial de la septicémie néonatale à début précoce [51], même si la résistance a été rapportée [69].

En outre, l'ampicilline est le médicament de choix dans les infections causées par *L. monocytogenes* et certains entérocoques (principalement *Proteus mirabilis* et *E. coli*) [70]. Dans la méningite, la posologie est de 50 mg / kg toutes les 12 ou 8 h chez les nouveau-nés où leurs poids est respectivement < 2000g et > 2000g (première semaine de vie) ou toutes les 8 ou 6 heures après la première semaine de vie. En d'autres infections, la posologie recommandée est de 25 mg / kg aux mêmes intervalles [69], habituellement la durée du traitement est de 7 à 10 jours, à l'exception de la méningite (15 à 21 jours). L'amoxicilline, est donné en triple association avec un céfotaxime et un aminoside, pourrait être utilisée dans les 2 à 3 premiers jours comme traitement empirique des infections néonatales précoces.

La posologie est de 50 mg / kg toutes les 12 h dans la première semaine de vie, 50 mg / kg toutes les 8 h après la première semaine de vie [71]. L'amoxicilline en association avec l'acide clavulanique est également approuvé pour une utilisation chez les nouveau-nés, avec des recommandations pour différents schémas posologiques [64].

**I.1.4. Les pénicillines anti-staphylococciques**, la méthicilline est rarement utilisé aujourd'hui en raison la résistance de *Staphylococcus aureus* (SARM) et la résistance de *S. epidermidis* contre la méthicilline (SERM) conduisant à des foyers d'infection dans les crèches et les maladies associées aux cathéters [72, 73]. Bien que l'oxacilline ou la nafcilline soit encore recommandé avec un aminoside pour le traitement empirique des infections d'apparition tardive, l'association de vancomycine plus ceftazidime doit être préférée en raison de l'augmentation de la résistance à la méthicilline [51]. La demi-vie de nafcilline chez les nouveau-nés est d'environ 4 heures [84]. Dans la première semaine de vie, les doses de l'oxacilline et de la nafcilline sont similaires : 50 mg / kg / jour toutes les 12 h chez le nouveau-né du poids < 2000g et 75 mg / kg / jour toutes les 8 heures chez les nouveaux nés du poids > 2000 g. Par la suite, des doses plus élevées sont nécessaires: respectivement 100 mg / kg / jour et 150 mg / kg / jour pour les nouveau-nés avec un poids de naissance respectivement < 2000g et > 2000g [74, 84].

**I.1.5. Carboxypénicillines**. Lorsqu'ils sont utilisés seuls, ces antibiotiques peuvent conduire à un développement rapide de la résistance, de sorte que la co-administration de l'acide clavulanique améliore significativement leur activité antibactérienne aussi chez le nouveau-né [75]. Le carbénicilline doit être administré par voie IM ou IV à une dose de 100 mg / kg / jour toutes les 12 heures (nouveau-nés dans la première semaine de vie) ou 75 mg / kg / jour toutes les 6 ou 8 h chez les nouveau-nés âgés de poids respectivement < 2000g ou > 2000g [69].



Le ticarcilline est administré à une dose de 75 mg / kg toutes les 12 h dans la première semaine de vie et toutes les 6-8 h selon le poids de naissance.

***1.1.6. Uréidopénicillines***, Le mezlocilline est administré à une dose de 75 mg / kg toutes les 6, 8 ou 12 h selon le poids de naissance et l'âge gestationnel. Chez les prématurés, le pipéracilline est administré par voie intraveineuse à la dose de 75 mg / kg toutes les 12 h dans la première semaine de vie et toutes les 8 h après. Chez les nouveau-nés à terme, trois administrations sont tenues dans la première semaine et quatre après [76, 77]. Le dosage d'azlocilline n'est pas bien établi [67]. À l'heure actuelle, la combinaison pipéracilline-tazobactam chez le nouveau-né n'est pas approuvée par la FDA. Certains auteurs [78] suggèrent de substituer ceftazidime avec pipéracilline-tazobactam afin de réduire les infections nosocomiales multirésistantes. D'autres auteurs [79] ont évalué l'efficacité et la sécurité de cette combinaison chez les nourrissons de TFPN gravement malades et ont rapporté une réponse clinique favorable dans 63% des patients et une bonne tolérabilité.

### ***1.1.7. Toxicité***

Les pénicillines sont généralement bien tolérées et les réactions d'allergie sont les principaux effets associés à leur utilisation. Toutefois, dans le domaine néonatal, certaines considérations doivent être prises en compte. L'utilisation de la benzathine benzylpénicilline est controversée chez les nouveau-nés atteints de syphilis congénitale [80] ; car les crises peuvent se produire avec des injections de bolus rapide de fortes doses de pénicilline, le médicament doit être administré en une perfusion de 15-30 minutes [81]. Parmi les aminopénicillines, des effets indésirables sont rares et comprennent des éruptions cutanées, urticaire, diarrhée et d'élévation d'enzymes hépatiques [81]. L'utilisation de l'oxacilline a été associée à un ictère cholestatique et d'élévation d'enzymes hépatiques, de sorte qu'il ne devrait pas être administré aux nouveau-nés présentant une hyperbilirubinémie. Le nafcilline ne doit pas être utilisé chez les prématurés car il est principalement excrété par le système biliaire [82]. Les carboxypénicillines doivent être soigneusement utilisés chez les nouveau-nés atteints d'insuffisance cardiaque, troubles rénaux, hypernatrémie et une surcharge liquidienne [74-82].

## I.2. Céphalosporines

Les molécules les plus utilisés dans les unités de soins de néonatalogie comprennent la céfuroxime (une céphalosporine de 2<sup>ème</sup> génération), céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime (composés de 3<sup>ème</sup> génération).

D'autres composés de 3<sup>ème</sup> génération (ceftlzoxime, cefmenoxime et céfopérazone) et la 4<sup>ème</sup> génération des céphalosporines, comme céfépime et cefpirome, ne sont pas couramment utilisés en néonatalogie [59, 85, 86].

Une combinaison d'ampicilline plus céfotaxime peut remplacer l'ampicilline-aminoside pour le traitement empirique de la septicémie néonatale et de la méningite, en particulier lorsque le suivi thérapeutique de l'aminoside n'est pas possible, ou chez les patients à risque de néphrotoxicité [59, 86]. Toutefois, il est généralement souhaitable d'avoir plusieurs mécanismes d'action par deux médicaments avec le même de prévenir ou de minimiser le développement de résistance pendant le traitement, donc la plupart ne recommande pas les bêtalactamines doubles. Les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ont atteint une excellente activité dans la méningite néonatale et sont actifs contre les agents pathogènes majeurs de nouveau-nés (durée moyenne de traitement 2 à 3 semaines) [83, 89-98]. Ainsi, ils sont les plus largement utilisés pour le traitement de la méningite néonatale. La céfuroxime ne doit pas être utilisée car la stérilisation du LCR retardée (> 24 h) a été signalée dans 10 % des cas de patients traités [98, 99].

Les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ne devraient pas être utilisés seuls dans le traitement empirique de la septicémie néonatale [85, 86].

La ceftazidime est le seul composé hautement actif contre *Pseudomonas spp* [100].

La demi-vie sérique est de 2 à 6 h pour le céfotaxime, 5 à 9 h pour la ceftazidime et de 16 à 19 h pour la ceftriaxone [101]. La dose de céfotaxime et ceftazidime est de 50 mg / kg toutes les 12 heures pendant la première semaine de vie, toutes les 8-12 heures après. La dose de la ceftriaxone toutes les 24 heures est de 50 mg / kg dans la première semaine, et 50 à 75 mg / kg par la suite. Les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération peuvent provoquer des effets secondaires bénins (douleur locale au site d'administration, phlébite, fièvre, prurit, éruptions cutanées, des vomissements, diarrhées non spécifiques et généralement auto limitées, tests hépatiques anormaux [102-104]) chez un faible pourcentage de patients (<2,5%).

Chez jusqu'à 25% des patients en pédiatrie, le ceftriaxone peut provoquer " lithiase biliaire réversible», cette condition (détectable par échographie) disparaît généralement à l'arrêt de l'antibiotique [105]. Très rarement, les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération produisent des réactions graves [106, 107] comme des convulsions [108].

Les anémies hémolytiques, la leucopénie et la thrombocytopénie sont rares, mais elles sont parfois fatales en cas de traitement par la ceftriaxone [108, 109]. La colite pseudomembraneuse causée par les *Clostridium difficile* a parfois été rapporté [110]. Le faible potentiel néphrotoxique [111-115] et le non besoin de suivi thérapeutique sont les principaux arguments en faveur de l'utilisation des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération plutôt que les aminosides chez de nombreux enfants atteints d'infections graves [116, 117].

### ***1.2.1. Toxicité***

Cliniquement une néphrotoxicité a été observée seulement chez environ 1% des nouveau-nés [90]. Bien que la ceftazidime soit considéré comme le composé moins toxique expérimentalement [118, 119], des données récentes soulignent la prudence quant à son utilisation chez le nouveau-né, en particulier de très faible poids de naissance [120]. En raison de sa faible teneur en sodium, la céfotaxime peut être utile chez les nouveau-nés avec hypernatrémie et/ou surcharge liquidienne. La ceftriaxone a une forte liaison aux protéines (90 %), l'élimination significative par le système biliaire, une longue demi-vie d'élimination, comme indiqué précédemment, en particulier dans la première semaine de vie [120]. La ceftriaxone ne doit pas être utilisée dans ce groupe d'âge [59] pour les deux raisons suivantes :

- Déplacement de la bilirubine de l'albumine [121, 122], (en particulier si elle est combinée avec d'autres médicaments de forte liaison aux protéines fréquemment utilisées comme l'ibuprofène).
- La diarrhée [123].

### **I.3. Monobactames**

L'aztréonam, le premier antibiotique bêtalactamines monocyclique utilisé [124] semble être efficace contre les infections à Gram négatif et a une faible toxicité. Des réactions cutanées ou gastro-intestinales sont < 4% [116, 117, 125]. L'absence de néphrotoxicité a été documentée chez le nouveau-né, même si elle est détectée avec enzymurie chez les bébés de très faible poids de naissance [59].

La teneur en arginine d'aztréonam (780 mg arginine / g) a été associée à une hypoglycémie potentiellement arginine-induite, et cela pourrait être un problème chez les nouveau-nés admis à l'unité de soins de néonatalogie [126]. Cependant l'aztréonam est bien toléré lorsqu'il est administré de façon concomitante avec une perfusion de solution glucosée (> 5 mg / kg / min).

L'efficacité clinique du médicament a été prouvée dans des études néonatales [127, 128]. La dose suggérée est de 30 mg / kg, toutes les 12 heures pendant la première semaine de vie, toutes les 8 heures après. Une diminution de la posologie de 50% est nécessaire si le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 30% [129].

L'aztréonam (combiné avec de l'ampicilline) pourrait être un substitut potentiel pour un aminoside comme traitement empirique initial de l'apparition précoce de septicémie néonatale lorsque le suivi thérapeutique des aminosides n'est pas possible ou le nouveau-né est dans un état critique et / ou à risque de néphrotoxicité et ototoxicité [125].

#### **I.4. Carbapénèmes**

Dans les unités de soins de néonatalogie deux carbapénèmes (imipénème et méropénème) devraient être utilisés contre les organismes résistants aux antibiotiques habituels [130-134] comme *K. pneumoniae*. Les données sur l'utilisation du méropénème chez les nouveau-nés sont limitées [135-137]. Le méropénème s'est révélé être le plus efficace des antibiotiques (100%) contre *Klebsiella pneumoniae* productrice de bêta lactamase à spectre étendu dans les unités de soins néonatales.

L'imipénème est toujours administré conjointement avec la cilastatine (dans un rapport 1: 1), un inhibiteur de la dipeptidase rénale avec aucune activité antibactérienne intrinsèque qui empêche la néphrotoxicité. La demi-vie chez le nouveau-né est d'environ 2 heures. La posologie est de 20 mg / kg / dose par voie IV toutes les 12 heures [132, 133]. Les effets secondaires incluent thrombophlébite, convulsions (chez les patients présentant un dysfonctionnement préexistant du système nerveux central et l'insuffisance rénale). Ainsi, il n'est pas recommandé dans le traitement de la méningite [138, 139].

La dose de méropénème est de 10-20 mg / kg toutes les 8 heures [138, 139]. La demi-vie chez les nouveau-nés prématurés et à terme est de 3 et 2 heures respectivement [139]. Les effets secondaires sont similaires à ceux de l'imipénème, mais un plus faible potentiel de neuro et de néphrotoxicité a été observé avec le méropénème [139].

L'ertapénème est une nouvelle classe des carbapénèmes. Par rapport à l'imipénème et le méropénème, l'ertapénème a une demi-vie prolongée qui permet son administration une fois par jour et peut être prescrite dans les infections graves traités en ambulatoire. Cependant, son utilisation chez le nouveau-né est très limitée [140].

### **I.5. Les aminosides**

Les aminosides sont largement utilisés dans le monde entier dans le traitement des infections bactériennes néonatales soupçonnées ou avérées graves, principalement Gram négatifs causés par les infections entébacilles [141].

Après les pénicillines, les aminosides sont le plus souvent les antibiotiques les plus utilisés dans les unités de soins de néonatalogie [101]. Une combinaison d'ampicilline plus un aminoside est suggérée le premier choix pour le traitement empirique des infections bactériennes à début précoce [51, 69, 73, 142-145]. Leur concentration dépendante d'action bactéricide et d'effet post-antibiotique, la rapidité de mise à mort, la synergie antibactérienne avec les lactamines, le faible coût et notre compréhension croissante de leur tolérance, sont des points favorables à leur utilisation continue [141, 146].

La gentamicine (le plus largement étudié et utilisé), la tobramycine, l'amikacine et la nétilmicine sont couramment utilisés. L'arkekacine n'est pas actuellement utilisé en néonatalogie.

La pharmacocinétique des aminosides présente une variabilité interindividuelle et intra-individuelle forte chez les nouveau-nés [147-158] liées à l'âge gestationnel, l'âge postnatal et la maladie concomitante ; ils sont administrés souvent à des patients gravement malades, avec des anomalies d'hemodynamie et / ou dérangements d'électrolyte. Par exemple en réanimation du nouveau-né, l'hypoxie, le syndrome de détresse respiratoire, la fièvre et la persistance du canal artériel [157] sont connus pour modifier la pharmacocinétique des aminosides. La posologie initiale empirique traditionnelle est de 2,5 mg / kg pour la gentamicine, la tobramycine et la nétilmicine, toutes les 24 heures. Pour l'amikacine, la posologie est de 7,5 mg / kg.

La nécessité de suivi thérapeutique routine dans la première semaine de vie a été interrogée [159, 160], bien que les nouveau-nés nécessitent souvent un suivi thérapeutique et un schéma thérapeutique ajusté individuellement. En fait, le suivi peut minimiser la sous-thérapie ou la sur-thérapie des concentrations sériques [161].

Basé sur la sensibilité des agents pathogènes Gram négatives aux aminosides souvent impliqués dans la septicémie néonatale, une marge thérapeutique raisonnable pour les nouveau-nés serait donc avec un pic de concentrations sériques de 5 à 10 mg/l pour la gentamicine, la tobramycine et la nétilmicine et de 15 à 25 mg/l pour l'amikacine.

La toxicité est probablement liée à des concentrations élevées préexistantes.

Les concentrations sériques minimales cibles sont  $< 2$  mg/l lors d'un dosage trois fois par jour,  $< 0,5$  à  $1,0$  mg/l pour un dosage une fois par jour pour la gentamicine, la nétilmicine et la tobramycine et  $1,5$  à  $3$  mg/l pour l'amikacine [162]. Toutefois, la marge thérapeutique n'a pas été clairement définie aussi bien chez les nouveau-nés que chez les adultes. Traditionnellement, avec deux ou plusieurs doses quotidiennes, le suivi thérapeutique des aminosides a été réalisé pendant l'état d'équilibre autour de la quatrième dose. Cela peut ne pas être utile pour les nouveau-nés au cours de la première semaine de vie parce que le traitement antibiotique empirique des nouveau-nés est souvent interrompu après quelques jours lorsque les résultats de culture de sang et autres tests soient négatif. Il est suggéré de débiter le suivi thérapeutique après la seconde dose. Tous les auteurs conviennent que le suivi thérapeutique est nécessaire dans la première semaine de vie lorsque le traitement se poursuit pendant plus de 72 heures, la fonction rénale est anormale ou instable, le poids de naissance est  $\leq 1500$ g ou d'autres médicaments néphrotoxique (tels les AINS) sont utilisés [59, 85, 101, 141].

Nombreuses études ont évalué l'efficacité de la dose de gentamicine une fois par jour (mono dose journalière : MDJ) par rapport à des doses multiples de gentamicine par jour (doses multiples journalières : DMJ) chez les adultes. Cette approche est maintenant proposée le plus souvent pour tous les groupes d'âge des patients, y compris les nouveau-nés [163]. Une méta-analyse [164] récente a évalué l'efficacité et la toxicité relatives de MDJ par rapport à DMJ des aminosides chez les patients pédiatriques. Les aminosides ont été utilisés dans différents contextes cliniques et à l'unité de soin de néonatalogie en 6/ 24 études.

Les auteurs ont conclu que l'approche MDJ minimise les coûts, simplifie l'administration, et offre une efficacité et innocuité semblable ou même potentiellement améliorée, par rapport à DMJ de ces médicaments.

### ***1.5.1. Toxicité***

Les principales préoccupations et les limites à l'utilisation des aminosides sont liés à la néphro- et l'ototoxicité. Des lésions rénales induites par les aminosides sont de type direct : un dommage tubulaire peut se produire chez plus de 50% des nouveau-nés et des dommages glomérulaires dans moins de 10 % [165]. Le classement général de la néphrotoxicité induite par les aminosides est : gentamicine > tobramycine > amikacine > nétilmicine. La toxicité tubulaire des aminosides induite est fréquente, mais semble être considérablement plus faible que chez les adultes et est généralement réversible à l'arrêt du médicament. Le patient n'est généralement pas oligurique, mais il doit être pris en compte que des lésions rénales, même transitoires, peuvent modifier la pharmacocinétique d'un médicament, en réduisant l'excrétion rénale et induire d'avantage la toxicité, avec des conséquences possibles aussi au niveau auditif [85]. L'ototoxicité est rare et peut prendre du temps à se manifester et est par conséquent difficile à démontrer chez les nouveau-nés, mais elle est irréversible. L'amikacine présente la plus haute ototoxicité. Des études récentes ont montré que l'allongement des intervalles de doses n'est pas associé au risque de surdité, et ceci même en cas de fortes concentrations sériques [166]. En outre, une prédisposition génétique de l'ototoxicité aux aminosides a été bien décrite, la sensibilité est transmise par l'ADN mitochondrial maternel. Il devrait donc être possible de prédire ou de prévenir cette toxicité par des tests maternels et éviter le dosage et/ou l'exposition chez les nouveau-nés [167].

Le dosage, la surveillance et la sécurité des aminosides sont matière à débat continue dans la littérature [168-177], même avec l'analyse coût-efficacité [178]. Dans les tableaux II et III des données pertinentes et récentes concernant le dosage et l'utilisation des aminosides sont présentées. Dans le tableau IV quelques règles pour la prévention de la néphrotoxicité induite par les aminosides sont suggérées.

**Tableau II.** Les différentes doses de gentamicine récemment publiées.

Auteur	Réf.	Nombre des patients	Dose/jour	Intervalles entre les doses
Bajai	169	100	4 mg/kg	36 h si < 28 SA 14 h si ≥ 28 SA
Miron	179	35	5 mg/kg	MDJ* 17 pts ; DTJ* 18 pts
Hansen	175	214	3 mg/kg si < 35 SA 4 mg/kg si ≥ 35 SA	MDJ préférable 24 h
Mercado	170	40	variable	↑ dose intervalle préférable à intervalle de dose conventionnelle
Kosalaraksa	171	-	2.5 mg/kg × 2 vs. 5 mg/kg	MDJ préférable
Lanao	172	113	5 mg/kg	36 – 48 h si < 31SA

\* PTS = patients; MDJ = mono dose journalière; DTJ = dose totale journalière.

**Tableau III.** Données pertinentes des aminosides récemment publiées.

Nouvelle information	Suggestions	AMS*	Auteur	Référence
Dose de charge	Indiquée	AMK*	Berger	173
Même dose avec intervalle prolongé	Pas > 36 h même si TFPN*	GNT*	Rastogi	174
Dose variable avec intervalle constant (toutes les 24 h)	<35 SA : 3mg/kg >35 SA : 4mg/kg	GNT	Hansen	175
Synchronisation du suivi thérapeutique	2 jours= 3-4 jours	GNT	Knight	176
Coût du suivi thérapeutique	75% du coût total de traitement	GNT	Bajai	169
Suivi thérapeutique avec manque de fiabilité analytique	21.2%	GNT	Bouzas	177

\*AMS = aminoside, AMK = amikacine, GNT = gentamicine, TFPN= très faible poids de naissance.



**Tableau IV.** Dix règles pratiques pour la prévention de la néphrotoxicité induite par les aminosides.

- 1) Pensez à une alternative (céphalosporines de 3ème génération ou l'aztréonam) chez les patients à haut risque pour la néphrotoxicité (TFPN, hypotension)
- 2) Utilisez une posologie initiale appropriée des aminosides et un suivi thérapeutique, si indiqué
- 3) Utilisez le composé le moins néphrotoxique (nétilmicine)
- 4) Effectuez une échographie rénale (exclure une malformation des voies urinaires, par exemple agénésie rénale)
- 5) Évitez, si possible, l'utilisation concomitante des médicaments néphrotoxiques (par exemple les AINS, la vancomycine, l'amphotéricine B)
- 6) Arrêter le traitement en cas où l'infection n'est pas confirmée
- 7) Maintenir une bonne hydratation et d'électrolytes sériques adéquats (effectuer un diagnostic précoce de la déshydratation, par exemple avec impédancemétrie)
- 8) détecter les premiers signes d'atteinte rénale (créatinine sérique effectué ou cystatine C après 3 jours de traitement)
- 9) Évitez les traitements prolongés (pas > 10 jours)
- 10) Modifier la dose et / ou l'intervalle thérapeutique en présence d'une insuffisance rénale

## I.6. Glycopeptides

Pour une septicémie d'apparition tardive acquise à l'unité de soins, un glycopeptide doit être utilisé en association avec un aminoside [178, 180-185]. Bien que la revue Cochrane mise à jour en Octobre 2003 [186] stipule que la prophylaxie de routine à la vancomycine à faible dose réduit l'incidence de la septicémie nosocomiale chez le nouveau-né, étant donné les préoccupations sur le développement dans ces dernières années de souches résistantes à la vancomycine (entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) et *S. aureus* résistant à la vancomycine (VRSA)), cette prophylaxie ne peut être recommandée.

La demi-vie d'élimination est de 6 à 11 heures pour la vancomycine, et de 30 à 40 heures pour la teicoplanine. L'excrétion est par filtration glomérulaire [187, 188].

La distribution du volume des glycopeptides change avec la quantité de fluide corporel et est plus grande chez les prématurés. La clairance des glycopeptides change avec la maturation de la fonction rénale dans les premières semaines de vie, avec une clairance inférieure pour la teicoplanine que pour la vancomycine [101].

Les glycopeptides sont mal absorbés après administration orale, la vancomycine doit être administrée lentement (1 heure) par perfusion intraveineuse, alors que la teicoplanine peut être administrée par bolus intraveineuse rapide ou par injection intramusculaire. La teicoplanine a une longue demi vie d'élimination, il n'ya pas de résistance croisée avec la vancomycine, mais la résistance à la teicoplanine seul émerge [172].

La dose de la vancomycine suggérée dans la première semaine de vie est fonction de l'âge postconceptionnel : 15 mg / kg toutes les 24 heures chez les nouveau-nés <30 semaines ou 10 mg / kg toutes les 12 heures chez les nouveau-nés > 30 semaines. Après la première semaine de vie, la dose est liée à la fonction rénale (10 mg / kg toutes les 8-12 heures, en fonction des niveaux de créatinine sérique) [59, 85]. Basé sur des études in vitro, les concentrations sériques de vancomycine devrait dépasser 4-5 mg / l. Depuis, avec la vancomycine, il est souhaitable de maintenir les concentrations minimales. Les concentrations cibles sont des pics entre 20 et 40 mg / l. Aucune relation claire de la concentration sérique de la teicoplanine n'a été démontrée dans la population néonatale. La posologie recommandée de teicoplanine néonatale est conseillée à 8-10 mg / kg / jour après une dose de charge de 15-20 mg / kg. Lors de ces dosages, la réponse clinique et bactériologique va de 80 à 100%. Chez les nouveau-nés présentant une insuffisance rénale la dose standard de la teicoplanine doit être administrée toutes les 48 ou 72 heures, selon la gravité de la maladie [189].

### ***1.6.1. Toxicité***

La toxicité liée à la vancomycine a souvent été rapportée. Avec l'élimination des impuretés contenues dans les premiers préparatifs, les trois principaux effets indésirables (néphrotoxicité, l'ototoxicité et syndrome de « l'homme rouge ») ont diminué énormément. Les études sur la vancomycine chez les nouveaux nés ont rarement détecté une néphrotoxicité, qui semble généralement plus faible que chez les adultes [190]. Il n'existe aucune preuve confirmée que des concentrations élevées de pointe transitoires sont associées à la toxicité. D'autre part, le maintien des concentrations minimales adéquates est le principal déterminant de l'activité bactericidial, il pourrait être suffisant pour mesurer des concentrations sériques de l'auge.

Plusieurs schémas posologiques, en particulier ceux avec des intervalles de doses supérieures à 8 heures chez les nourrissons de TFPN, ont montré que les valeurs résiduelles peuvent être inférieurs à 5 mg / l, ce qui indique un besoin de surveillance au niveau de cuve [191-193].

Des études sur l'utilisation de la teicoplanine chez les nouveau-nés n'ont pas démontré une néphrotoxicité significative [194, 195]. L'ototoxicité induite par la vancomycine semble être très rare chez les humains, mais peut être sous-estimée, mais la surdité est permanente. Le syndrome de " L'homme rouge " est une réaction anaphylactique caractérisé par une tachycardie, une éruption maculaire érythémateuse dans le visage, le cou et le haut du tronc et l'hypotension artérielle. Le risque est diminué par l'allongement du temps de perfusion et les concentrations faibles de médicament [196, 197]. Sa fréquence varie de 1,6 % à 35% chez les patients de pédiatrie. Une prémédication par dyphenhydramine est utile dans la prévention des effets secondaires indésirables [161]. Chez les nouveau-nés, des éruptions cutanées, un choc et même un arrêt cardiaque ont été rapportés durant le traitement par la vancomycine.

L'ototoxicité liée à la teicoplanine n'a pas été décrite chez les patients de pédiatrie. La tolérabilité de la teicoplanine semble supérieure à celle de la vancomycine, par conséquent, il est particulièrement indiqué chez les patients à risque de néphrotoxicité [187, 197].

### **I.7. Chloramphénicol**

Le chloramphénicol a été largement utilisé pour traiter la méningite bactérienne [198-200]. Une grande variabilité dans la demi-vie, en particulier chez les nouveau-nés de TFPN a été documentée [201-203]. La posologie est de 25 mg / kg toutes les 24 heures, mais elle doit être ajustée pour maintenir les niveaux sériques de 10 à 25 mg / ml.

Le chloramphénicol provoque souvent une éruption cutanée et des effets gastro-intestinaux, une neuropathie rétinienne et périphérique. De plus, une suppression de la moelle liée à la dose a été observée (anémie et, moins fréquemment, une thrombocytopénie et une leucopénie)...

Enfin, le " syndrome gris " est un syndrome caractérisé par des vomissements particulier, une mauvaise alimentation, une distension abdominale, des selles molles vertes et une détresse respiratoire. Si le chloramphénicol n'est pas interrompu, le nouveau-né développe un collapsus cardiovasculaire et devient gris, une hypothermie et une hypoperfusion entraînant le décès [85, 204].

Ainsi, la toxicité du chloramphénicol est le principal facteur limitant pour son utilisation en routine et actuellement, en raison de la disponibilité d'antibiotiques sûrs et efficaces, il n'y a pas d'indications pour son utilisation chez les nouveau-nés, sauf dans des circonstances exceptionnelles.

### **I.8. Triméthoprime-sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)**

Le Cotrimoxazole est un agent potentiellement utile contre plusieurs organismes à Gram négatif résistantes, *Toxoplasme spp.* et les infections à *carinii Pnemocystis* (en particulier la pneumonie) chez les nouveaux nés [205-208]. La dose initiale des composants devrait être de 2 mg / kg de triméthoprime (dose d'entretien de 1 mg / kg) et 10 mg / kg de sulfaméthoxazole, administrés deux fois par jour [209, 210]. Bien que le triméthoprime-sulfaméthoxazole a parfois été utilisé dans le traitement de la méningite bacillaire à Gram négatif, il doit être utilisé à titre exceptionnel et avec une grande prudence chez les nouveau-nés (possibilité de déplacer la bilirubine liée à l'albumine).

### **I.9. Macrolides**

L'utilisation de l'érythromycine dans la période périnatale est limitée de nos jours car les macrolides sont recommandés agents de deuxième ligne et la première alternative chez les mères ayant une allergie à la pénicilline pour la prophylaxie et le traitement de *Streptococcus agalactiae* (SGB) [211].

L'érythromycine stimule la motilité gastro-intestinale, accélère la vidange gastrique et augmente la fréquence et l'amplitude des contractions antrales [212, 213], favorisant ainsi la tolérance alimentaire chez les prématurés, même si les résultats des différentes études sont controversés [214-216].

L'administration orale doit être réalisé avec une formule de lait pour améliorer l'absorption et de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux. La dose recommandée sous forme d'estolate est de 10 mg / kg / dose toutes les 12 heures pendant la première semaine de vie et toutes les 8 heures après la première semaine de vie [217, 218].

L'administration intraveineuse (5-10 mg / kg) doit être effectuée lentement par pompe à perfusion pendant au moins 60 minutes toutes les 6 heures [218].

La fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être étroitement surveillées pendant l'administration IV, puisque l'érythromycine peut provoquer des arythmies cardiaques chez les nouveau-nés [219]. Le risque de sténose hypertrophique infantile chez les nourrissons traités avec l'érythromycine systémique est possible [220]. L'ictère cholestatique survient rarement chez les nouveaux nés [221, 222]. Les effets pharmacologiques de la digoxine, la méthylprednisolone, et la théophylline peuvent être augmenté par l'administration concomitante de l'érythromycine [223].

La spiramycine a été utilisé dans la toxoplasmose néonatale, mais des doutes subsistent quant à son efficacité [224].

Il n'existe pas de données concernant la sécurité et l'efficacité des nouveaux macrolides (comme la clarithromycine, la télithromycine et la roxythromycine) chez les nouveau-nés [225].

### **I.10. Clindamycine**

La clindamycine (lincosamide), a un spectre d'action semblable à celui de l'érythromycine (bactéries cocci et Gram-positif), mais une meilleure activité contre les bactéries anaérobie [226]. Sa demi-vie sérique est de 11 heures chez les prématurés et environ 5 heures chez les nourrissons à terme [227]. Il existe peu de données sur les nouveau-nés. Il a été utilisé dans les infections néonatales causées par des bactéries anaérobies et par des staphylocoques et dans l'entérocolite nécrosante [85]. La posologie est de 15 mg / kg / jour (répartis en 3 administrations) chez les prématurés à tout âge et chez les nouveau-nés à terme, dans la première semaine de vie, et 20 mg / kg / jour divisé en 4 administrations pour les nouveau-nés à terme après la première semaine de vie [227-229].

La diarrhée, la colite pseudomembraneuse, les éruptions cutanées, le syndrome de Stevens-Johnson, l'élévation des transaminases, l'abcès stériles, la thrombophlébite, la granulocytopénie et la thrombocytopénie ont été rapportés chez les enfants.

### **I.11. Rifampicine**

La rifampicine peut être utile dans les infections staphylocoque. La préparation orale présente une charge osmolaire élevé, ce qui exclut son utilisation chez les prématurés. Chez les nouveau-nés à terme, la dose de 5 mg / kg toutes les 12 heures par voie IV est généralement efficace. Il est important de ne pas dépasser cette dose [229-231].

### **I.12. Fluoroquinolones**

Bien que les effets secondaires ostéo-articulaires ne semblent pas être un problème [232], le potentiel de toxicité pour le cartilage des articulations portantes chez les enfants a limité l'utilisation des fluoroquinolones aux seules situations où il n'existe pas d'autres options thérapeutiques [85]. Ils ont été utilisés en particulier, pour traiter les infections dues à *Enterobacter cloacae* multirésistantes.

Le dosage de la ciprofloxacine variait de 10 à 40 mg / kg / jour, administrée par voie IV en deux doses [233-235].

L'utilisation d'une fluoroquinolone chez le nouveau-né, ciprofloxacine essentiellement mais péfloxacin ou ofloxacine dans quelques cas, a été rapportée. Les indications étaient des infections septicémiques, méningées, et des abcès cérébraux.

Des publications récentes ont confirmé l'intérêt de la ciprofloxacine dans les méningites néonatales et, dans certains cas, chez les nouveau-nés.

L'importante concentration tissulaire des quinolones, en particulier dans les macrophages, contraste avec la mauvaise diffusion tissulaire des céphalosporines et l'inactivation des aminosides par le pus. De plus, les quinolones, contrairement aux bêta-lactamines, sont actives sur les bactéries dont la croissance est lente et, donc, dans les collections suppurées. Cette particularité pharmacodynamique est probablement en relation avec leur efficacité dans le traitement des abcès cérébraux compliquant des méningites à salmonelles chez le nouveau-né. Enfin, la localisation parenchymateuse cérébrale des méningites bactériennes néonatales est probablement contemporaine de la contamination du liquide céphalo-rachidien et, donc, est une conséquence de la bactériémie initiale plutôt que secondaire à la localisation méningée. Le développement de la localisation septique, initialement microscopique, ne semble pas prévenu par les céphalosporines dont la concentration tissulaire est insuffisante.

Ces constatations nous ont amené à introduire une fluoroquinolone comme traitement préventif des localisations parenchymateuses cérébrales. Elle est associée à l'antibiothérapie « classique » des méningites néonatales et utilise la ciprofloxacine à la posologie de 10 mg/kg, 2 à 3, 1 fois par 24 heures pendant les 4 premiers jours du traitement.

La tolérance des fluoroquinolones, chez le nouveau-né paraît bonne. Elles présentent une toxicité potentielle sur le système nerveux central, dans 0,9 à 2,1 % des cas [53], et peuvent également potentialiser la neurotoxicité d'autres médicaments dont la caféine et la théophylline. Une coloration grise des dents a été rapportée sans que les critères d'imputabilité soient convaincants.

### **I.13. Métronidazole**

Il est fréquemment utilisé dans l'entérocólite nécrosante, en particulier si la perforation est présente, et dans la colite associée aux antibiotiques causée par le *Clostridium difficile* [236-238]. La posologie (IV, ou orale) est de 7,5 mg/kg toutes les 12 heures. L'intervalle doit

être de 48 heures pour les nouveau-nés avec le poids de naissance <1200 g, toutes les 24 heures pour les nouveau-nés avec le poids de naissance compris entre 1200g et 2000g dans la première semaine de vie.

Chez les nouveau-nés à terme, après la première semaine de vie, la posologie peut être doublée. Les principaux effets secondaires du métronidazole sont des nausées, des vomissements, de la neutropénie, et rarement des convulsions.

### **I.14. Linézolide**

Le linézolide est un membre d'une nouvelle classe d'antibiotiques synthétiques appelés oxazolidinones. Il a été approuvé par la FDA pour une utilisation chez les adultes et par la suite (Décembre 2002) chez les enfants [239-242] pour le traitement des résistances à la vancomycine des *Entero faecium*, les pneumonies nosocomiales et communautaires à *S. aureus* ou *S. pneumoniae* sensible à la pénicilline. La demi-vie d'élimination va de 4 à 6 heures chez l'adulte après administration de doses uniques et multiples, indépendamment de la voie d'administration [244]. Les concentrations de linézolide sont augmentées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et d'insuffisance rénale, cependant, les réductions de dosage ne sont pas justifiées à ce moment [243]. Dans le domaine néonatal, relativement peu de données sont disponibles. Les nouveau-nés ont des valeurs de dédouanement semblables à ceux des adultes, sauf dans la première semaine de vie [244].

Dans une étude de phase III multicentrique randomisée et contrôlée, DeVille et al [245] ont montré que le taux de guérison clinique était plus élevé avec le linézolide que la vancomycine (77,5 % vs 61,1%) utilisé chez 63 nouveau-nés présentant une infection nosocomiale sévère à Gram positif. Chez les nouveau-nés prématurés < 7 jours de la vie, une posologie de 10 mg / kg toutes les 12 h doit être engagée, mais un schéma thérapeutique de 10 mg / kg toutes les 8 h doit être pris en compte pour ceux qui ont une réponse clinique insuffisante. La même posologie doit être appliquée pour tous les nouveau-nés à partir du septième jour de vie [246].

Le linézolide est généralement bien toléré, des effets indésirables importants comprennent l'anémie, la thrombocytopénie et la neutropénie [247-249].

## **II. Voie d'administration des antibiotiques et précautions**

### **II.1. La voie intraveineuse**

La voie IV est la seule voie recommandée. Elle doit être réalisée de manière rigoureuse [250-252]. Elle peut se faire, selon le type d'antibiotique, à l'aide d'une perfusion ou en IVD sur un

cathéter court éventuellement laissé en place ou sur une aiguille épicroânienne à chaque injection.

L'administration de deux ou plusieurs antibiotiques doit être séparée par une purge compte tenu des incompatibilités physico-chimiques. En effet, les  $\beta$ -lactamines et les aminosides peuvent s'inactiver mutuellement. Cette inactivation touche surtout gentamicine et carbénicilline, et dans une moindre mesure amikacine et isepamicine [253].

## **II.2. La voie intramusculaire**

La voie IM est fortement déconseillée pour ses effets locaux toxiques et pour la douleur, même si des auteurs comme Boyer et Gotoff la proposent pour la pénicilline [254]. Elle n'est acceptable que dans des cas exceptionnels en cas d'impossibilité (temporaire) de la voie IV.

## **II.3. La voie orale**

Bien que la voie per os présente un intérêt pharmaco-cinétique certain pour l'amoxicilline, avec des concentrations suffisantes vis-à-vis du Streptocoque B [255], il n'y a pas d'études d'efficacité clinique ou bactériologique publiées. Des études spécifiques (efficacité, doses, tolérance générale et digestive, modification de la flore intestinale...) sont indispensables avant d'envisager de recommander cette pratique.

## **III. Risque de résistance aux antibiotiques**

La modification de la flore individuelle du nouveau-né receveur (par exemple apparition d'entérobactéries résistantes aux céphalosporines) et/ou de la flore des autres nouveau-nés d'un service [256] doit faire envisager une utilisation raisonnée des antibiotiques [250] et revenir à des antibiotiques à spectre plus étroit tels que la pénicilline vis-à-vis du SB par exemple [257, 258].

De manière générale, l'utilisation systématique d'antibiotiques chez les mères ou chez les nouveau-nés pourrait induire des résistances aux antibiotiques. Si les streptocoques B restent sensibles à la pénicilline ou l'ampicilline [260], depuis l'instauration de l'administration de pénicilline ou d'ampicilline en per partum dans la prévention du Streptocoque B, des germes autres que les Streptocoques B développent des résistances et leur incidence augmente [259, 262]. Dans une étude récente [40], l'incidence des infections maternofoetales (IMF) chez les nouveau-nés de moins de 1500 g a diminué entre la période 1991-1993 et 1998-2000 de 19,3



‰ à 15,4 ‰ correspondant à une diminution de l'incidence des IMF à SB (5,9 ‰ à 1,7 ‰) compensée par une plus faible augmentation des IMF à E coli (3,2 ‰ à 6,8 ‰).

D'autres études font état d'avis divergents sur l'augmentation des résistances et l'augmentation d'incidence pour les autres germes que les SB [256, 259, 260, 263-266].

Le rôle respectif de l'ATB pendant la grossesse ou per partum est discuté. Enfin, dans une enquête prospective, il a été montré que l'incidence des colonisations de germes résistants à l'antibiotique empirique prescrit initialement était 18 fois plus élevée en cas d'utilisation d'amoxicilline-céfotaxime qu'en cas d'utilisation de pénicilline-tobramycine [262].

Au total, l'instauration de recommandations de traitement par pénicilline ou ampicilline à 20 ou 30 % des parturientes et à 10 % à 20 % des nouveau-nés devra être associée à la surveillance de l'incidence des IMF en particulier aux autres germes que les streptocoques ainsi qu'à l'évolution des résistances des Streptocoques B et surtout des autres germes [268].

## **IV. choix de l'antibiothérapie**

### **IV.1. Traitement systématique des nouveau-nés**

Il est fortement déconseillé de traiter systématiquement les nouveau-nés à la naissance en raison de l'impact délétère sur l'écologie bactérienne et de l'absence de bénéfice direct pour le nouveau-né.

### **IV.2. Critères de décision**

Les critères de décision sont les critères anamnestiques et les signes cliniques. En cas de signes cliniques (nouveau-nés symptomatiques), une revue de littérature [270] fait état de l'indication d'antibiothérapie reconnue par tous les experts.

Le problème se situe pour les nouveau-nés asymptomatiques. Les avis sont très divers et basés sur des avis d'experts. Par exemple, une indication de traitement antibiotique est proposée selon l'existence d'une chorio-amnionite, d'un traitement ATB chez la mère, de la durée de l'antibioprophylaxie per partum / 4 heures et/ou du nombre de doses reçues par la mère [269, 271-275]. Une seule étude de type evidence-based [276] indique les facteurs de traitement suivants :

Fièvre maternelle  $\geq 38^{\circ}6$  C, chorio-amnionite si la mère n'est pas traitée, examen clinique néonatal initial anormal, valeur des neutrophiles  $< 10^{\circ}$  percentile selon l'âge en heures, liquide amniotique avec méconium.

### **IV.3. Indications du traitement du nouveau-né dans une infection maternofoetale**

#### ***IV.3.1. Le nouveau-né est symptomatique dans un contexte infectieux ou sans raison apparente (grade A)***

Un traitement ATB probabiliste IV doit être administré EN URGENCE après bilan clinique, bactériologique (une hémoculture, ponction lombaire si l'état de l'enfant le permet) et biologique [269, 270, 274, 277, 278]. Après 48 heures de traitement, une mise au point est faite sur l'état clinique de l'enfant, les résultats des examens biologiques et microbiologiques, pour décider ou non de prolonger le traitement. Si le traitement est continué, il faut l'adapter au germe retrouvé (Figure 4).

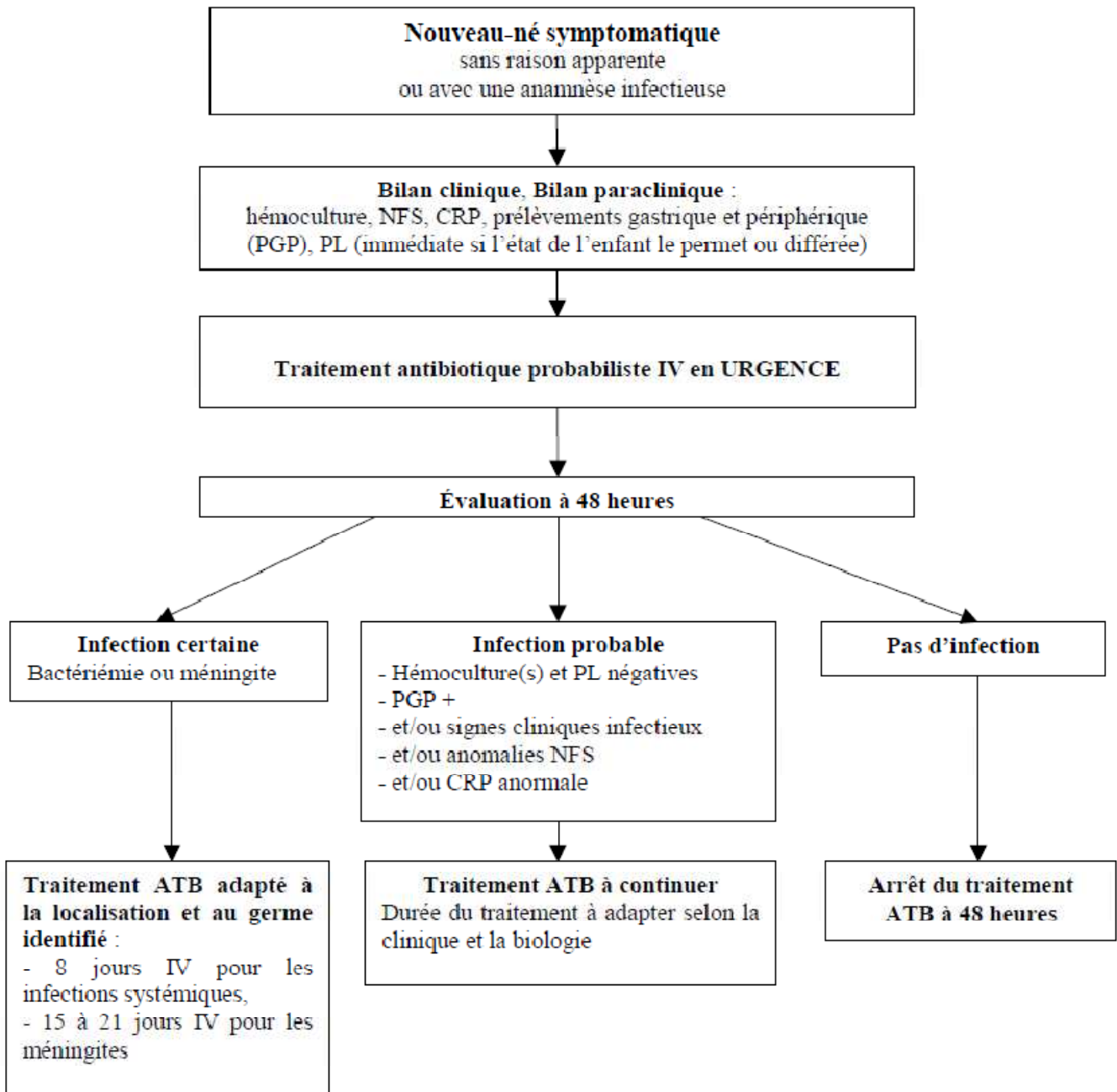
#### ***IV.3.2. Le nouveau-né est asymptomatique (grade B)***

En l'absence de signes cliniques (nouveau-né asymptomatique), l'indication d'un traitement ATB, est basée sur les arguments anamnestiques, biologiques et bactériologiques.

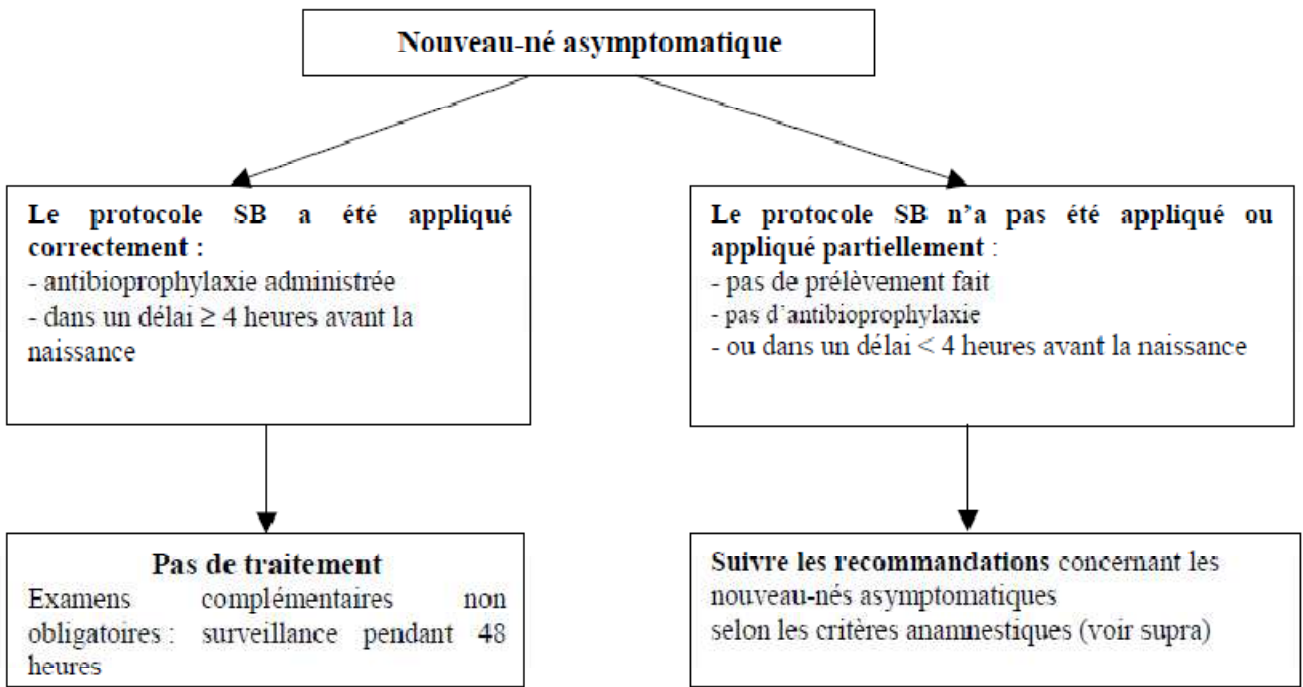
Deux situations doivent entraîner une antibiothérapie chez le nouveau-né : en cas de chorioamniotite chez la mère et d'atteinte du jumeau.

Dans les autres situations, en l'absence de données scientifiques et compte tenu des données concernant la réalisation et l'interprétation des examens complémentaires, les experts recommandent de tenir compte des critères anamnestiques majeurs et mineurs et des conditions locales de réalisations des examens (en urgence ou non), des techniques de laboratoires après avoir établi avec les biologistes et les microbiologistes des normes locales (notamment pour le prélèvement gastrique et périphérique, et pour la CRP).

En cas d'indication d'un « protocole Strepto B », (Figure 5).



**Figure 4.** Indication d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né symptomatique [302].



**Figure 5.** Indication d'un traitement antibiotique chez un nouveau-né asymptomatique dans le cadre d'un protocole « Streptocoque B » [302].

#### IV.4. Le choix de l'antibiotique initial selon le germe [302]

Une association de deux ATB est recommandée dans toutes les situations ( $\beta$ -lactamine + aminoside).

Si l'enfant est symptomatique avec un tableau clinique préoccupant (troubles hémodynamiques et/ou troubles respiratoires persistants et/ou troubles neurologiques) ou si la mère a reçu une antibiothérapie prolongée récente ou si elle a été hospitalisée de manière récente et prolongée, une association de trois antibiotiques est conseillée avec ampicilline/amoxicilline + céfotaxime + aminoside. Le choix de l'antibiotique initial selon le germe se fera sur des renseignements anamnestiques maternels et sur le résultat des prélèvements gastrique et périphérique du nouveau-né en se guidant sur les éléments suivants:

- Streptocoques B et autres streptocoques (*S mitis* ou *S sanguis*) (cocci G +) : pénicilline ou ampicilline/amoxicilline + aminoside. Le céfotaxime doit être réservé aux méningites à SB ;
- Listeria (cocco-bacilles G +) : ampicilline/amoxicilline + aminoside ;
- Bacilles Gram - : céfotaxime + aminoside ;
- Pas de germe pressenti : traitement à adapter selon l'état du nouveau-né, l'hospitalisation de la mère et selon l'écologie locale : ampicilline/amoxicilline + aminoside ; ou ampicilline/amoxicilline + céfotaxime + aminoside ;

- Anaérobies : pénicilline ou ampicilline/amoxicilline + métronidazole.

#### ***IV.4.1. Critères d'arrêt et durée du traitement antibiotique***

La durée du traitement antibiotique ne repose pas sur des critères objectifs. Une seule étude a été identifiée : il s'agit d'une étude rétrospective [267].

Les recommandations pour la durée du traitement antibiotique sont les:

##### Pour les $\beta$ -lactamines

- Diagnostic bactériologique confirmé (hémoculture, LCR) : traitement IV adapté au germe et à la localisation de l'infection d'une durée de 8 jours pour les bactériémies, et de 15 à 21 jours au minimum selon le germe pour les méningites. Les méningites à germes à gram négatif nécessitent habituellement des traitements plus longs [261] ;
- Diagnostic d'infection probable (avec signes cliniques, et/ou biologiques, et documentée par des prélèvements bactériologiques positifs autres que sang et LCR) : le traitement est arrêté lorsque l'examen clinique est normal et le bilan biologique normalisé. Les normes de CRP doivent être établies en lien avec les biologistes dans chaque centre. Une CRP qui se maintiendrait élevée sur plusieurs dosages doit faire envisager la persistance de l'infection et notamment une localisation tissulaire (méningite, ostéo-arthrite...);
- Diagnostic d'infection non confirmé : arrêt du traitement antibiotique à 48 heures.

##### Pour les aminosides

Deux injections au total sont préconisées. Elles seront espacées d'au moins 24 à 48 heures selon l'âge gestationnel et l'état clinique de l'enfant. La durée du traitement des aminosides peut être prolongée en cas d'infection sévère ou en cas de germe particulier.

#### ***IV.4.2. Surveillance du nouveau-né***

La nécessité de reconnaître précocement les signes cliniques en cas d'infection maternofoetale est bien établie. La surveillance, surtout dans les premières 12 heures, et, en général, au cours du séjour du nouveau-né en maternité ou en centre de soins, est impérative pour la reconnaissance précoce des signes cliniques. Elle doit être effectuée (et enregistrée sur des documents à des fins de preuve) par des personnes compétentes en néonatalogie.

Une durée de surveillance d'au moins 48 heures est généralement préconisée pour tous les nouveau-nés normaux ou suspects d'infection, car 95 % des IMF surviennent dans les 48 premières heures [87, 88, 224, 273].

Cependant, pour d'autres auteurs, il n'y a pas de consensus ou d'étude définitive sur ce sujet [270], mais, au-delà de 72 heures, on parle d'infections néonatales tardives.

#### **IV.5. le choix de l'antibiotique dans une infection néonatale tardive**

##### ***IV.5.1. Infections néonatales tardives primitives [303]***

Le choix du traitement initial est basé sur la pathologie et la connaissance de l'épidémiologie bactérienne. Le contexte clinique et les signes biologiques et radiologiques permettent souvent d'orienter le choix de l'antibiothérapie.

Le choix de la voie, intraveineuse ou per os, dépend de la sévérité des signes cliniques et de la tolérance digestive. L'identification du germe permet d'optimiser l'antibiothérapie; cette identification n'est formelle que par un prélèvement «central », sinon l'antibiothérapie reste probabiliste.

Après isolement du germe:

- *Haemophilus influenzae* : céfotaxime, ceftriaxone ou amoxicilline/acide clavulanique ou amoxicilline ± aminoside ;
- pneumocoque: amoxicilline ou céfotaxime ou ceftriaxone ; si méningite, céfotaxime (300 mg/kg/j) + vancomycine (60 mg/kg/j) ;
- *S. aureus* : bien que 80 % des souches communautaires soient sensibles à la méthicilline, la vancomycine, associée à la gentamicine, est utilisée en première intention;
- *C. trachomatis* et mycoplasmes (*Ureaplasma urealyticum* et *Mycoplasma hominis*) : exceptionnellement, dans les formes sévères, ciprofloxacine intraveineuse (hors AMM); dans les autres formes, macrolide per os, type josamycine.

##### ***IV.5.2. Infections nosocomiales***

Le choix de l'antibiothérapie initiale repose sur la connaissance de l'épidémiologie bactérienne et celle des facteurs de risque, en particulier l'existence ou non d'un cathéter veineux central

L'antibiothérapie initiale doit être active sur les staphylocoques résistants à la méthicilline, les entérobactéries et les *Pseudomonas* si ce germe a été isolé antérieurement. La combinaison la plus employée associe vancomycine, ceftazidime ou céfotaxime et gentamicine [304]. Plus de 80 % des staphylocoques nosocomiaux (essentiellement SCoN) sont résistants à la méthicilline et les *Pseudomonas* sont résistants au céfotaxime; en l'absence de *Pseudomonas* (coproflora récente ou épidémiologie du service), le choix du céfotaxime est préférable.

La colonisation, en règle digestive, par un germe résistant aux C3, implique d'utiliser un antibiotique efficace d'emblée, l'imipénème ou le méropénème.

L'association est réduite à une bithérapie dès l'isolement du germe, circonstance beaucoup plus fréquente que dans les IMF.

En l'absence de germe, la vancomycine est poursuivie, sous surveillance des taux sériques [305], et la céphalosporine habituellement arrêtée; en l'absence de cathéter veineux central, la céphalosporine est poursuivie seule.

En cas d'infection associée à un cathéter veineux central, l'isolement d'un SCoN autorise le maintien du cathéter si l'évolution initiale est rapidement favorable et si le cathéter est indispensable.

Inversement, si l'évolution est défavorable ou si un pathogène inhabituel est isolé des hémocultures (*S. aureus*, *Pseudomonas*, entérobactérie), le retrait du cathéter conditionne le pronostic vital.

La décision la plus difficile reste, comme pour les infections primitives, d'arrêter le traitement en cas d'hémoculture négative, et donc de réduire le risque de résistance aux antibiotiques.

# **PARTIE PRATIQUE**



# **Chapitre III**

## **Analyse de la Prescription des Antibiotiques dans le Service de Néonatalogie**

## **I. Matériels et méthodes**

### **I.1. Lieu de l'étude**

#### ***I.1.1. Le service de néonatalogie de l'établissement hospitalier spécialisé mère enfant (EHS mère enfant)***

Le service de néonatalogie est réservé aux nouveau-nés, nés à terme et prématurés. Il est d'une superficie de 100 m<sup>2</sup> et d'une capacité de 30 lits (10 couveuses et 20 berceaux). Il est composé de 2 unités dont une dédiée à la réanimation néonatale et l'autre aux nouveau-nés ne nécessitant pas de soins intensifs de la période néonatale.

#### ***I.1.2. Le personnel du service de néonatalogie***

L'équipe médicale se compose de :

- Un maître de conférences A, chef de service ;
- Trois médecins assistants spécialistes en pédiatrie ;
- Quatre médecins résidents en pédiatrie ;
- Six à huit internes en médecine.

L'équipe paramédicale se compose de :

- Trois cadres supérieurs de santé publique (surveillant médical) ;
- Quatre infirmières de santé publique (ISP) et dix ISP puéricultrices diplômées ;
- Une secrétaire médicale ;
- Une agent d'hygiène du service (agent de propreté) ;
- Quatre agents d'hygiène du matériel (ATS) ;
- Quatre assistantes maternelles ;
- Des stagiaires du croissant rouge algérien.

#### ***I.1.3. Activité de service d'hospitalisation de néonatalogie***

La néonatalogie est une spécialité médicale de pédiatrie qui concerne des populations âgées de 0 à 28 jours. Les patients pris en charge relèvent de pathologies néonatales telles que :

Prématurité, retard de croissance intra utérin (poids de naissance < 2500 grammes), détresse respiratoire (pneumothorax, retard de résorption...), souffrance fœtale aiguë, infection, anomalies chromosomiques, ictères néonatale, pathologies cardiaques, malformations (cardiaque, digestive, urinaire, faciale...), troubles métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie...).

L'organisation actuelle des soins, en service de néonatalogie, est fondée sur la prise en charge globale du nouveau-né par le personnel soignant. Les médecins, les puéricultrices, les infirmières et les aides-soignantes travaillent en collaboration. Tous les jours de l'année, 24 sur 24 heures, l'unité assure la surveillance et les soins spécialisés des nouveau-nés de la commune de Tlemcen présentant des détresses graves ou des risques vitaux.

## **I.2. Plan d'étude et recueil des données**

### ***I.2.1. Type d'étude et durée***

Il s'agissait d'une étude de cohorte descriptive réalisée au niveau du service de néonatalogie EHS (mère et enfant) Tlemcen.

Elle consistait en un suivi régulier quotidien de la prescription des antibiotiques jusqu'à la sortie du nouveau-né, elle a eu lieu entre le 01 Novembre 2013 et le 30 Avril 2014 (6 mois).

### ***I.2.2. Critères d'inclusion***

Etaient inclus dans cette étude, tous les nouveau-nés âgés d'une heure de vie à 28 jours admis au service de néonatalogie de l'EHS Mère-enfant de Tlemcen pendant la période d'étude, quel que soit le motif d'hospitalisation, ayant reçu un traitement antibiotique.

### ***I.2.3. Critères d'exclusion***

Etaient exclus dans cette étude les patients hospitalisés n'ayant pas bénéficié de prescriptions d'antibiotique ou les patients dont l'âge est supérieur à 28 jours.

### ***I.2.4. Recueil des données et questionnaire***

Le recueil des données a été réalisé par les renseignements portés sur les dossiers médicaux, complétées en cas de besoin par des informations auprès des médecins traitants.

## **Questionnaire**

Pour chaque patient, une fiche d'informations était remplie contenant les différentes informations suivantes :

- Informations relatives au malade
  - ✓ L'âge gestationnel.

- ✓ Âge à l'admission.
- ✓ Sexe.
- ✓ Provenance.
- Antécédents familiaux
  - ✓ Âge du père.
  - ✓ Âge de la mère.
  - ✓ Notions d'infection chez la mère.
  - ✓ La voie d'accouchement.
- Diagnostic
  - ✓ Motif d'hospitalisation.
  - ✓ Diagnostic retenu.
  - ✓ Durée d'hospitalisation.
- Examens clinique
- Examen paraclinique
- Antibiothérapie
  - ✓ Antibiotiques prescrits.
  - ✓ Voie d'administration.
  - ✓ Les associations d'antibiotique.
  - ✓ La posologie.
  - ✓ La durée du traitement.
  - ✓ Changements du traitement.
- Evolution.

#### ***1.2.5. Saisie, traitement et analyse des données***

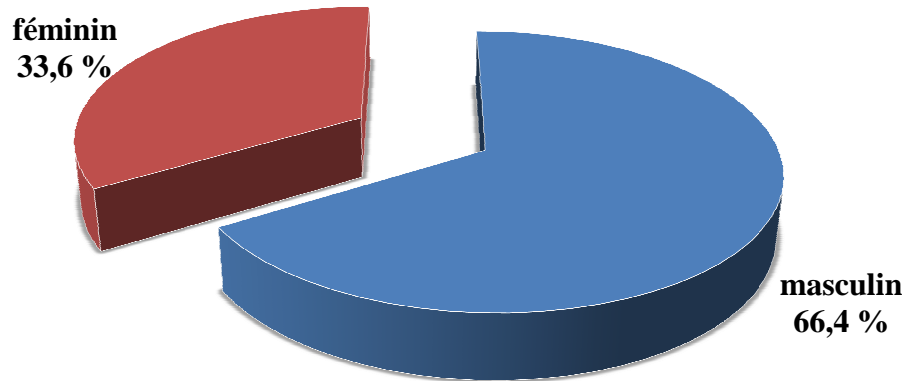
Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS 17.

## **II. Résultats de l'étude**

Durant cette étude 238 malades hospitalisés (pour au moins un jour) ont bénéficié d'une prescription d'antibiotique, ce qui correspond à environ 1 à 1,5 entrées par jour où le nouveau-né a reçu une antibiothérapie ; le nombre des prescriptions d'antibiotique était 636 ce qui correspond à 3,5 prescriptions d'antibiotique par jour.

## II.1. Résultats descriptifs

### II.1.1. Etude selon le sexe



**Figure 6.** Répartition des patients selon le sexe

Le sexe ratio est de 1,98 en faveur du sexe masculin.

### II.1.2. Etude selon l'âge à l'admission

**Tableau V.** Répartition des patients selon la tranche l'âge.

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage %
0 – 7 jours	181	76,05
8 – 14 jours	26	10,92
15 – 28 jours	31	13,03
<b>Total</b>	<b>238</b>	<b>100</b>

La majorité des patients avaient un âge compris entre 0 et 7 jours, avec 76,05 % des cas, suivis des nouveau-nés de 15 à 28 jours avec 13,03%.

L'âge moyen à l'admission était de  $4,66 \pm 7,639$  jours avec une médiane de 0 jours.

*II.1.3. Etude selon l'âge gestationnel***Tableau VI.** Répartition des patients selon l'âge gestationnel.

Age gestationnel (semaines)	Catégorie	Effectif	Pourcentage %
< 28	Prématurité extrême	3	1,26
28 – 32	Grande prématurité	30	12,61
33 – 37	Prématurité modérée	58	24,37
38 – 41	Terme	96	40,34
> 41	Post terme	2	0,84
	Indéterminé	49	20,58
	<b>Total</b>	<b>238</b>	<b>100</b>

Les nouveau-nés à terme sont les plus représentés avec un pourcentage de 40,34 % suivis par les nouveau-nés avec une prématurité modérée avec un pourcentage de 24,37 %. Les nouveau-nés les moins représentés sont les nouveau-nés post terme avec un pourcentage de 0,84 %.

L'âge gestationnel moyen était de  $37,11 \pm 4,262$  semaines avec une médiane de 39 semaines.

*II.1.4. Etude selon la provenance***Tableau VII.** Répartition des cas selon la provenance

Provenance	Effectif	Pourcentage %
De l'établissement (in born)	156	65,5
Hors établissement (out born)	82	34,5
<b>Total</b>	<b>238</b>	<b>100</b>

La majorité des patients venaient directement de l'établissement mère-enfant, soit 65,5 % des cas.

*II.1.5. Etude selon les caractères sociodémographiques des parents*

**Tableau VIII.** Répartition des cas selon les caractères sociodémographiques des parents

	Catégorie	Effectif	Pourcentage %	Moyenne	Ecart-type	Médiane
Age des pères (n=238)	< 27	4	1,68	37,15	8,280	36,00
	27 – 50	80	33,61			
	> 50	4	1,68			
	Indéterminé	150	63,03			
Age des mères (n=238)	< 19	5	2,1	29,84	6,677	30,00
	19 – 30	104	43,7			
	31 – 40	77	32,35			
	> 40	11	4,62			
	Indéterminé	41	17,23			
Voie d'accouchement (n=238)	Césarienne	62	26,1	-	-	-
	Voie basse	101	42,4			
	Indéterminée	75	31,5			

*II.1.6. Etude selon le motif d'hospitalisation*

**Tableau IX.** Répartition des cas selon les motifs d'hospitalisation

Motif d'hospitalisation	Effectifs	Pourcentage
Prématurité	54	22,7
SINN *	27	11,3
SIPN*	13	5,5
DR*	59	24,8
Hyperthermie	7	2,9
Hypothermie	4	1,7
refus de tété	5	2,1
Omphalite	7	2,9
infection urinaire	1	0,4
Bronchiolite	21	8,8
Autre*	40	16,8
Total	238	100

\*Autre : asphyxie néonatale, syndrome polymalformatif, hydrocéphalie, spina bifida, déshydratation, anémie, ictère. SINN : suspicion d'infection néonatale. SIPN : suspicion d'infection postnatale. DR : Détresse respiratoire.

Les nouveau-nés entrant avec une détresse respiratoire (DR) sont les plus représentés à raison de 24,8 %, suivie des prématurés 22,7 % et les nouveau-nés avec suspicion d'infection néonatale (SINN) 11,3 %.

Les nouveau-nés entrant avec une infection urinaire sont les moins représentés avec un seul cas avec un taux de 0,4 %.

Pour les nouveau-nés entrant avec un signe non infectieux, le taux était de 16,8 %.

### II.1.7. Etude selon le diagnostic retenu

**Tableau X.** Répartition des cas selon le diagnostic retenu

<b>Diagnostic secondaire</b> <b>Diagnostic primaire</b>	<b>Antibiothérapie non justifiée</b> N (%)	<b>Septicémie</b> N (%)	<b>Méningite</b> N (%)	<b>Infection pulmonaire</b> N (%)	<b>Omphalite</b> N (%)	<b>Infection urinaire</b> N (%)	<b>Total</b> N (%)
<b>Maladie non infectieuse</b>	9 (3,8)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	9(3,8)
<b>Infection précoce maternofoetale</b>	0(0,0)	106(44,5)	16(6,7)	36(15,1)	0(0,0)	1(0,4)	159(66,8)
<b>Infection tardive primitive</b>	0(0,0)	27(11,3)	2(0,8)	29(12,2)	7(2,9)	1(0,4)	66(27,7)
<b>Infection nosocomiale</b>	0(0,0)	2(0,8)	0(0,0)	1(0,4)	1(0,4)	0(0,0)	4(1,7)
<b>Total</b>	9(3,8)	135(56,7)	18(7,6)	66(27,7)	8(3,4)	2(0,8)	238(100)

L'infection majoritaire était la septicémie d'origine maternofoetale à raison de 44,5 % suivie des infections pulmonaires d'origine maternofoetale 15,1%, et des infections pulmonaires tardives primitives 12,2 %.

L'infection urinaire d'origine maternofoetale et tardive, l'omphalite d'origine nosocomial et l'infection pulmonaire d'origine nosocomial représentent les infections minoritaires avec un taux de 0,4 % chacune.

Pour les autres maladies non infectieuses, pour lesquelles l'antibiotique a été prescrit à titre prophylactique, le taux était de 3,8 %.



**II.1.8. Etude selon la durée d'hospitalisation**

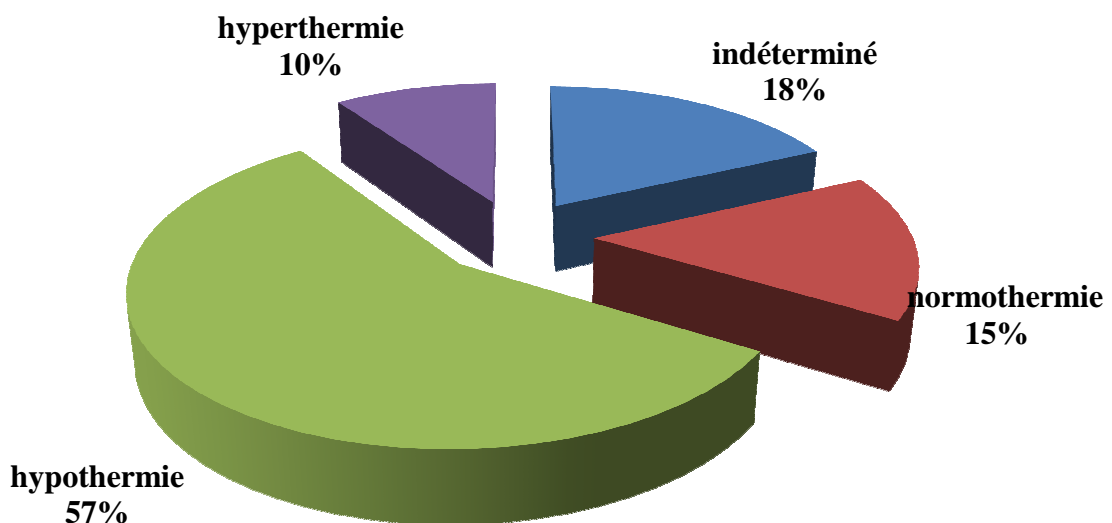
**Tableau XI.** Répartition des cas selon la durée d'hospitalisation

Durée d'hospitalisation	Effectif	Pourcentage %
De 1 à 5 jours	59	24,79
De 6 à 10 jours	79	33,19
De 11 à 15 jours	43	18,07
De 16 à 20 jours	21	8,82
> 20 jours	31	13,03
Indéterminée	5	2,1
<b>total</b>	<b>238</b>	<b>100</b>

La durée moyenne d'hospitalisation était de  $11,47 \pm 9,378$  jours (allant de 1 jour à 52 jours) avec un intervalle de confiance à 95 % : [10,26-12,68] et une médiane de 9 jours. Les patients dont le séjour, était de 6 à 10 jours et de 1 à 5 jours, étaient les plus nombreux à raison de 33,19 % et 24,79 % respectivement.

**II.1.9. Etude selon les examens cliniques**

Etude selon la température à l'admission



**Figure 7.** Répartition des cas selon la température à l'admission

57 % des nouveau-nés présentaient une hypothermie à leur admission.

La température moyenne à l'admission était de  $35,722 \pm 1,7404$  °c (allant de 32 °c à 40 °c) avec un intervalle de confiance à 95 % : [35,47-35,96] et une médiane de 36 °c.

Etude selon le poids des nouveau-nés

**Tableau XII.** Répartition des cas selon le poids du nouveau né.

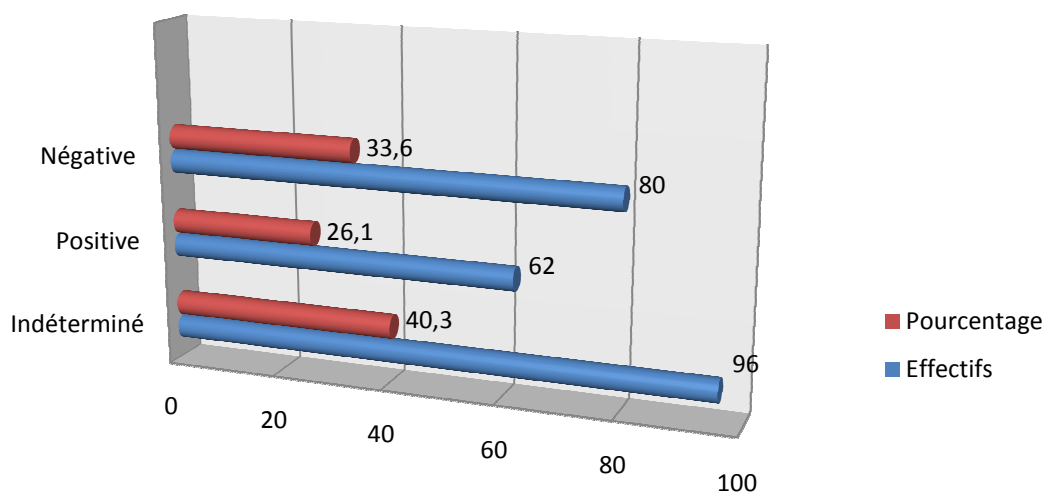
Poids (grammes)	Catégorie	Effectif	Pourcentage %
< 1000	Petit poids de naissance extrême	1	0,42
1000 – 1499	Très petit poids de naissance	15	6,30
1500 – 2500	Petit poids de naissance	81	34,03
> 2500	Poids de naissance normal	141	59,25
<b>Total</b>		<b>238</b>	<b>100</b>

Le poids moyen des nouveau-nés à leur admission était de  $2825 \pm 887,652$  grammes (allant de 700 grammes à 5000 grammes) avec une médiane de 2860 grammes.

Les patients dont le poids était de plus de 2500 g et de 1500 g à 2500 g, étaient les plus nombreux à raison de 59,25 % et 34,03 % respectivement.

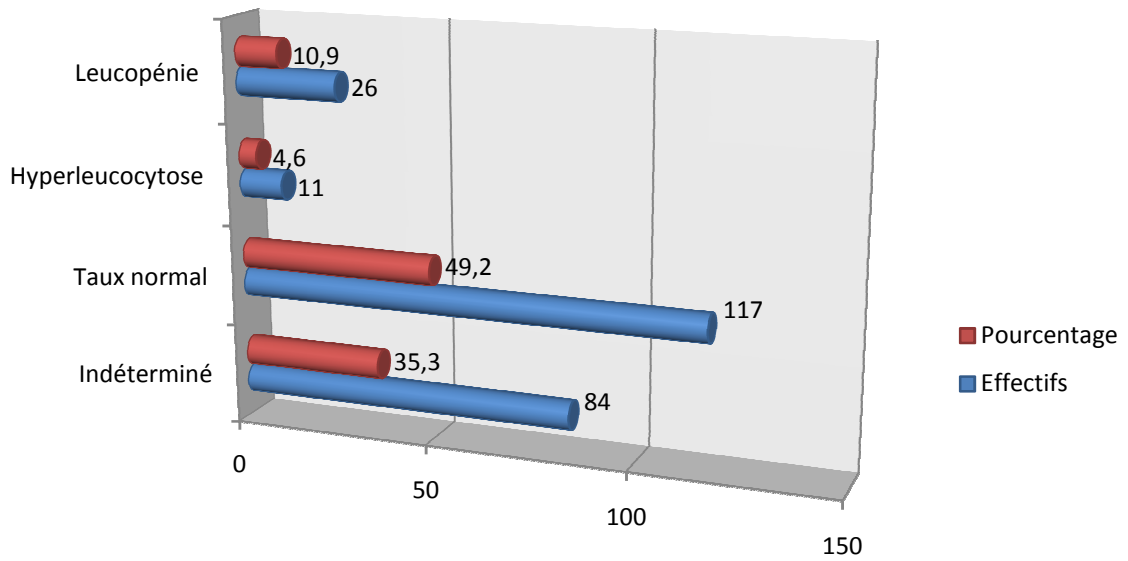
**II.1.10. Etude selon les examens paracliniques**

Etude selon le résultat de CRP



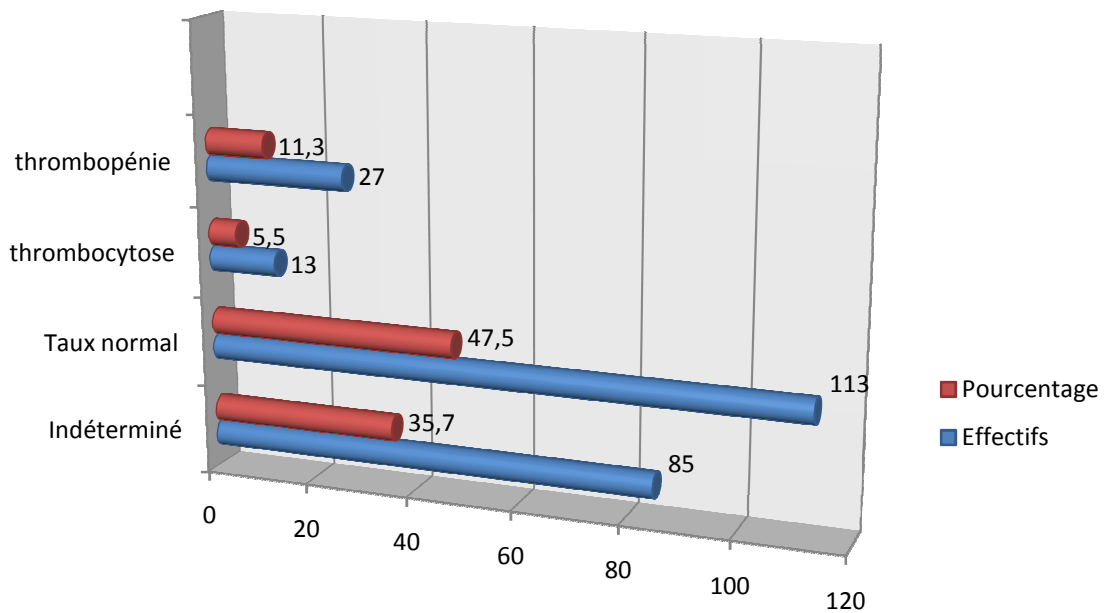
**Figure 8.** Répartition des cas selon le résultat de CRP

Etude selon le taux des globules blancs



**Figure 9.** Répartition des cas selon le taux des globules blancs

Etude selon le taux des plaquettes



**Figure 10.** Répartition des cas selon le taux des plaquettes

**II.1.11. Etude selon l'évolution**

**Tableau XIII.** Répartition selon l'évolution des cas.

Evolution	Effectif	Pourcentage %
Favorable	195	81,9
Décès	36	15,1
Inconnue	7	2,9
<b>Total</b>	<b>238</b>	<b>100</b>

On a noté une mortalité néonatale de 15,1 %.

**II.1.12. Etude selon l'antibiotique prescrit au cours d'hospitalisation**

**Tableau XIV.** Répartition des prescriptions selon le type d'antibiotique

Famille d'ATB	Antibiotique prescrit	Effectif	Pourcentage %		N* n(%)	DC* n(%)	I* n(%)
Pénicillines	Ampicilline	186	29,25		153(78,46)	29(80,55)	4(54,14)
	Oxacilline	12	1,89	32,55*	10(5,13)	1(2,77)	1(14,28)
	Amoxicilline	9	1,41		7(3,59)	1(2,77)	1(14,28)
Céphalosporines de 3ème génération	Céfotaxime	181	28,46	28,46	140(71,95)	35(97,22)	6(85,71)
Aminosides	Gentamycine	220	34,6	34,6	178(91,28)	36(100)	6(85,71)
Macrolides	Josamycine	14	2,2	2,2	13(6,66)	0(0,00)	1(14,28)
Carbapénèmes	Imipénème	8	1,26	1,26	7(3,59)	1(2,77)	0(0,00)
Glycopeptides	Vancomycine	1	0,15	0,15	0(0,00)	0(0,00)	1(14,28)
Imidazoles	Métronidazole	5	0,78	0,78	3(1,54)	2(5,55)	0(0,00)
<b>Total</b>		<b>636</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	-	-	-

\* pourcentage total des pénicillines, DC : décès, N : normal, I : inconnu.

La gentamycine (34,6%), l'ampicilline (29,5 %) et le céfotaxime (28,46%) étaient de loin les antibiotiques les plus prescrits, suivis de la josamycine et l'oxacilline avec un taux de 2,2 % et 1,89 % respectivement. Par contre la vancomycine n'a été prescrit qu'une fois, soit 0,15 %.

La famille d'antibiotique la plus utilisée était celle des aminosides elle constitue 34,6 % de l'ensemble des antibiotiques prescrits.

### II.1.13. Etude selon la voie d'administration

**Tableau XV.** Répartition selon la voie d'administration des antibiotiques.

Voie d'administration	Effectif	Pourcentage %
Voie intra veineuse directe	446	70,13
Voie intra veineuse lente	148	23,27
Voie intra musculaire	27	4,25
Voie orale	15	2,35
<b>Total</b>	<b>636</b>	<b>100</b>

La voie intra veineuse directe était la voie la plus utilisée (70,13 %).

### II.1.14. Etude des associations d'antibiotiques

**Tableau XVI.** Répartition des antibiotiques selon leurs associations.

Association	Effectif	Nombre d'antibiotique*	Pourcentage
Monothérapie	15	15	6,30
Bithérapie	76	160	31,93
Trithérapie	137	415	57,56
Quadrithérapie	9	41	3,78
Pentathérapie	1	5	0,43
<b>Total</b>	<b>238</b>	<b>636</b>	<b>100</b>

**\* On trouve dans une même association des mêmes molécules mais à des posologies différentes, dans ce cas on les considère comme une même prescription.**

Sur les 636 antibiotiques prescrits 6,30 % ne sont pas en association et 93,70 % sont en bi, tri, quadri et pentathérapie.

Antibiotiques utilisés en monothérapie

**Tableau XVII.** Antibiotiques prescrits en monothérapie.

Antibiotique prescrit	Effectif	Pourcentage %
Ampicilline	1	6,7
Céfotaxime	1	6,7
Josamycine	8	53,3
Imipénème	2	13,3
Oxacilline	3	20
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

La josamycine (53,3 %), l'oxacilline (20 %) et l'imipénème (13,3 %) étaient les antibiotiques les plus prescrits en monothérapie.

La gentamicine, le métronidazole, l'amoxicilline et la vancomycine n'ont pas été prescrits en monothérapie.

Antibiotiques utilisés en bithérapie

**Tableau XVIII.** Antibiotiques prescrits en bithérapie

Antibiotique prescrit	Effectif	Pourcentage %
Ampicilline + gentamycine	38	50
Céfotaxime + gentamycine	21	27,63
Ampicilline + céfotaxime	7	9,21
Amoxicilline + gentamycine	3	3,95
Oxacilline + gentamycine	7	9,21
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

Parmi les 76 associations en bithérapie, L'association (ampicilline + gentamicine) était la plus prescrite (50 % des cas).

Antibiotiques utilisés en trithérapie

**Tableau XIX.** Antibiotiques prescrits en trithérapie.

Antibiotique prescrit	Effectif	Pourcentage %
Ampicilline + céfotaxime + gentamycine	124	90,51
Céfotaxime + imipénème + gentamycine	1	0,73
Ampicilline + métronidazole + gentamycine	1	0,73
Amoxicilline + gentamycine + céfotaxime	6	4,38
Ampicilline + josamycine + gentamycine	3	2,19
Céfotaxime + josamycine + gentamycine	1	0,73
Céfotaxime + métronidazole + gentamycine	1	0,73
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>100</b>

Sur les 137 patients ayant reçu une trithérapie, l'association (ampicilline + céfotaxime + gentamicine) était la plus prescrite dans 90,51 % des cas.

Antibiotiques utilisés en quadrithérapie :

**Tableau XX.** Antibiotiques prescrits en quadrithérapie.

Antibiotique prescrit	Effectif	Pourcentage %
Céfotaxime + gentamycine + imipénème + métronidazole	1	11,11
Céfotaxime + oxacilline + vancomycine + gentamycine	1	11,11
Ampicilline + céfotaxime + josamycine + gentamycine	2	22,22
Ampicilline + gentamycine + céfotaxime + métronidazole	1	11,11
Ampicilline + céfotaxime + imipénème + gentamycine	3	33,34
Céfotaxime + ampicilline + oxacilline + gentamycine	1	11,11
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

Sur les 9 patients ayant reçu une quadrithérapie, l'association (ampicilline + céfotaxime + imipénème + gentamicine) était la plus prescrite dans 33,34 % des cas.

❖ Cette quadrithérapie a été utilisée chez les patients suivants :

**Céfotaxime + gentamycine + imipénème + métronidazole :**

- Un nouveau-né du sexe masculin âgé d'une heure de vie hospitalisé pour une prématurité inexplicée de 33 SA avec un petit poids de naissance et une hypothermie traité pour une septicémie d'origine maternofoetale.

Le céfotaxime et la gentamycine sont prescrits en première intention, puis associés par de l'imipénème et le métronidazole.

**Céfotaxime + oxacilline + vancomycine + gentamycine :**

- Un nouveau-né du sexe masculin âgé de 9 jours hospitalisé pour une atrésie de l'œsophage traité pour une septicémie d'apparition tardive.

Le céfotaxime et la gentamycine sont prescrits en première intention, puis associés par de l'oxacilline et la vancomycine.

**Ampicilline + céfotaxime + josamycine + gentamycine :**

- Un nouveau-né du sexe masculin âgé de 18 jours hospitalisé pour une bronchiolite légère et une détresse respiratoire.
- Un nouveau-né du sexe masculin âgé d'une heure de vie hospitalisé pour une microphthalmie avec hypothermie traité pour une septicémie d'origine maternofoetale.

**Ampicilline + gentamycine + céfotaxime + métronidazole :**

- Un nouveau-né du sexe masculin âgé d'un jour hospitalisé pour une prématurité inexplicée de 32 SA avec hypothermie et des signes infectieux chez la mère.

L'ampicilline, le céfotaxime et la gentamycine sont prescrits en première intention, puis associés par du métronidazole.

Ce nouveau-né a été décédé par un arrêt cardio-respiratoire.

**Ampicilline + céfotaxime + imipénème + gentamycine :**



- Un nouveau-né du sexe masculin âgé d'une heure de vie hospitalisé pour une détresse respiratoire avec hypothermie et petit poids de naissance.
- Un nouveau-né du sexe masculin âgé de 20 jours hospitalisé pour une suspicion d'infection postnatale (SIPN) avec hypothermie et examen neurologique pathologique.
- Un nouveau-né du sexe féminin âgé d'un jour hospitalisé pour une asphyxie néonatale stade III.

**Céfotaxime + ampicilline + oxacilline + gentamycine :**

- Un nouveau-né du sexe féminin âgé d'une heure de vie hospitalisé pour une asphyxie néonatale stade II avec hypothermie. Cette malade a été décédée 4 jours après son hospitalisation suite à une complication respiratoire.

Antibiotiques utilisés en pentathérapie

**Tableau XXI.** Antibiotiques prescrits en pentathérapie.

<b>Antibiotique prescrit</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Ampicilline + gentamycine + céfotaxime + imipénème + oxacilline</b>	<b>1</b>	<b>100</b>

Un seul patient a été mis sous une pentathérapie. Cette antibiothérapie a été utilisée chez un nouveau-né du sexe masculin âgé d'une heure de vie et un très petit poids de naissance (1400 g) hospitalisé pour une prématurité inexplicée de 32 SA et une détresse respiratoire avec hypothermie.

L'ampicilline, le céfotaxime et la gentamycine sont prescrits en première intention, puis associés par de l'imipénème et le métronidazole.

*II.1.15. Etude selon la dose et la durée de traitement***Tableau XXII** : Répartition des antibiotiques selon la dose et la durée du traitement.

Antibiotique prescrit	La dose moyenne (mg/kg/dose)	Intervalle moyen (heure)	Durée moyenne (jour)
Ampicilline	33,61	6,72	10,81
Céfotaxime	29,42	7,05	10,88
Gentamycine	4,42	23,30	3,46
Josamycine	16,29	11,71	9,07
Imipénème	22,00	9	19,25
Oxacilline	25,58	8,33	4,92
Amoxicilline	27,67	6,44	7,44
Métronidazole	15,80	10,4	6,40
Vancomycine	15,00	6,00	4,00

La durée moyenne la plus longue était celle de l'imipénème avec 19,25 jours, la plus courte celle de gentamycine avec 3,46 jours.

*II.1.16. Etude selon le type d'infection*Infection précoce materno-fœtale

Pour les septicémies, la gentamycine était l'antibiotique le plus prescrit (96,23%), une durée moyenne de 3,33 jours, une dose moyenne de 4,21 mg/kg/dose et un intervalle moyen de 23,76 heures.

La durée du traitement la plus longue était celle de l'oxacilline avec 12 jours, la plus courte celle de la gentamycine avec 3,33 jours.

Pour les méningites, la gentamycine était l'antibiotique le plus prescrit (100%), une durée moyenne de 6 jours, une dose moyenne de 4,19 mg/kg/dose et un intervalle de 22,87 heures.

Pour les infections pulmonaires, l'ampicilline était l'antibiotique le plus prescrit (86,11%), une durée moyenne de 7,71 jours, une dose moyenne de 34,35 mg/kg/dose et un intervalle de 6,51 heures.

**Tableau XXIII.** ATBs prescrits pour les infections précoces maternofoetales.

Type d'infection	Antibiotique	Effectif (n=106 ; 16 ; 36 ;1)	Pourcentage (%)	Dose moyenne (mg/kg/dose)	Intervalle moyen (heures)	Durée moyenne (jours)
<b>Septicémie</b> n=106	<b>Ampicilline</b>	<b>91</b>	<b>85,85</b>	<b>32,54</b>	<b>7,1</b>	<b>10,81</b>
	<b>Gentamycine</b>	<b>102</b>	<b>96,23</b>	<b>4,21</b>	<b>23,76</b>	<b>3,33</b>
	<b>Céfotaxime</b>	<b>95</b>	<b>89,62</b>	<b>28,61</b>	<b>7,57</b>	<b>10,47</b>
	<b>Amoxicilline</b>	<b>3</b>	<b>2,83</b>	<b>35</b>	<b>6,66</b>	<b>5</b>
	<b>Imipénème</b>	<b>5</b>	<b>4,72</b>	<b>22,8</b>	<b>8,4</b>	<b>11,4</b>
	<b>Josamycine</b>	<b>1</b>	<b>0,94</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>10</b>
	<b>Métronidazole</b>	<b>2</b>	<b>1,87</b>	<b>25,5</b>	<b>12</b>	<b>11</b>
	<b>Oxacilline</b>	<b>1</b>	<b>0,94</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>12</b>
<b>Méningite</b> n=16	<b>Ampicilline</b>	<b>6</b>	<b>37,5</b>	<b>30,83</b>	<b>6,33</b>	<b>19,83</b>
	<b>Céfotaxime</b>	<b>14</b>	<b>87,5</b>	<b>24</b>	<b>6,57</b>	<b>17,43</b>
	<b>Gentamycine</b>	<b>16</b>	<b>100</b>	<b>4,19</b>	<b>22,87</b>	<b>6</b>
	<b>Imipénème</b>	<b>1</b>	<b>16,94</b>	<b>19</b>	<b>12</b>	<b>33</b>
<b>Infection pulmonaire</b> n=36	<b>Ampicilline</b>	<b>31</b>	<b>86,11</b>	<b>34,35</b>	<b>6,51</b>	<b>7,71</b>
	<b>Céfotaxime</b>	<b>27</b>	<b>75</b>	<b>29,35</b>	<b>6,74</b>	<b>7,93</b>
	<b>Métronidazole</b>	<b>1</b>	<b>2,78</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>1</b>
	<b>Imipénème</b>	<b>1</b>	<b>2,78</b>	<b>25</b>	<b>8</b>	<b>44</b>
	<b>Oxacilline</b>	<b>1</b>	<b>2,78</b>	<b>9</b>	<b>24</b>	<b>3</b>
<b>Infection urinaire</b> n=1	<b>Céfotaxime</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>5</b>
	<b>Gentamycine</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>24</b>	<b>1</b>
	<b>Imipénème</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>18</b>	<b>8</b>	<b>20</b>

Infection tardive primitive

Pour les septicémies, la gentamycine et le céfotaxime étaient les antibiotiques les plus prescrits (85,18%), une durée moyenne de 3,33 jours, une dose moyenne de 4,74 mg/kg/dose et un intervalle moyen de 21,47 heures pour la gentamycine, une durée moyenne de 11,61 jours, une dose moyenne de 31,91mg/kg/dose et un intervalle moyen de 6,60 heures pour le céfotaxime.

Pour les infections pulmonaires, l'ampicilline et la gentamycine étaient les antibiotiques les plus prescrits (68,96%), une durée moyenne de 8,8 jours, une dose moyenne de 31 mg/kg/dose et un intervalle moyen de 6,3 heures pour l'ampicilline, une durée moyenne de 2,95 jours, une dose moyenne de 4,7 mg/kg/dose et un intervalle moyen de 22,2 heures pour la gentamycine.

**Tableau XXIV.** ATBs prescrits pour les infections tardives primitives.

Type d'infection	Antibiotique	Effectif (n=27 ; 2 ; 29 ; 7 ;1)	Pourcentage (%)	Dose moyenne (mg/kg/dose)	Intervalle moyen (heures)	Durée moyenne (jours)
Septicémie n=27	Ampicilline	21	77,77	32,67	7,04	11,05
	Gentamycine	23	85,18	4,74	21,47	3,26
	Céfotaxime	23	85,18	31,91	6,60	11,61
	Amoxicilline	3	11,11	25	6,66	5
	Oxacilline	1	3,70	33	8	6
Méningite n=2	Ampicilline	2	100	37,5	6	15,5
	Céfotaxime	2	100	37,5	7	15,5
	Gentamycine	1	50	4	24	11
Infection pulmonaire n=29	Ampicilline	20	68,96	31	6,3	8,8
	Céfotaxime	10	34,48	29,80	6,2	9,20
	Gentamycine	20	68,96	4,7	22,2	2,95
	Amoxicilline	1	3,45	25	6	11
	Josamycine	12	41,38	16,92	11,66	9,17
Omphalite n=7	Oxacilline	6	85,71	25,5	7,33	4,67
	Céfotaxime	1	14,28	43	6	12
	Gentamycine	6	85,71	4,67	24	2,67
	Ampicilline	1	14,28	50	6	12
Infection urinaire n=1	Céfotaxime	1	100	25	6	9
	Gentamycine	1	100	3	24	3

Infection nosocomiale
**Tableau XXV.** ATBs prescrits pour les infections nosocomiales.

Type d'infection	Antibiotique	Effectif (n=2 ; 1 ; 1)	Pourcentage (%)	Dose moyenne (mg/kg/dose)	Intervalle moyen (heures)	Durée moyenne (jours)
Septicémie n=2	Gentamycine	3*	100	5	24	2,67
	Céfotaxime	2	100	38	6	9,50
	Métronidazole	1	50	8	12	8
	Oxacilline	1	50	36	6	4
	Vancomycine	1	50	15	6	4
Infection pulmonaire n=1	Gentamycine	1	100	3	24	3
	Amoxicilline	1	100	25	6	3
Omphalite n=1	Oxacilline	1	100	25	6	3
	Gentamycine	1	100	3	24	3

**\*Le nombre de prescription de gentamycine supérieur au nombre de septicémies rencontrés s'explique par le changement de la dose chez le même patient.**

Pour les septicémies, la gentamycine était l'antibiotique le plus prescrit (150 %), une durée moyenne de 2,67 jours, une dose moyenne de 5 mg/kg/dose et un intervalle moyen de 24 heures.

### Antibiothérapie non justifiée

**Tableau XXVI.** ATBs prescrits, doses moyennes, intervalles moyens et durées moyennes.

Antibiotique	Effectif (n=9)	Pourcentage (%)	Dose moyenne (mg/kg/dose)	Intervalle moyen (heures)	Durée moyenne (jours)
Ampicilline	7	77,77	28,29	6	14,14
Gentamycine	8	88,88	3,75	24	2,38
Céfotaxime	5	55,55	30,80	6	16,20
Métronidazole	1	11,11	10	8	9
Oxacilline	1	11,11	38	6	3
Josamycine	1	11,11	12	12	7

L'antibiotique le plus prescrit à titre prophylactique était la gentamycine, dans 88,88 % des cas, sa durée moyenne est de 2,38 jours, sa dose moyenne de 3,75 mg/kg/dose et son intervalle moyen est de 24 heures.

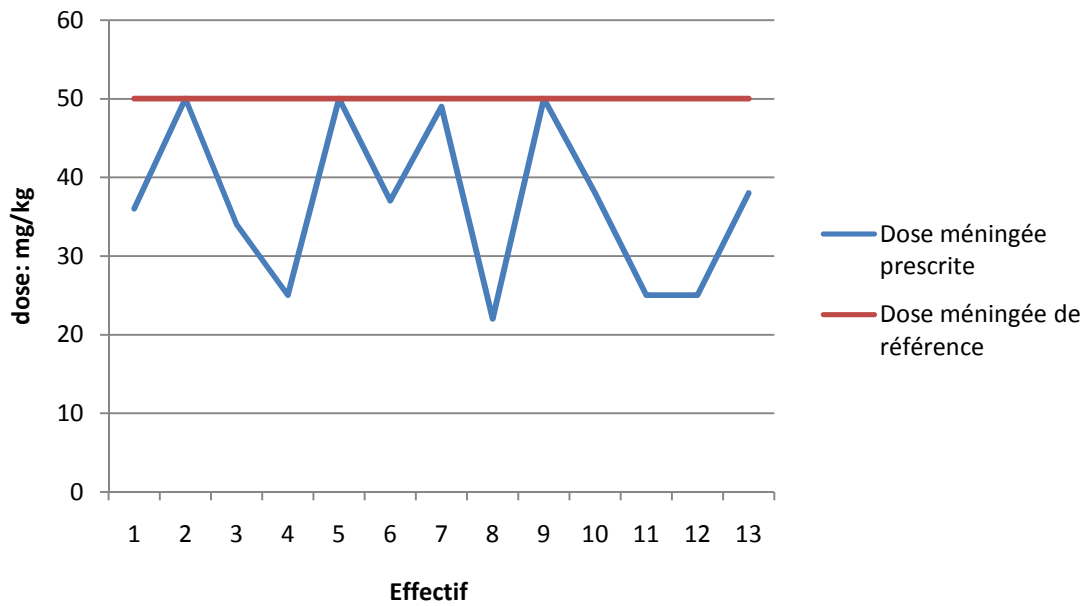
La durée de traitement la plus longue était celle du céfotaxime avec 16,20 jours, la plus courte celle de la gentamycine avec 2,38 jours.

## **II.2. Résultats analytiques**

### ***II.2.1. Etude de la prescription de l'ampicilline***

#### Etude selon la dose méningée pour l'ampicilline

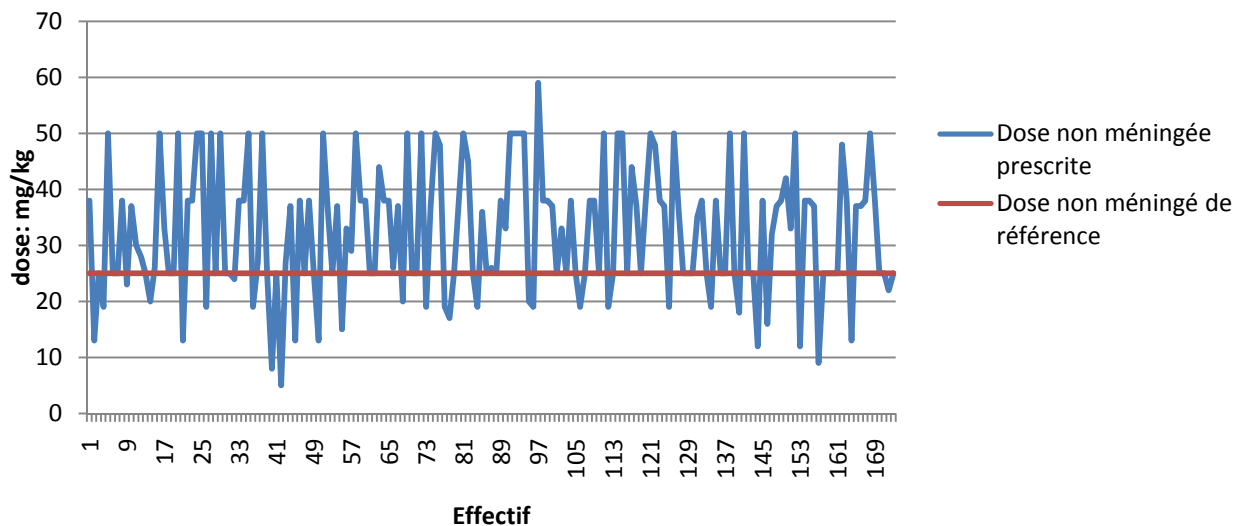
Moyenne :  $36,85 \pm 10,48$  mg/kg/dose avec un intervalle de confiance à 95% : [30,51-43,18] et une médiane de 37 mg/kg/dose. Il existe une différence significative ( $p=0,001$ ) entre la moyenne des doses prescrites et la dose de référence, cette différence aille dans le sens des doses faibles par rapport à la dose de référence. Le pourcentage des doses respectées était 23,07 %.



**Figure 11.** Dose méningée de l'ampicilline ( dose prescrite VS dose de référence)

Etude selon la dose non méningée pour l'ampicilline

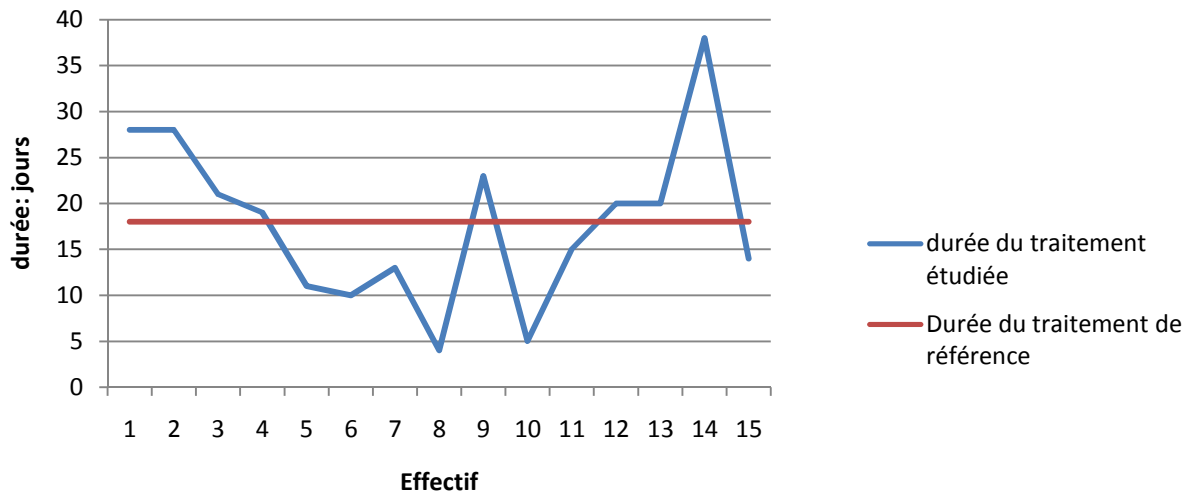
Moyenne :  $32,29 \pm 11,55$  mg/kg/dose avec un intervalle de confiance à 95% : [30,56-34,03] et une médiane de 33 mg/kg/dose. Il existe une différence significative ( $p < 10^{-3}$ ) entre la moyenne des doses prescrites et la dose de référence. Les doses prescrites sont dispersés autour de la dose de référence. Le pourcentage des doses respectées était 26,01 %.



**Figure 12.** Dose non méningée de l'ampicilline (dose prescrite VS dose de référence)

Etude selon la durée du traitement pour les méningites

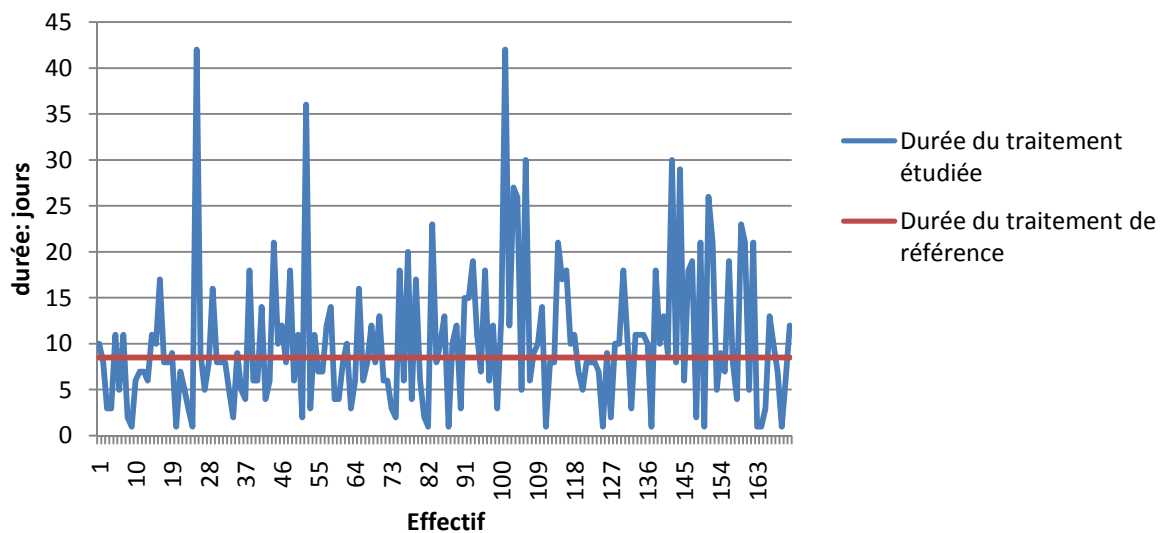
Moyenne :  $17,93 \pm 9,14$  jours avec un intervalle de confiance à 95% : [12,87-23,00] et une médiane de 19 jours. Il n'existe pas une différence significative ( $p=0,978$ ) entre la moyenne des durées du traitement des méningites et la durée du traitement de référence.



**Figure 13.** Durée du traitement des méningites pour l'ampicilline (durée étudiée VS durée de référence)

Etude selon la durée du traitement pour les autres infections

Moyenne :  $10,19 \pm 7,58$  jours avec un intervalle de confiance à 95% : [9,04-11,33] et une médiane de 8 jours. Il existe une différence significative ( $p=0,004$ ) entre la moyenne des durée du traitement pour les autres infections et la durée de référence.



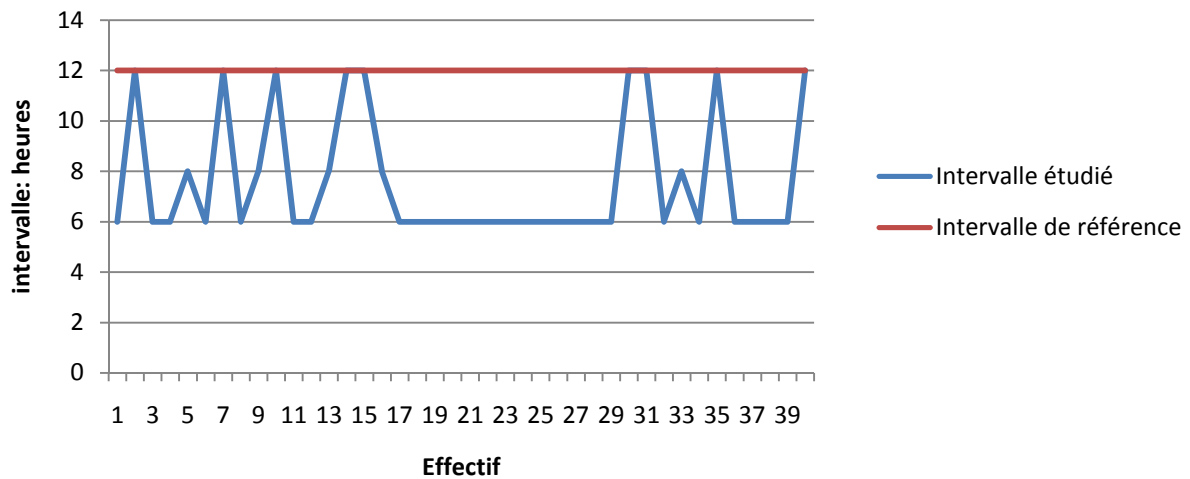
**Figure 14.** Durée du traitement des autres infections pour l'ampicilline (durée étudiée VS durée de référence)

Etude selon l'intervalle entre les doses

**a. Les nouveau-nés âgés de 0 à 7 jours :**

- Les nouveau-nés où le poids est inférieur à 2000 g

Moyenne :  $7,6 \pm 2,48$  heures avec un intervalle de confiance à 95% : [6,8-8,4] et une médiane de 6 heures. Il existe une différence significative ( $p < 10^{-3}$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence, cette différence aille dans le sens des intervalles courts par rapport à l'intervalle de référence. Le pourcentage des intervalles respectés était 20 %.

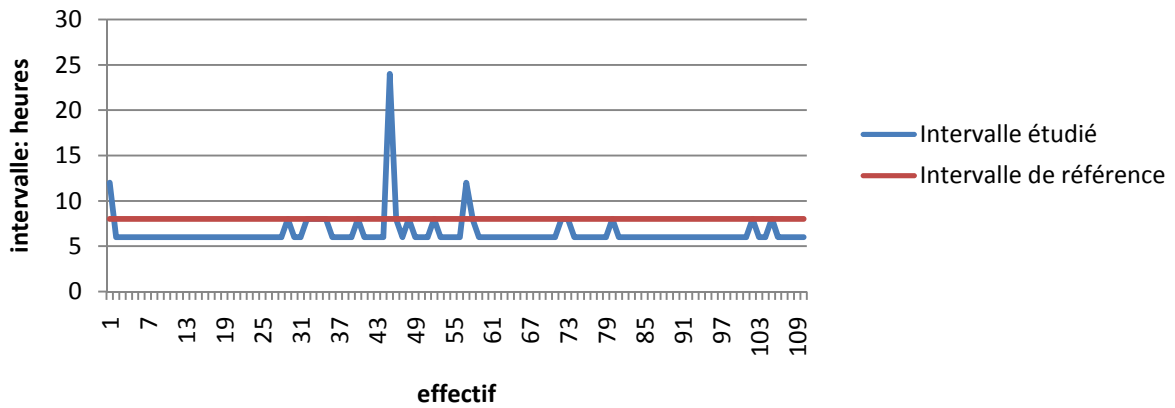


**Figure 15.** Intervalle entre les doses pour l'ampicilline (intervalle étudié VS intervalle de référence)

- Les nouveau-nés où le poids est supérieur à 2000 g

Moyenne :  $6,55 \pm 1,97$  heures avec un intervalle de confiance à 95% : [6,17-6,92] et une médiane de 6 heures. Il existe une différence significative ( $p < 10^{-3}$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence. Le pourcentage des intervalles respectés était 12,72 %.





**Figure 16.** Intervalle entre les doses pour l'ampicilline (intervalle étudié VS intervalle de référence)

**b. Les nouveau-nés où âgés de 8 à 27 jours :**

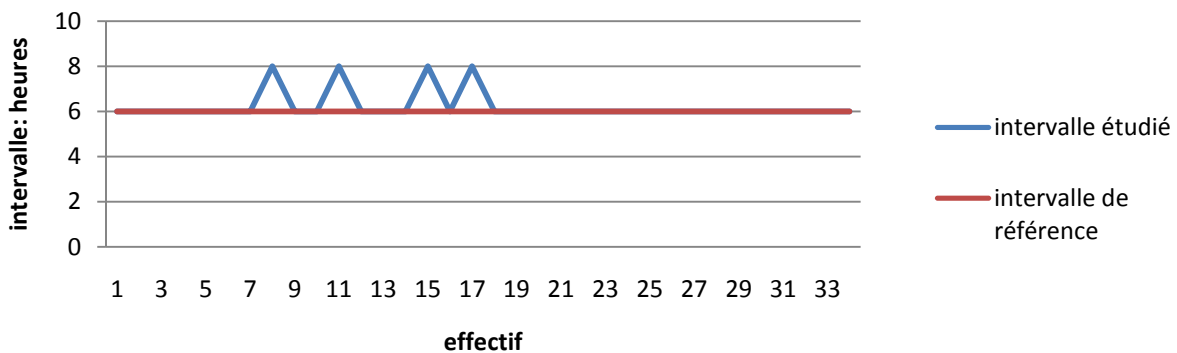
- Les nouveau-nés où le poids est inférieur à 2000 g

Deux cas pour cette catégorie du poids.

Moyenne :  $7 \pm 1,41$  heures avec un intervalle de confiance à 95% : [5,71-19,71] et une médiane de 7 heures. Il n'existe pas une différence significative ( $p=0,500$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence. Le pourcentage des intervalles respectés était 50 %.

- Les nouveau-nés où le poids est supérieur à 2000 g

Moyenne :  $6,24 \pm 0,65$  heures avec un intervalle de confiance à 95% : [6,01-6,45] et une médiane de 6 heures. Il existe une différence significative ( $p=0,044$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence. Le pourcentage des intervalles respectés était 88,23 %.

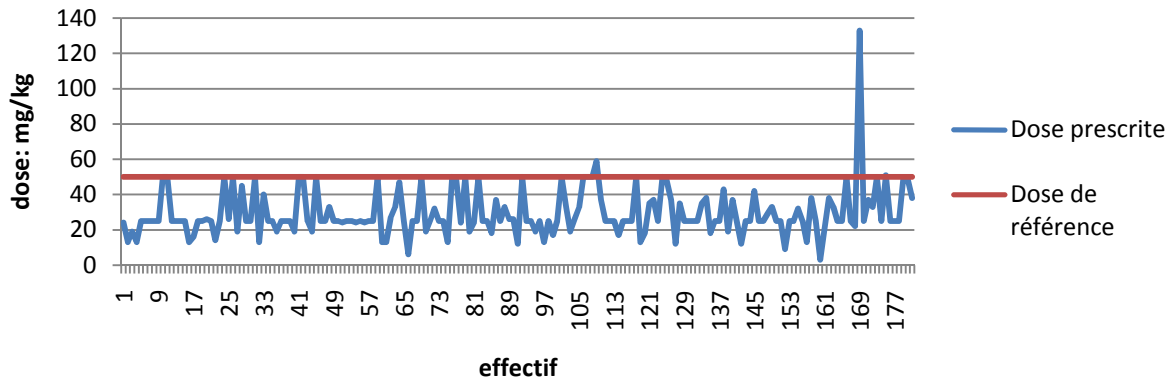


**Figure 17.** Intervalle entre les doses pour l'ampicilline (intervalle étudié VS intervalle de référence).

**II.2.2. Etude de la prescription du céfotaxime**

Etude selon la dose prescrite pour le céfotaxime

Moyenne : 29,42 ± 13,76 mg/kg/dose avec un intervalle de confiance à 95% : [27,40-31,44] et une médiane de 25 mg/kg/dose. Il existe une différence significative ( $p < 10^{-3}$ ) entre la moyenne des doses prescrites et la dose de référence. Le pourcentage des doses respectées était 12,15 %.

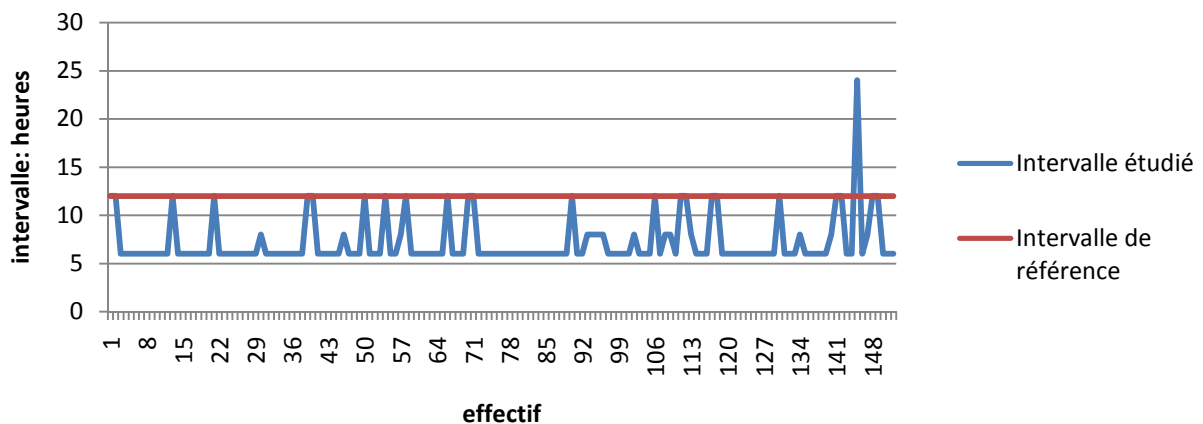


**Figure 18.** Dose du céfotaxime (dose prescrite VS dose de référence)

Etude selon l'intervalle entre les doses

**a. Les nouveau-nés âgés de 0 à 7 jours :**

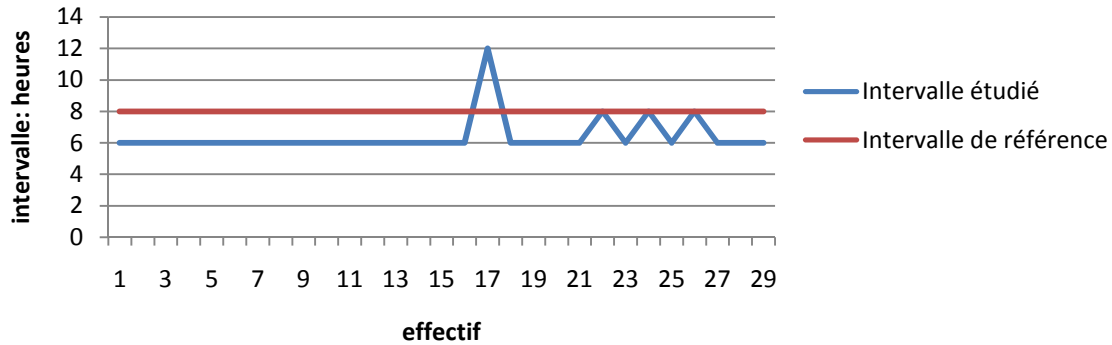
Moyenne : 7,21 ± 2,55 heures avec un intervalle de confiance à 95% : [6,8-7,62] et une médiane de 6 heures. Il existe une différence significative ( $p < 10^{-3}$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence. Le pourcentage des intervalles respectés était 14,47 %.



**Figure 19.** Intervalle entre les doses pour le céfotaxime (intervalle étudié VS intervalle de référence)

**b. Les nouveau-nés âgés de 8 à 27 jours :**

Moyenne :  $6,41 \pm 1,24$  heures avec un intervalle de confiance à 95% : [5,94-6,89] et une médiane de 6 heures. Il existe une différence significative ( $p < 10^{-3}$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence. Le pourcentage des intervalles respectés était 10,34 %.



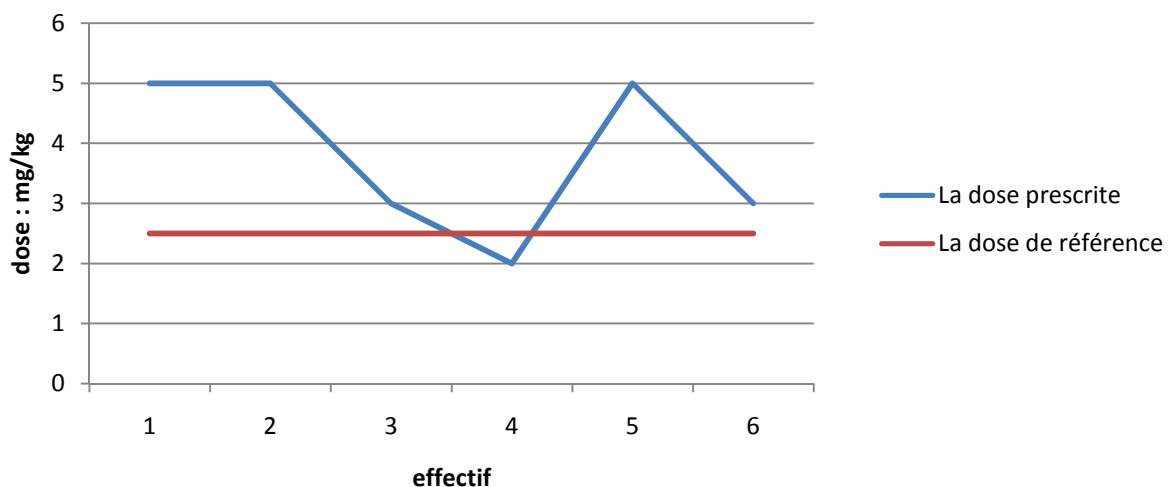
**Figure 20.** Intervalle entre les doses pour le céfotaxime (intervalle étudié VS intervalle de référence)

**II.2.3. Etude de la prescription de la gentamycine**

Les nouveau-nés où l'âge gestationnel est inférieur à 30 SA

**a. Etude selon la dose prescrite pour la gentamycine :**

Moyenne :  $3,83 \pm 1,32$  mg/kg/dose avec un intervalle de confiance à 95% : [2,43-5,22] et une médiane de 4 mg/kg/dose. Il n'existe pas une différence significative ( $p= 0,057$ ) entre la moyenne des doses prescrites et la dose de référence malgré qu'il n'y ait aucune dose respectée (dose de référence 2,5 mg/kg/dose).



**Figure 21.** Dose de la gentamycine (dose prescrite VS dose de référence)

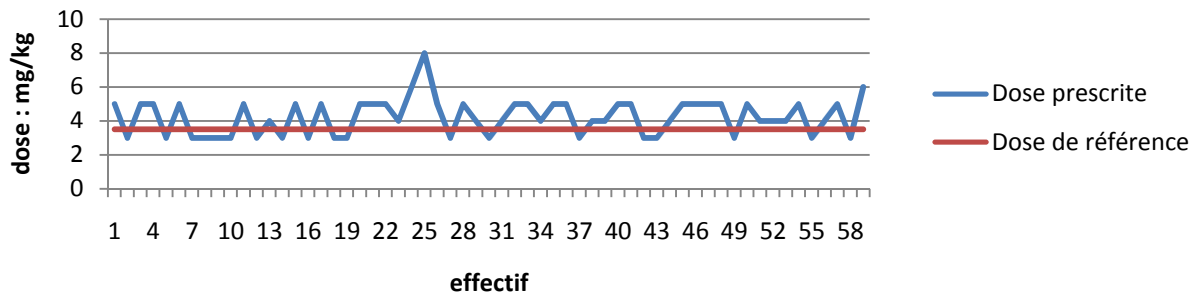
**b. Etude selon l'intervalle entre les doses :**

L'intervalle était 24 heures pour toutes les prescriptions. L'intervalle était respecté à 100 %.

Les nouveau-nés où l'âge gestationnel est compris entre 30 et 35 SA

**a. Etude selon la dose prescrite pour la gentamycine :**

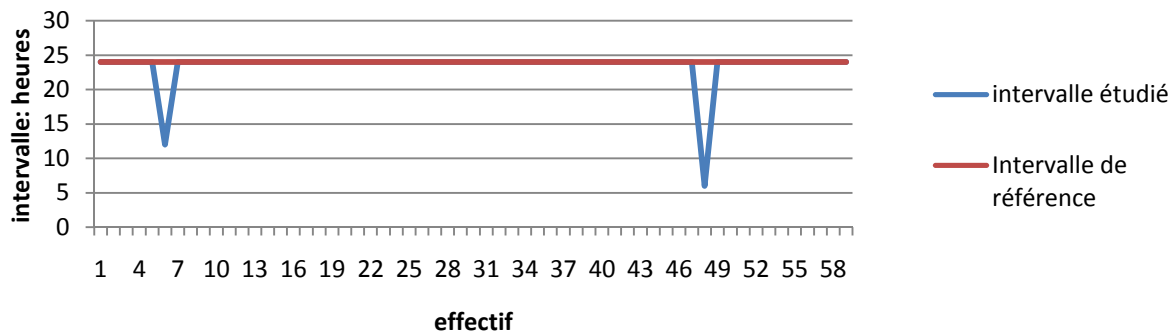
Moyenne :  $4,23 \pm 1,05$  mg/kg/dose avec un intervalle de confiance à 95% : [3,96-4,51] et une médiane de 4 mg/kg/dose. Il existe une différence significative ( $p < 10^{-3}$ ) entre la moyenne des doses prescrites et la dose de référence. Il n'y a aucune dose respectée où la dose de référence était 3,5 mg/kg/dose.



**Figure 22.** Dose de la gentamycine (dose prescrite VS dose de référence)

**b. Etude selon l'intervalle entre les doses :**

Moyenne :  $23,49 \pm 2,79$  heures avec un intervalle de confiance à 95% : [22,76-24,22]. Et une médiane de 24 heures. Il n'existe pas une différence significative ( $p = 0,167$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence. Le pourcentage des intervalles respectés était 96,61 %.

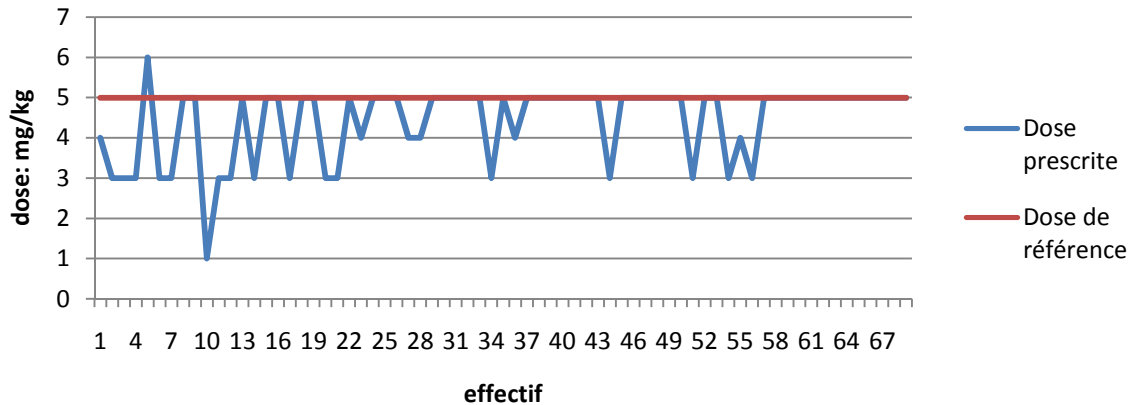


**Figure 23.** Intervalle entre les doses pour la gentamycine (intervalle étudié VS intervalle de référence)

Les nouveau-nés à terme âgé de 0 à 7 jours

**a. Etude selon la dose prescrite pour la gentamycine :**

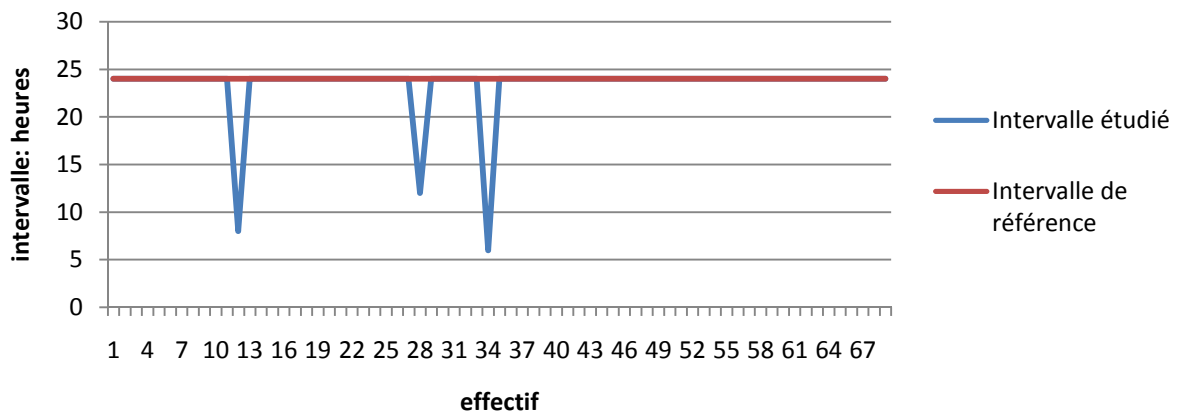
Moyenne :  $4,41 \pm 0,96$  mg/kg/dose avec un intervalle de confiance à 95% : [4,18-4,64] et une médiane de 5 mg/kg/dose. Il existe une différence significative ( $p < 10^{-3}$ ) entre la moyenne des doses prescrites et la dose de référence. Le pourcentage des doses respectées était 65,21 %.



**Figure 24.** Dose de la gentamycine (dose prescrite VS dose de référence)

**b. Etude selon l'intervalle entre les doses :**

Moyenne :  $23,33 \pm 3,19$  heures avec un intervalle de confiance à 95% : [22,57-24,10] et une médiane de 24 heures. Il n'existe pas une différence significative ( $p = 0,087$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence. Le pourcentage des intervalles respectés était 96,65 %.

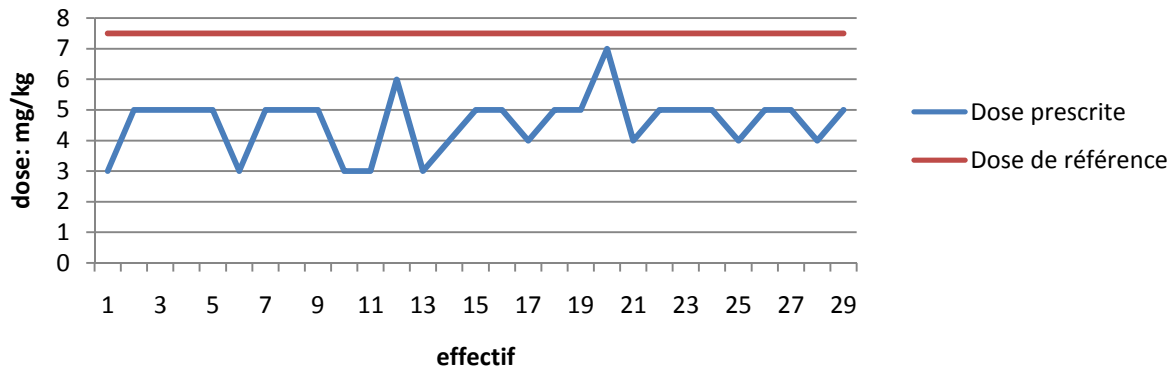


**Figure 25.** Intervalle entre les doses pour la gentamycine (intervalle étudié VS intervalle de référence)

Les nouveau-nés à terme âgés de 8 à 27 jours

**a. Etude selon la dose prescrite pour la gentamycine :**

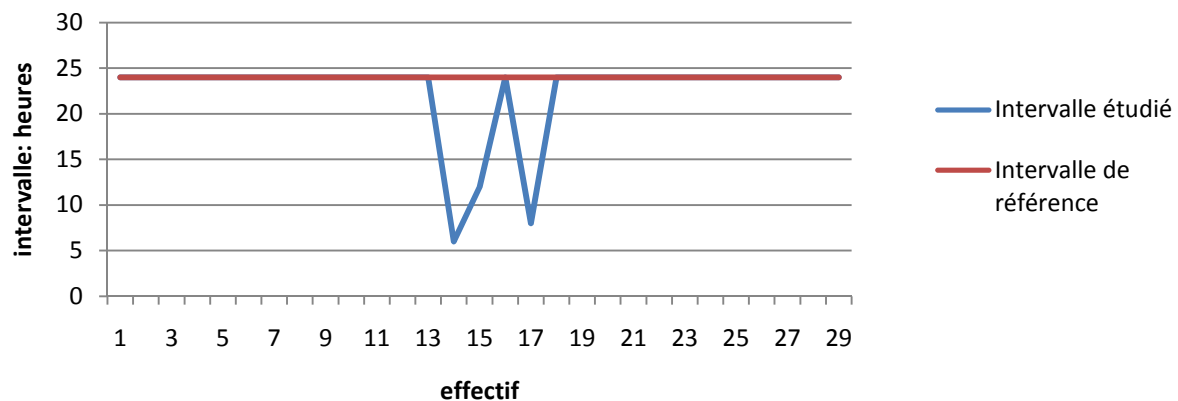
Moyenne :  $4,59 \pm 0,94$  mg/kg/dose avec un intervalle de confiance à 95% : [4,23-4,95] et une médiane de 5 mg/kg/dose. Il existe une différence significative ( $p < 10^{-3}$ ) entre la moyenne des doses prescrites et la dose de référence. Il n'y a aucune dose respectée (dose de référence : 7,5 mg/kg/dose)



**Figure 26.** Dose de la gentamycine (dose prescrite VS dose de référence)

**b. Etude selon l'intervalle entre les doses :**

Moyenne :  $22,41 \pm 4,82$  heures avec un intervalle de confiance à 95% : [20,58-24,25] et une médiane de 24 heures. Il n'existe pas une différence significative ( $p = 0,087$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence. Le pourcentage des intervalles respectés était 89,65 %.



**Figure 27.** Intervalle entre les doses pour la gentamycine (intervalle étudié VS intervalle de référence)

### II.2.4. Etude de la prescription de l'oxacilline

#### Les nouveau-nés âgés de 0 à 7 jours

##### a. Etude selon la dose prescrite :

Moyenne :  $20,25 \pm 6,56$  mg/kg/dose avec un intervalle de confiance à 95% : [14,76-25,74] et une médiane de 24,50 mg/kg/dose. Il existe une différence significative ( $p < 10^{-3}$ ) entre la moyenne des doses prescrites et la dose de référence. Il n'y a aucune dose respectée (la dose de référence : 50mg/kg/dose).

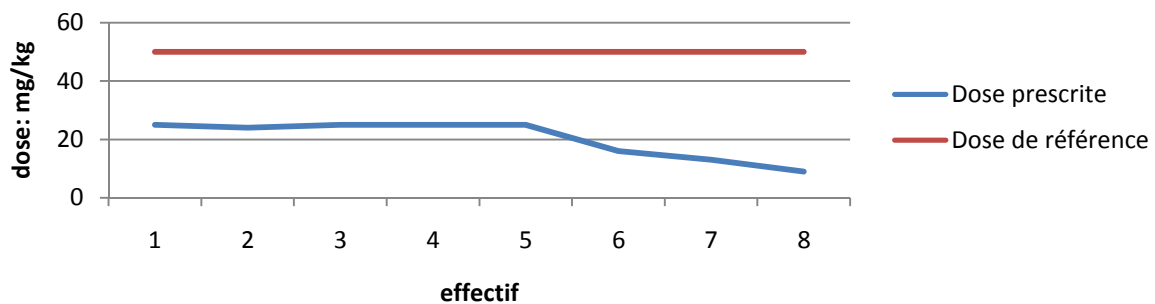


Figure 28. Dose de l'oxacilline (dose prescrite VS dose de référence)

##### b. Les nouveau-nés où le poids est inférieur à 2000 g

- Etude selon l'intervalle entre les doses

Un seul cas où l'intervalle était 6 heures et la référence était 12 heures.

##### c. Les nouveau-nés où le poids est supérieur à 2000 g

- Etude selon l'intervalle entre les doses

Moyenne :  $9,71 \pm 6,67$  heures avec un intervalle de confiance à 95% : [3,54-15,89] et une médiane de 6 heures. Il n'existe pas une différence significative ( $p = 0,522$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence. Le pourcentage des intervalles respectés était 14,28 %.

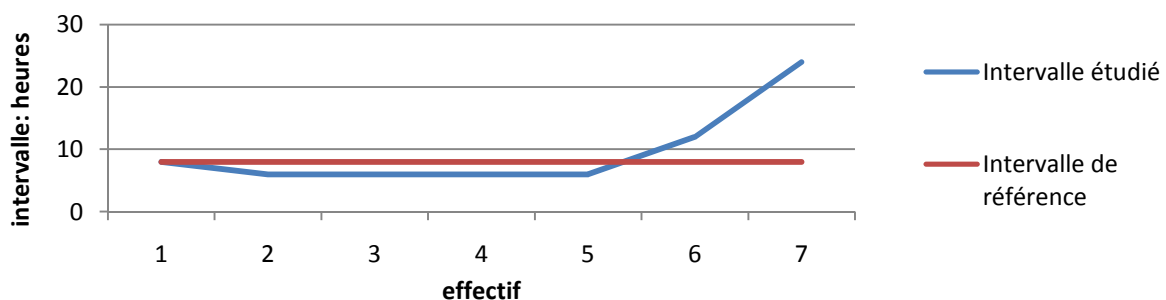


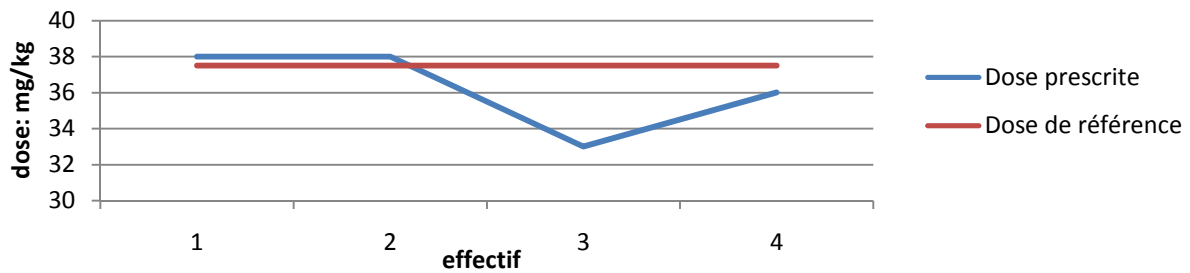
Figure 29. Intervalle entre les doses pour l'oxacilline (intervalle étudié VS intervalle de référence)

Les nouveau-nés âgés de 8 à 27 jours

**a. Les nouveau-nés où le poids est supérieur à 2000 g**

- Etude selon la dose prescrite

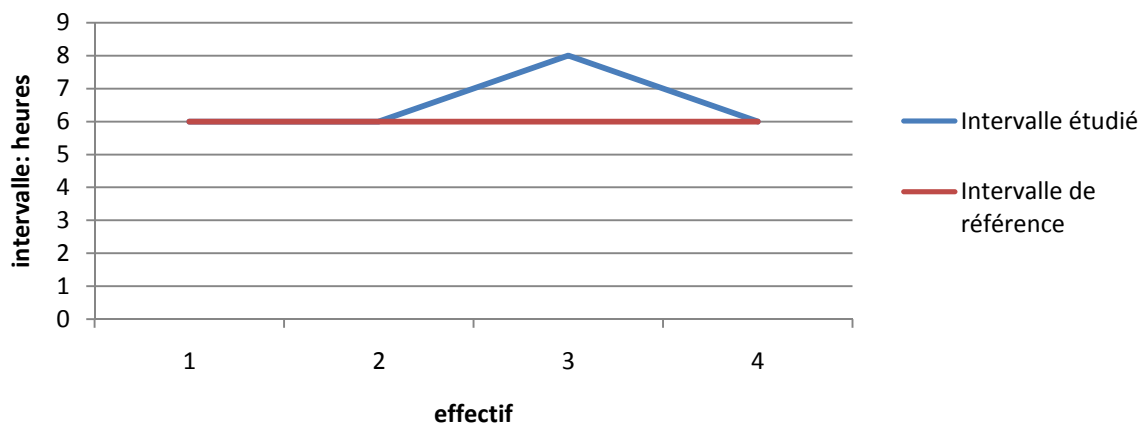
Moyenne :  $36,25 \pm 2,36$  mg/kg/dose avec un intervalle de confiance à 95% : [32,48-40,01] et une médiane de 37 mg/kg/dose. Il n'existe pas une différence significative ( $p = 0,368$ ) entre la moyenne des doses prescrites et la dose de référence. Le pourcentage des doses respectées était 50 %.



**Figure 30.** Dose de l'oxacilline (dose prescrite VS dose de référence)

- Etude selon l'intervalle entre les doses

Moyenne :  $6,50 \pm 1$  heures avec un intervalle de confiance à 95% : [4,91-8,09] et une médiane de 6 heures. Il n'existe pas une différence significative ( $p = 0,391$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence. Le pourcentage des intervalles respectés était 75 %.



**Figure 31.** Intervalle entre les doses pour l'oxacilline (dose prescrite VS dose de référence)

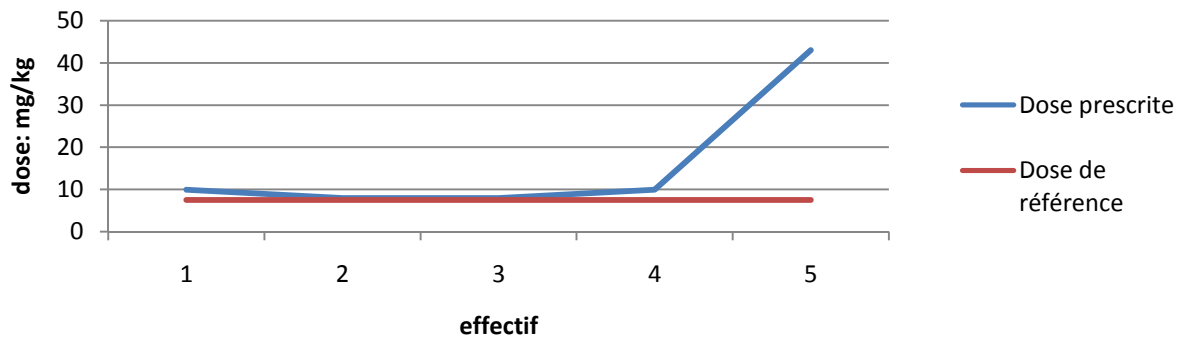


### II.2.5. Etude de la prescription du métronidazole

#### Les nouveau-nés âgés de 0 à 7 jours

##### a. Etude selon la dose prescrite :

Moyenne :  $15,80 \pm 15,23$  mg/kg/dose avec un intervalle de confiance à 95% : [3,12-34,72] et une médiane de 10 mg/kg/dose. Il n'existe pas une différence significative ( $p = 0,290$ ) entre la moyenne des doses prescrites et la dose de référence. Le pourcentage des doses respectées était 40 %.

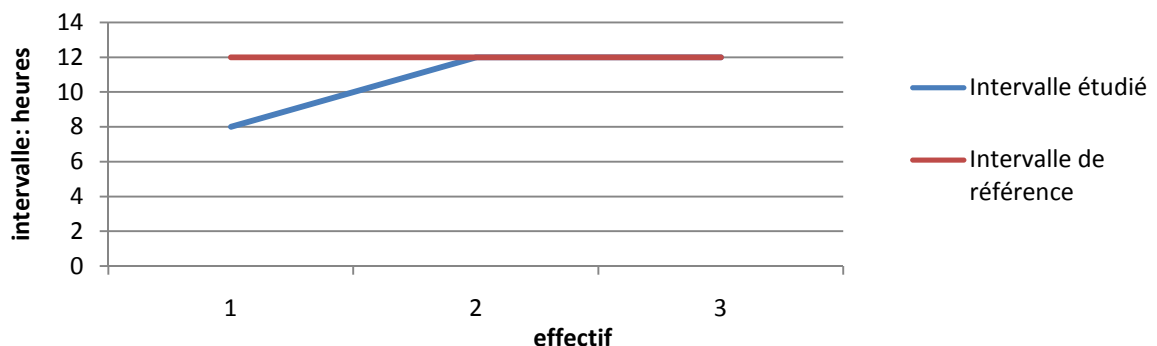


**Figure 32.** Dose du métronidazole (dose prescrite VS dose de référence)

##### b. Les nouveau-nés où le poids est supérieur à 2000 g

- Etude selon l'intervalle entre les doses

Moyenne :  $10,67 \pm 2,30$  heures avec un intervalle de confiance à 95% : [4,93-16,40] et une médiane : 12 heures. Il n'existe pas une différence significative ( $p = 0,423$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence. Le pourcentage des intervalles respectés était 66,66 %.



**Figure 33.** Intervalle entre les doses pour le métronidazole (intervalle étudié VS intervalle de référence)

**a. Les nouveau-nés où le poids est compris entre 1200 et 2000 g**

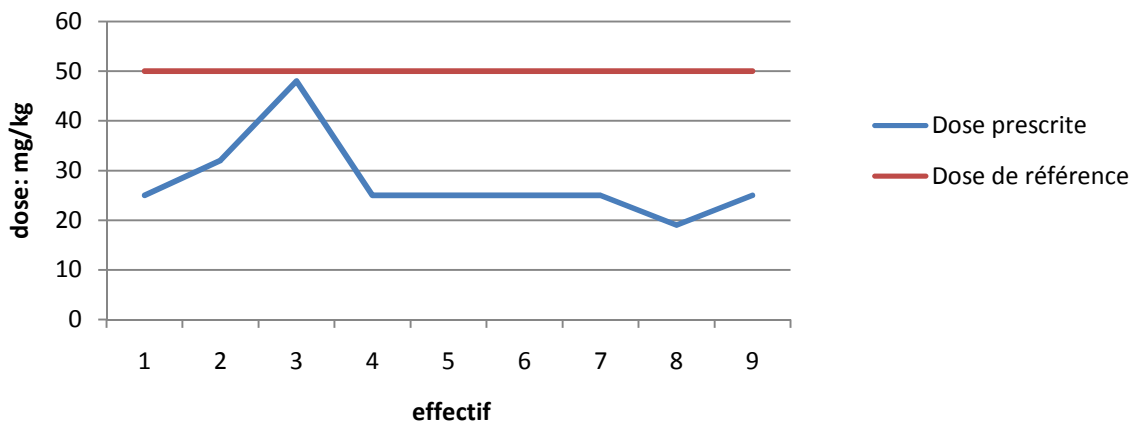
- Etude selon l'intervalle entre les doses

Deux cas où la moyenne était  $10,00 \pm 2,82$  heures avec un intervalle de confiance à 95% : [15,41-35,41] et une médiane de 10 heures. Il n'existe pas une différence significative ( $p = 0,090$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence malgré qu'il n'y ait aucun intervalle respecté (intervalle de référence : 24 heures).

**II.2.6. Etude de la prescription de l'amoxicilline**

Etude selon la dose prescrite

Moyenne :  $27,67 \pm 8,29$  mg/kg/dose avec un intervalle de confiance à 95% : [21,29-34,04] et une médiane de 25 mg/kg/dose. Il existe une différence significative ( $p < 10^{-3}$ ) entre la moyenne des doses prescrites et la dose de référence. Il n'y a aucune dose respectée (dose de référence : 50 mg/kg/dose).

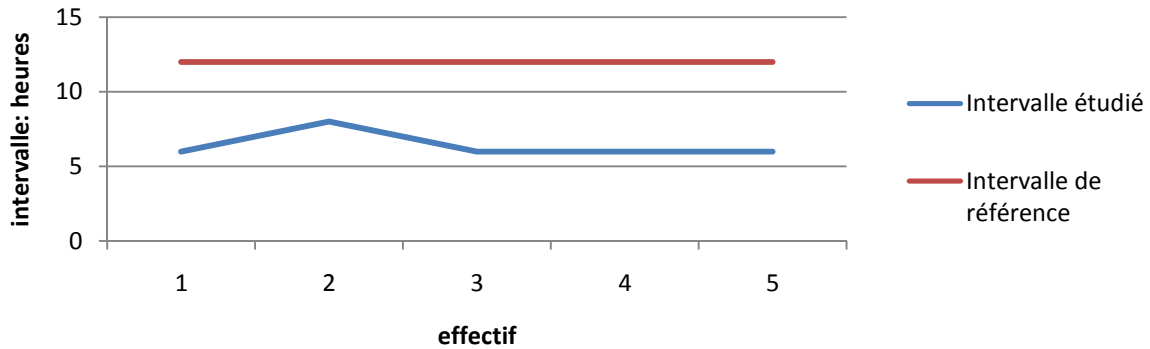


**Figure 34.** Dose de l'amoxicilline (dose prescrite VS dose de référence)

Les nouveau-nés âgés de 0 à 7 jours

- Etude selon l'intervalle entre les doses

Moyenne :  $6,40 \pm 0,89$  heures avec un intervalle de confiance à 95% : [5,29-7,51] et une médiane de 6 heures. Il existe une différence significative ( $p < 10^{-3}$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence. Il n'y a aucun intervalle respecté (intervalle de référence : 12 heures).

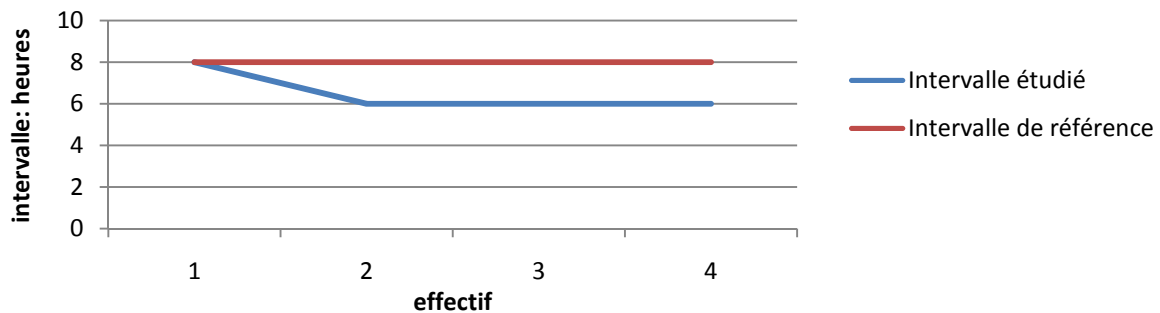


**Figure 35.** Intervalle entre les doses pour l'amoxicilline (intervalle étudié VS intervalle de référence)

Les nouveau-nés âgés de 8 à 27 jours

- Etude selon l'intervalle entre les doses

Moyenne :  $6,50 \pm 1$  heures avec un intervalle de confiance à 95% : [4,91-8,09] et une médiane de 6 heures. Il n'existe pas une différence significative ( $p = 0,058$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence. Le pourcentage des intervalles respectés était 25 %.



**Figure 36.** Intervalle entre les doses pour l'amoxicilline (dose prescrite VS dose de référence)

**II.2.7. Etude de la prescription de la vancomycine**

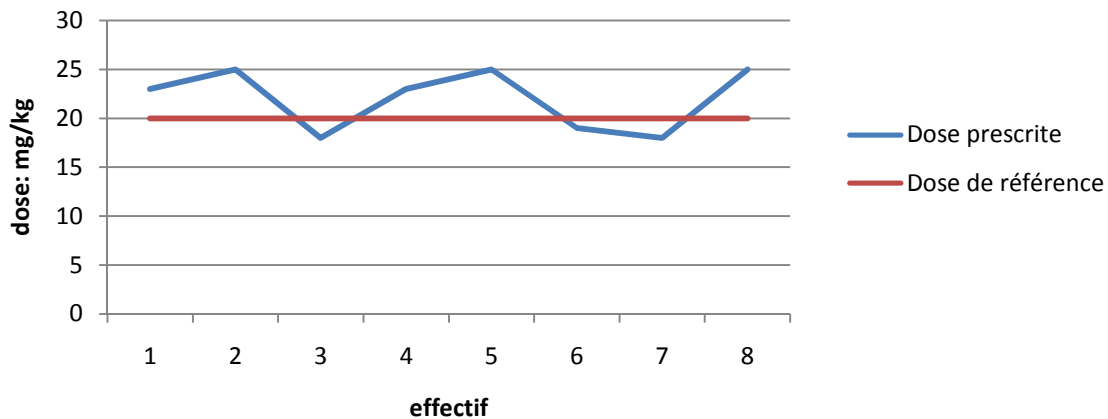
Une seule prescription avec 15 mg/kg/dose et un intervalle de 6 heures (dose de référence 10 mg/kg/dose, intervalle de référence : 8 heures).

**II.2.8. Etude de la prescription de l'imipénème**

Etude selon la dose prescrite

Moyenne :  $22,00 \pm 3,16$  mg/kg/dose avec un intervalle de confiance à 95% : [19,36-24,64] et une médiane de 23 mg/kg/dose. Il n'existe pas une différence significative ( $p =$

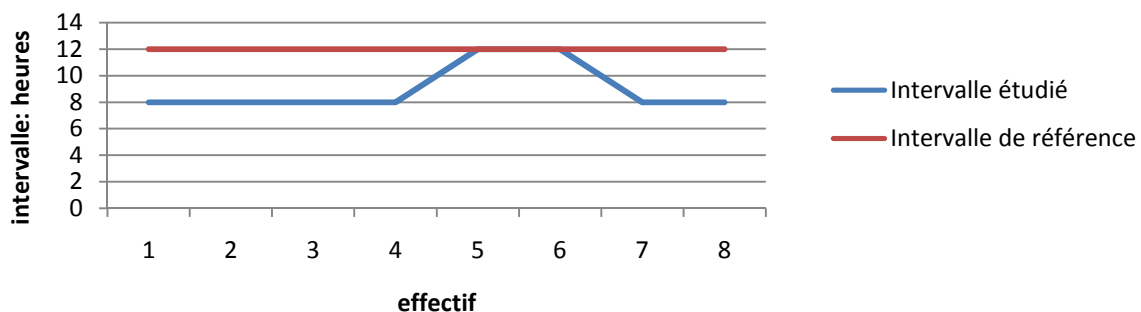
0,117) entre la moyenne des doses prescrites et la dose de référence malgré qu'il n'y ait aucune dose respectée (dose de référence : 20mg/kg/dose).



**Figure 37.** Dose de l'imipénème (dose prescrite VS dose de référence)

#### Etude selon l'intervalle entre les doses

Moyenne :  $9 \pm 1,85$  heures avec un intervalle de confiance à 95% : [7,45-10,55] et une médiane de 8 heures. Il existe une différence significative ( $p = 0,003$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence. Le pourcentage des intervalles respectés était 25 %.



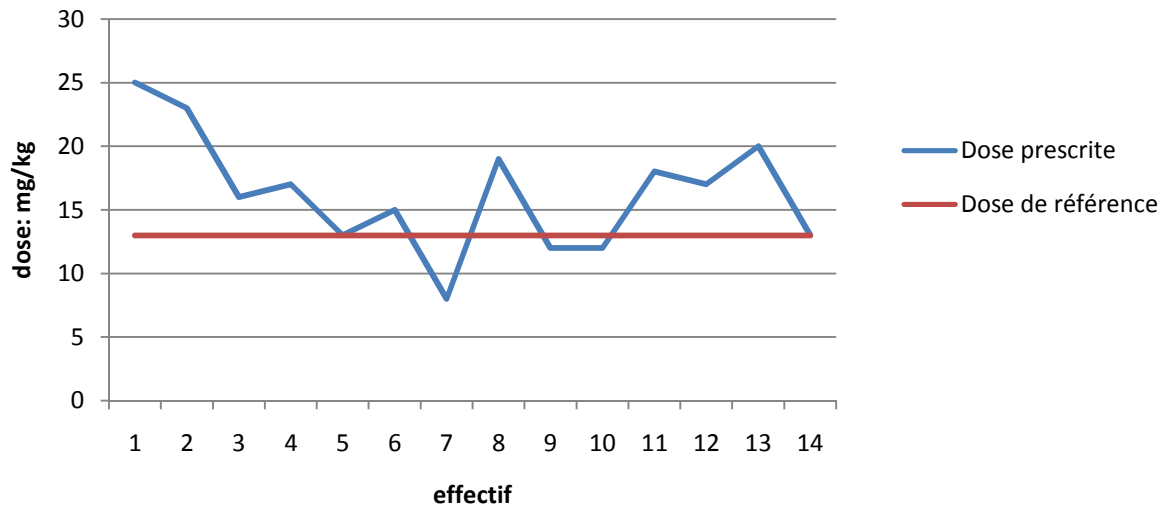
**Figure 38.** Intervalle entre les doses pour l'imipénème (intervalle étudié VS intervalle de référence)

#### **II.2.9. Etude de la prescription de la josamycine**

##### Etude selon la dose prescrite

Moyenne :  $16,29 \pm 4,59$  mg/kg/dose avec un intervalle de confiance à 95% : [13,63-18,94].

Médiane : 16,50 mg/kg/dose. Il existe une différence significative ( $p = 0,019$ ) entre la moyenne des doses prescrites et la dose de référence. Le pourcentage des doses respectées était 14,28 %.

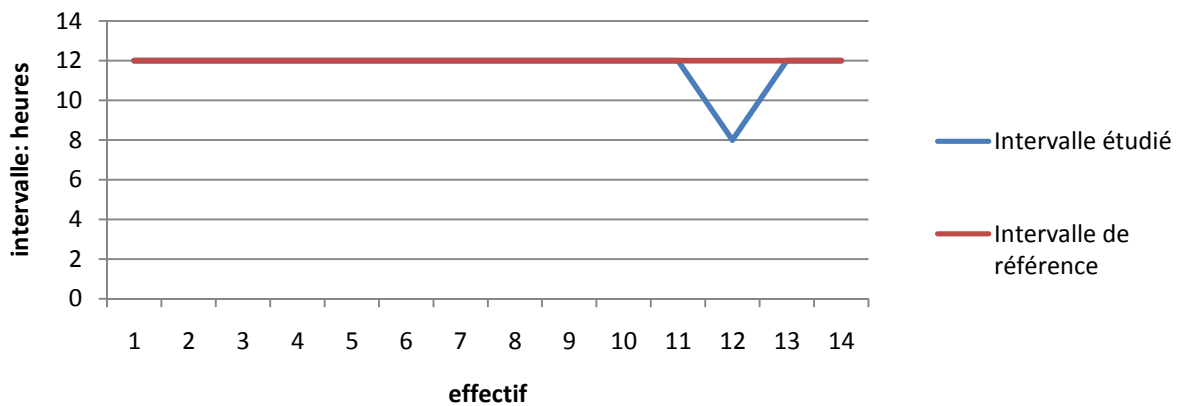


**Figure 39.** Dose de la josamycine (dose prescrite VS dose de référence)

Etude selon l'intervalle entre les doses

Moyenne :  $11,71 \pm 1,06$  heures avec un intervalle de confiance à 95% : [11,10-12,33].

Médiane : 12 heures. Il n'existe pas une différence significative ( $p = 0,336$ ) entre la moyenne des intervalles étudiés et l'intervalle de référence. Le pourcentage des intervalles respectés était 92,85 %.



**Figure 40.** Intervalle entre les doses pour la josamycine (intervalle étudié VS intervalle de référence)

**II.2.10. Analyse de la consommation des antibiotiques**

Calcul de la dose journalière moyenne et la dose totale moyenne

**Tableau XXVII.** Antibiotiques prescrits, dose journalière moyenne et dose totale moyenne.

Antibiotique prescrit	Dose			Dose Totale moyenne	Ecart-type	Médiane
	journalière moyenne (mg/jour)	Ecart-type (mg/jour)	Médiane (mg/jour)			
Ampicilline	337,34	166,51	310,80	3,616 g	3,109 g	2,744 g
Céfotaxime	285,45	161,21	250,00	2,951 g	2,861 g	2,188 g
Gentamycine	13,60	8,97	12,00	45,122 mg	41,239 mg	33,60 mg
Josamycine	110,74	50,70	109,85	1,037 g	0,746 g	0,663 g
Imipénème	138,55	57,65	143,40	2,755 g	2,849 g	1,712 g
Oxacilline	313,06	173,54	321,25	1,415 g	0,895 g	1,204 g
Amoxicilline	291,62	80,66	302,40	2,394 g	2,674 g	1,228 g
Métronidazole	71,66	36,68	51,20	0,641 g	0,740 g	0,409 g
Vancomycine	126,00	-	-	504,00 mg	-	-

Calcul de DDJ par 181 jours d'étude

**Tableau XXVIII.** Antibiotiques prescrits et leurs DDJ par 181 jours d'étude.

Antibiotique prescrit	Dose par unité en gramme	Nombre d'unités total	Nombre de DDJ* par unité en gramme	Nombre de DDJ total
Ampicilline	1	672,6	0,5	336,3
Céfotaxime	1	534,2	0,25	133,5
Gentamycine	0,04	9,9	0,16	39,6
Josamycine	1,5	14,5	0,75	7,25
Imipénème	0,5	22	0,25	11
Oxacilline	1	17	0,5	8,5
Amoxicilline	1	21,6	1	21,6
Métronidazole	0,5	3,2	0,33	2,11
Vancomycine	0,5	0,5	0,25	0,25

\*DDJ : dose définie journalière.

Calcul du coût journalier moyen et le coût total**Tableau XXIX.** ATBs prescrits, coût journalier moyen et coût total.

<b>Antibiotique prescrit</b>	<b>Coût journalier moyen (DA/jour)</b>	<b>Coût total (DA)</b>
<b>Ampicilline</b>	<b>8,16</b>	<b>16276,33</b>
<b>Céfotaxime</b>	<b>12,22</b>	<b>22877,85</b>
<b>Gentamycine</b>	<b>8,28</b>	<b>6043,019</b>
<b>Josamycine</b>	<b>24,95</b>	<b>3274,422</b>
<b>Imipénème</b>	<b>217,43</b>	<b>34590,95</b>
<b>Oxacilline</b>	<b>15,50</b>	<b>840,555</b>
<b>Amoxicilline</b>	<b>11,28</b>	<b>833,838</b>
<b>Métronidazole</b>	<b>3,32</b>	<b>148,516</b>
<b>Vancomycine</b>	<b>43,36</b>	<b>173,447</b>
<b>Total</b>	<b>-</b>	<b>85058,927</b>

**III. Discussion****III.1. Contexte**

Au cours de notre enquête, du 01 Novembre 2013 au 30 Avril 2014, nous avons recensé 238 patients qui répondaient à nos critères d'inclusion sur 701 nouveau-nés hospitalisés ce qui correspond à 33,95 %. Le nombre de prescription d'antibiotiques de notre étude était estimé à 636.

A notre connaissance, cette étude est la première en Algérie ayant permis de recueillir les données sur les différentes prescriptions d'antibiotiques avec leurs posologies et les durées du traitement.

A travers cette étude, nous avons pu mettre en évidence les principales infections bactériennes touchant les nouveau-nés, évaluer la prescription antibiotique, mettre en exergue les problèmes et les insuffisances des moyens pour un traitement adéquat des infections chez le nouveau-né.

**III.2. Limites de l'étude**

Les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient l'insuffisance des informations sur les critères de définition de l'infection bactérienne du nouveau-né en raison

du manque de moyens de diagnostic et l'absence de documentation microbiologique. Le dossier du nouveau-né était limité aux informations collectées à son admission dans l'unité, ce qui a pu introduire un biais d'information.

Nous rappelons également que cette étude analyse un service particulier. Puisque les protocoles d'antibiothérapie ne sont pas consensuels entre les centres, ce travail ne peut évaluer que notre politique locale. Nous ne pouvons donc pas à ce stade émettre de conclusion générale, mais l'évaluation des résultats de notre service de néonatalogie est la seule réellement pertinente pour les nouveau-nés que nous serons amenés à soigner plus tard.

### **III.3. Méthodologie**

Il faut souligner les deux points forts de cette étude : il s'agissait d'une étude de cohorte et non d'une étude cas-témoin, et aussi d'une étude monocentrique. En effet, en cas d'étude multicentrique, les pratiques de soins ou les protocoles d'antibiothérapie seraient inévitablement différents d'un centre à l'autre et ce serait une source de biais incontournable.

### **III.4. Caractéristiques de la population de l'étude**

Le taux de prescription d'antibiotiques élevé était observé chez les patients du sexe masculin (66,4%), soit un ratio de 1,98 en faveur de ce dernier, ce ratio ne permet pas de juger de la majorité du sexe masculin. Ce résultat est comparable à celui d'Aboussad et al. au Maroc [309], Cimiotti et al. à New York [310] avec des sexes ratio respectifs de 1,71 et 1,37. L'âge moyen à l'admission était de  $4,66 \pm 7,64$  jours, la durée moyenne d'hospitalisation était de  $11,47 \pm 9,38$  jours. Ces résultats sont comparables à ceux de CHABNI-SETTOUTI [311] qui a trouvé 2,89 et 11,08 jours respectivement.

La majorité de nos patients appartenait à la tranche d'âge de 0 à 7 jours, soit 76,05 % des cas ; ce qui signifie une prédominance des INN précoces (maternofœtales) sur les INN tardives.

Nos résultats sont comparables à ceux de Balaka B [312] et DIALLO [313] chez qui 74% et 76% des nouveau-nés respectivement présentant une infection bactérienne avaient un âge compris entre 0 et 7 jours.

La plupart de nos nouveau-nés, soit 65,5 % provenaient directement de l'établissement mère-enfant, ce résultat est comparable à celui de CHABNI-SETTOUTI [311] qui a trouvé 79 %.

Pour la majorité des mères, l'âge était compris entre 19 et 30 ans (43,7%), avec une moyenne de 29 ans. cette fourchette d'âge correspond à la période d'activité génitale chez la femme. Ce



résultat est comparable à celui de CHABNI-SETTOUTI [311] qui a trouvé une moyenne d'âge de 28,9 ans.

La plupart des mères ont accouché par voie basse (61,96 %), ce résultat est comparable à celui de CHABNI-SETTOUTI [311] qui a trouvé 73,9 %.

Dans notre population de nouveau-nés l'âge gestationnel moyen était de  $37,11 \pm 4,26$  semaines, ce résultat est comparable à celui de Marc Labenne [314] et CHABNI-SETTOUTI [311] qui ont trouvé 36,8 SA et 38,65 SA respectivement.

Les nouveau-nés du poids de naissance normal ( $> 2500\text{g}$ ) étaient les plus représentés (59,5%) par rapport à la totalité des nouveau-nés inclus.

La moyenne des poids des nouveau-nés était de  $2825 \pm 887,652$  g, ce résultat est comparable à celui de Marc Labenne [314] et CHABNI-SETTOUTI [311] qui ont trouvé 2795 g et 2591,5 g respectivement.

### **III.5. Les différentes présentations cliniques et paracliniques**

Chez le nouveau-né, à terme ou prématuré, les premiers signes d'infection sont souvent discrets et non spécifiques, mais la gravité potentielle et le risque de décompensation rapide obligent les médecins à évoquer fréquemment une infection, et à débiter un traitement antibiotique sans délai.

57 % des nouveau-nés présentaient une hypothermie à leur admission. Ce signe est le critère majeur pour justifier la prescription des antibiotiques en absence d'autres critères spécifiquement microbiologiques. En revanche, des anomalies de la NFS ont été constatées dans 15,50 % des cas dont 4,5 % pour l'hyperleucocytose avec globules blancs (GB) supérieures ou égale à 25000 leucocytes /mm<sup>3</sup> de sang, 10,9 % pour la leucopénie avec GB < 5000 leucocytes/mm<sup>3</sup> de sang et une thrombopénie avec plaquettes < 150000 thrombocytes/mm<sup>3</sup> de sang dans 11,3 % des cas. Quoique la leucopénie soit plus caractéristique d'infection néonatale que l'hyperleucocytose.

Concernant la CRP, elle était positive dans 26,1 % des cas. Même s'il ne permet pas de faire une différence nette entre infection bactérienne et virale comme la procalcitonine qui ne s'élève qu'en cas d'infection bactérienne, et qu'il existe des faux positifs de CRP en cas d'asphyxie néonatale; toutefois elle est meilleure que l'hémogramme.

L'évaluation coût/efficacité de ces paramètres explique qu'actuellement, seule la CRP, associée à l'hémogramme et aux prélèvements bactériologiques soit habituellement utilisée; la place de la procalcitonine dans le diagnostic des infections maternofoetales reste à définir.

La détresse respiratoire était le motif d'hospitalisation le plus fréquent (24,8%), suivie par : prématurité 22,7% souvent associé à d'autres syndromes et la suspicion d'infection néonatale avec 11,3%.

En période néonatale précoce, la septicémie était le tableau clinique le plus fréquent dans 44,5 %. En effet les septicémies néonatales sont à l'origine d'une morbidité néonatale élevée. Les études africaines, notamment celle du Maroc [309], Aujard dans les pays industrialisés [315] et l'OMS [316], font état de la prédominance de la septicémie sur les autres formes cliniques. Bien que la méningite soit le tableau clinique le plus fréquemment rencontré dans l'étude de l'OMS de 1999.

En période néonatale tardive, nous avons constaté que l'infection pulmonaire était le tableau clinique le plus fréquent dans 12,2 % des cas.

L'infection nosocomiale reste la moins fréquente avec seulement 1,7 %.

Ces tableaux cliniques restent probables à cause du manque de certains critères anamnestiques et microbiologiques, on ne peut pas parler dans ce cas d'une exactitude.

### **III.6. Evolution des cas**

Nous avons observé une évolution favorable dans 81,9 % des cas, 2,9% d'abandon de traitement et une mortalité de 15,1 %. Ces résultats sont comparables à ceux de CHABNI-SETTOUTI [311] qui a trouvé 78,43 % comme évolution favorable et 21,57 % pour la mortalité néonatale.

### **III.7. Antibiotique prescrit au cours d'hospitalisation**

Les antibiotiques les plus prescrits, selon notre étude, étaient la gentamycine, l'ampicilline et le céfotaxime avec un taux de 34,6 %, 29,5 % et 28,46 % respectivement. CHABNI-SETTOUTI [311] a trouvé 32,55 %, 33,95 % et 33,03 % respectivement, et ces résultats sont comparables à ceux de Reese H [317].

L'utilisation à titre probabiliste de l'ampicilline de la gentamycine et du céfotaxime semble, à notre avis, tout à fait en harmonie avec les recommandations, ainsi les antibiotiques de dernière intention tels que : l'imipénème, la vancomycine et le métronidazole ne sont pas prescrits en première intention ce qui semble tout à fait raisonnable.

Le taux de mortalité élevé était observé chez les nouveau-nés traités par la gentamycine (100 %) et le céfotaxime (97,22 %).

On n'a pas remarqué des cas décès chez les nouveau-nés traités par la josamycine et la vancomycine.

### III.7.1. Etude selon la voie d'administration

Tous les antibiotiques intraveineux se perfusent sur 20 à 30 minutes dans 50 ou 100 cc de G5% ou sérum physiologique Sauf :

Les macrolides 1 heure ; Vancomycine 1 heure ou perfusion continue ; Cotrimoxazole 1 heure ; Acide fusidique 2 heures ; Rifampicine 1 heure.

Ces recommandations doivent être respectées par le personnel soignant.

**Tableau XXX.** Modalités d'administration des antibiotiques [318].

Voie d'administration	Durée d'administration	Arguments en faveur de l'association
<b>IV directe</b>	Quelques secondes (Bolus) ou 3 – 5 mn	C1G*, PénicG, Teicoplanine
<b>IV lente Perfusion dans 125 à 250 ml de soluté isotonique au seringue électrique auto-pulsée (50ml)</b>	Perfusions « courtes », 30- 60 mn	Aminosides, C2G*, C3G*, Erythromycine, Imipénème, Vancomycine, Teicoplanine
	Perfusion de durée intermédiaire (>1heure)	Acide fusidique 2-8h, Rifampicine 1h30-12h,
<b>Intra-musculaire</b>	Immédiate	Aminoside, Céphalosporine, PénicG, Teicoplanine
<b>Sous-cutanée</b>	Immédiate	Exceptionnelle pour les aminosides quand les autres voies sont contre-indiquées

\* C1G, C2G et C3G : Céphalosporines de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération respectivement.

### III.7.2. Etude selon le type d'association

**La monothérapie** a été utilisée dans 6,3 % des cas.

L'antibiotique de choix pour la monothérapie, selon notre étude, était la josamycine, utilisé dans 53,3 % des cas suivi de l'oxacilline (20 %).

Ce résultat nous a permis d'apprécier le choix de la josamycine dans la monothérapie indiquée pour les infections tardives et les infections à *Chlamydia trachomatis*. En outre ce type d'association n'est pas beaucoup recommandé et cela justifie le pourcentage faible de son utilisation.

La non prescription, en monothérapie, de la gentamicine et le métronidazole est une attitude tout à fait logique, puisque ces antibiotiques ne peuvent être utilisés seuls qu'après culture du germe et antibiogramme. Par contre l'utilisation du céfotaxime et de l'ampicilline en monothérapie n'est pas justifiée par Fanos V et Isaacs D [85, 86].

En ce qui concerne **la bithérapie**, c'est l'association ampicilline + gentamicine qui a été la plus utilisée (50 % des cas), par contre, l'association ampicilline + céfotaxime a été très peu prescrite (9,21%) alors qu'elle est largement préconisée comme antibiothérapie de 1<sup>ère</sup> intention dans la littérature par des auteurs comme Fanos V et Isaacs D, en particulier lorsque le suivi thérapeutique de l'aminoside n'est pas possible, ou chez les patients à risque de néphrotoxicité [59, 86].

Pour **la trithérapie** : Nous avons trouvé que 57,56 % des antibiotiques sont utilisés dans le cadre d'une trithérapie.

L'utilisation de la trithérapie céfotaxime + ampicilline + gentamicine, dans 90,51 % des cas semble peu justifiée parce qu'elle est indiquée en particulier pour les infections sévères, elle permet de couvrir le plus large spectre possible des germes les plus probables tels que : les Streptocoques du groupe B, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia trachomatis* et *Streptococcus pneumoniae*.

Pour l'association céfotaxime + gentamicine + josamycine, l'utilisation du (céfotaxime + gentamicine) semble être justifiée, l'ajout de la josamycine nous semble discutable et non prouvé. La même conclusion pour l'association ampicilline + gentamicine + josamycine.

En ce qui concerne l'association céfotaxime + métronidazole + gentamicine, la prescription du métronidazole n'est pas tout à fait justifiée, en raison de la rareté des infections anaérobies. L'utilisation de l'amoxicilline est justifiée selon l'ANAES [302] parce qu'elle peut remplacer l'ampicilline.

En ce qui concerne **la quadrithérapie**, c'est une association trop lourde. Une trithérapie céfotaxime + gentamicine + ampicilline semble être suffisante. Le changement du traitement au cours de l'hospitalisation peut justifier cette association au cours d'une infection nosocomiale.

La **pentathérapie** a été utilisée dans un seul cas. La remarque qu'on peut rajouter c'est que le changement dans cette association n'était pas prouvé ni les dates de changement ont été rapportées sur les fiches de prescription.

### ***III.7.3. Etude de l'utilisation des antibiotiques pour les différents sites d'infection***

Les patients qui se sont présentés avec des infections maternofoetales constituent 66,8 % des cas. L'utilisation des trois antibiotiques : céfotaxime, gentamycine et ampicilline dans les septicémies semble être raisonnable selon l'ANAES [302].

L'utilisation de l'imipénème n'est pas recommandée dans le traitement de méningite d'après Arrietta A et Bradley JS [138, 139].

Pour l'infection tardive qui a été présentée dans 27,7 % l'utilisation des trois antibiotiques : ampicilline, céfotaxime et gentamicine est tout à fait justifiée de même que pour tous types d'infection, bien que la vancomycine est plus recommandée pour les méningites selon Aujard Y [303].

En ce qui concerne l'infection nosocomiale l'utilisation de la vancomycine, céfotaxime et gentamycine semble être justifiée par Aujard Y [304].

Les infections urinaires représentaient 0,8 % de la totalité des pathologies l'indication du céfotaxime semble tout à fait justifiée.

L'antibiothérapie à visée prophylactique représente 3,80 %. Toute cette antibiothérapie ne semble pas être justifiée puisqu'il n'existe aucun symptôme d'infection, ni altération de l'état général ou un foyer infectieux évident.

Cette antibiothérapie risque de favoriser l'apparition de souches résistantes.

### **III.8. Prescription antibiotiques**

L'antibiothérapie était probabiliste, justifiée selon les germes connus les plus fréquents, à partir des recommandations de l'ANAES de 2002 et non d'études Algériennes ou antérieures réalisées dans le service.

les antibiotiques les plus utilisés pendant notre période d'étude étaient l'ampicilline, la gentamycine et la céfotaxime. Pour ces trois antibiotiques on a remarqué dans la plupart des cas une inadéquation des posologies en les comparant avec des posologies de référence.

Pour l'ampicilline, une inadéquation de la dose prescrite méningée et la dose non méningée avec une différence significative  $p=0,001$  et  $p<10^{-3}$  respectivement, les doses étaient respectées seulement dans 23,07 % pour la dose méningée et 26,01 % pour la dose non méningée. La dose recommandée était 50 mg/kg/dose et 25 mg/kg/dose respectivement [69].

L'intervalle entre les doses était plus ou moins respecté par les prescripteurs dans les différentes tranches d'âge et selon le poids du nouveau-né.

Une inadéquation de la dose du céfotaxime a été remarquée avec une différence significative  $p < 10^{-3}$ , la dose était respecté seulement dans 12,15% des cas. La dose recommandée était 50 mg/kg [101]. L'intervalle entre les doses n'était plus respecté pour cette prescription d'antibiotique.

En ce qui concerne la gentamycine, la dose était plus ou moins respectée pour les différents âges gestationnels. En revanche, l'intervalle entre les doses était adéquat pour certaines prescriptions. Par contre et malgré qu'on ait parlé d'une seule dose journalière (MDJ) pour les aminosides, on a trouvé des cas où l'intervalle était  $< 24$  heures.

Pour les autres antibiotiques moins fréquemment prescrits les doses et les intervalles étaient plus ou moins respectés. Par ailleurs quelques cas de mauvaise observance au traitement avaient été constatés ce qui multipliait le risque de développement de résistance aux antibiotiques usuels.

Pour permettre une meilleure appréciation des résultats, il est nécessaire de décrire les habitudes du service. L'objectif sera d'écrire clairement un protocole d'antibiothérapie pour l'évaluer ultérieurement. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste doit toutefois toujours reposer sur l'écologie locale.

### **III.9. Analyse de la consommation des antibiotiques en néonatalogie**

La DDJ (Dose définie journalière, traduction de Defined Daily Dose-DDD) est une unité définie par l'OMS utilisée pour les comparaisons de consommation de médicaments entre différentes populations. Il s'agit d'une posologie quotidienne de référence, déterminée par des experts internationaux, qui est censée représenter la posologie usuelle pour un adulte de 70Kg dans l'indication principale d'un principe actif. C'est cet indicateur qui a été retenu par le programme Européen de surveillance de la consommation des antibiotiques (ESAC).

Il n'y a pas de DDJ pédiatriques, les comparaisons en fonction des distributions d'âge des populations sont donc impossibles, il faudra alors utiliser les DDJ adultes.

Le nombre de DDJ total de l'ampicilline était 336,3 DDJ/181 jours, celui du céfotaxime était 133,5 DDJ/181 jours. Pour la gentamycine le nombre de DDJ total était 39,6 DDJ/181 jours.

Concernant le coût de l'antibiothérapie. L'antibiothérapie la plus onéreuse était celle de l'imipénème (217,43 DA/jour), suivi de la vancomycine (43,36 DA/jour).

Le traitement le moins cher était celui de la métronidazole (3,32 DA/jour).

Les antibiotiques les plus chers, imipénème et vancomycine, ont été peu utilisés. Tandis qu'une antibiothérapie par la gentamycine, antibiotique le plus utilisé, ne revient pas chère (8,28 DA/jour).

## **IV. Recommandations**

### **IV.1. Les actions à mettre en œuvre en priorité**

Elaboration et diffusion de recommandations locales et consensuelles pour l'antibiothérapie. Des recommandations locales écrites sur l'antibiothérapie curative et l'antibioprophylaxie.

Ces recommandations tiennent compte des données actuelles et des recommandations nationales et seront adaptées à la situation locale (pathologies rencontrées, types d'interventions chirurgicales pratiquées, habitudes de prescription, écologie microbienne). Elles sont complétées par des recommandations portant sur une classe d'ATB ou une situation clinique particulière.

Elles devront être régulièrement évaluées et mises à jour au moins tous les trois ans. Elles serviront de référentiel à toute action d'évaluation de la qualité de la prescription d'ATB dans l'établissement.

Elaboration de la liste des ATBs et mise en place d'un système de dispensation contrôlée dont les critères de prescription sont diffusés largement à tous les médecins. Le renouvellement de ces ATBs, après 48 à 72 heures et après 7 à 10 jours de traitement, doit être justifié. Une interface avec les données bactériologiques peut être nécessaire pour juger de cette conformité (une collaboration avec le microbiologiste/biologiste est nécessaire).

Ceci implique la nécessité de développer, à terme, un système d'informatique adéquat. Dans le cas d'une non conformité, le pharmacien pourra alerter le médecin référent qui interviendra auprès du prescripteur.

L'objectif de ce système de dispensation est de rationaliser l'usage des ATBs en limitant l'utilisation de certains ATBs à spectre large et enfin en s'assurant de la durée adaptée.

### **IV.2. Dispositions relatives à la prescription des antibiotiques**

Ces dispositions sont de nature à favoriser la qualité des prescriptions des ATBs et leur surveillance. Les ATBs doivent faire l'objet d'une prescription nominative datée et signée lisiblement, mentionnant le nom du malade et la durée prévisionnelle de l'administration.

#### ***IV.2.1. Différentes techniques permettent d'améliorer le choix initial de l'antibiothérapie***

- Rédaction de recommandations en fonction des types d'infection;
- Listes d'ATB réservés à certaines indications et délivrés sur justification écrite;
- Appel à un référent ou validation par ce dernier de la prescription de certains ATBs.

La réévaluation entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour de la prescription contribue au bon usage en particulier dans le cadre des antibiothérapies probabilistes. Une attention particulière doit être portée à la durée utile de l'administration des ATBs.

Différentes modalités sont envisageables : par exemple, des ordonnances à durée limitée peuvent être utilisées pour certaines indications (inférieure ou égale à 2 jours en prophylaxie, 3 à 5 jours en situation probabiliste, 7 à 10 jours pour une indication documentée) ou pour certains ATBs. Les règles d'utilisation des ATBs doivent permettre de limiter l'émergence de bactéries résistantes non seulement dans le foyer initial mais aussi dans les flores commensales.

#### ***IV.2.2. Recommandations concernant l'antibiothérapie curative***

- limiter l'antibiothérapie aux infections dont l'origine bactérienne est documentée ou probable ;
- respect des posologies et des rythmes d'administration ;
- préférer, à activité comparable, les ATBs dont l'impact sur la flore commensale est le plus faible ;
- limiter la durée totale du traitement par une réévaluation du choix initial entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour et par la justification du bien fondé la prolongation du traitement au-delà de 10 jours.

#### ***IV.2.3. Recommandations relatives aux associations d'antibiotiques***

- Eviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux. Mais la multiplication des ATB peut contribuer à augmenter la pression de sélection sur la flore commensale. La prescription d'associations doit être strictement limitée à des situations bien définies : *Pseudomonas Aeruginosa* et  $\beta$ -lactamines ou fluoroquinolones...
- Le bien fondé du maintien d'une association doit être réévalué, en particulier après identification bactérienne.



***IV.2.4. Rôles des services cliniques dans le bon usage des antibiotiques***

L'élaboration de recommandations adaptées aux situations cliniques les plus fréquentes est nécessaire. Ces recommandations doivent être exprimées sous forme de protocoles écrits et leur observance doit faire l'objet d'évaluations périodiques.

# **CONCLUSION**

Nous avons mené une étude intitulée : analyse de la prescription des antibiotiques dans le service de néonatalogie de l'EHS Mère et Enfant de Tlemcen, durant 6 mois, du 1<sup>er</sup> Novembre 2013 au 30 Avril 2014.

Notre étude pratique a concerné 238 nouveau-nés âgés de 0 à 28 jours qui ont reçu une antibiothérapie pendant l'hospitalisation.

Nous avons remarqué que, vu leur vulnérabilité, les nouveau-nés de moins de 7 jours ont représenté la catégorie d'âge la plus hospitalisée.

Si l'indication du traitement antibiotique a été justifiée cliniquement dans la plupart de cas devant des infections bactériennes, les posologies prescrites et les durées du traitement étaient par contre plus ou moins respectés par les prescripteurs et cela concernaient même les antibiotiques prescrits fréquemment.

La décision de traiter un nouveau-né pour une éventuelle infection bactérienne est basée sur les facteurs de risque et des données cliniques avec ou sans confirmation en laboratoire. Lorsque l'infection est suspectée, les antibiotiques doivent être commencés tôt, comme traitement empirique.

Il n'ya pas de traitement antibiotique " idéal " pour le traitement de suspicion d'infection néonatale, la connaissance de l'épidémiologie bactérienne locale est importante et peut proposer différentes approches initiales rapides.

Le profil des différents antibiotiques de la sécurité doit être considéré, en particulier chez les nourrissons de poids de naissance très faible, qui sont particulièrement exposés à la toxicité induite par les antibiotiques.

Les antibiotiques prophylactiques sont rarement indiqués et que dans certains cas.

Le dosage précis est essentiel pour les antibiotiques et en particulier toutes les substances comportant un index thérapeutique faible, notamment dans le cadre de l'insuffisance rénale.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Tucker J et McGuire W.** Epidemiology of preterm birth. *Bmj*, 2004. 329(7467): 675-8.
- [2] **Engle WA.** A recommendation for the definition of "late preterm" (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. *Semin Perinatol*, 2006. 30(1): 2-7.
- [3] **Battaglia FC. et Lubchenco LO.** A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*, 1967. 71(2): 159-63.
- [4] **Benjamin DK, Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA. et al.** Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*, 2006. 117(1): 84-92.4.
- [5] **Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA. et al.** Lateonset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 2002a. 110(2 Pt 1): 285-91.
- [6] **Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT. et Wilkinson AR.** Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med*, 2000. 343(6): 378-84.
- [7] **Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L. et al.** Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*, 2008. 371(9615): 813-20.
- [8] **Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES. et al.** Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr*, 2010. 157(5): 733-9 e1.
- [9] **Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS. et Kauffman RE.** Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*, 2003a. 349(12): 1157-67.
- [10] **Strolin Benedetti M. et Baltés EL.** Drug metabolism and disposition in children. *Fundam Clin Pharmacol*, 2003. 17(3): 281-99.
- [11] **Boyle JT.** Acid secretion from birth to adulthood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003. 37 Suppl 1: S12-6.
- [12] **Hyman PE, Clarke DD, Everett SL. et al.** Gastric acid secretory function in preterm infants. *J Pediatr*, 1985. 106(3):467-71.
- [13] **Kearns GL, Robinson PK, Wilson JT. et al.** Cisapride disposition in neonates and infants: in vivo reflection of cytochrome P450 3A4 ontogeny. *Clin Pharmacol Ther*, 2003b. 74(4): 312-25.
- [14] **Ginsberg G, Hattis D, Miller R. et Sonawane B.** Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics*, 2004. 113(4 Suppl): 973-83.

- [15] **Armstrong RW, Eichner ER, Klein DE, Barthel WF. et al.** Pentachlorophenol poisoning in a nursery for newborn infants. II. Epidemiologic and toxicologic studies. *J Pediatr*, 1969. 75(2): 317-25.
- [16] **Feinblatt BI, Aceto T, Jr, Beckhorn G et Bruck E.** Percutaneous absorption of hydrocortisone in children. *Am J Dis Child*, 1966. 112(3): 218-24.
- [17] **Ehrnebo.M, Agurell.S, Jalling.B et Boreus LO.** Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults. *Eur J Clin Pharmacol*, 1971. 3(4): 189-93.
- [18] **Allegaert K, Rochette A et Veyckemans F.** Developmental pharmacology of tramadol during infancy: ontogeny, pharmacogenetics and elimination clearance. *Paediatr Anaesth*, 2011. 21(3): 266-73.
- [19] **Hines RN.** The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. *Pharmacol Ther*, 2008. 118(2): 250-67.
- [20] **Koukouritaki SB, Manro JR, Marsh SA, Stevens JC et al.** Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004. 308(3): 965-74.
- [21] **Treluyer JM, Jacqz-Aigrain E, Alvarez F. et Cresteil T.** Expression of CYP2D6 in developing human liver. *Eur J Biochem*, 1991. 202(2): 583-8.
- [22] **Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G. et Cresteil T.** Expression of CYP3A in the human liver--evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem*, 1997. 247(2): 625-34.
- [23] **Vieira I, Sonnier M et Cresteil T.** Developmental expression of CYP2E1 in the human liver. Hypermethylation control of gene expression during the neonatal period. *Eur J Biochem*, 1996. 238(2): 476-83.
- [24] **Sonnier M. et Cresteil T.** Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. *Eur J Biochem*, 1998. 251(3): 893-8.
- [25] **de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS. et van den Anker JN.** Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet*, 1999. 37(6): 485-505.
- [26] **de Wildt SN, Kearns GL, Hop WC, Murry DJ, Abdel-Rahman SM. et van den Anker JN.** Pharmacokinetics and metabolism of intravenous midazolam in preterm infants. *Clin Pharmacol Ther*, 2001. 70(6): 525-31.
- [27] **McCarver DG et Hines RN.** The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002. 300(2): 361-6.
- [28] **van den Anker JN, de Groot R, Broerse HM, Sauer PJ et al.** Assessment of glomerular filtration rate in preterm infants by serum creatinine: comparison with inulin clearance. *Pediatrics*, 1995a. 96(6): 1156-8.

- [29] **Cleary GM, Higgins ST, Merton DA, Cullen JA, Gottlieb RP et Baumgart S.** Developmental changes in renal artery blood flow velocity during the first three weeks of life in preterm neonates. *J Pediatr*, 1996. 129(2): 251-7.
- [30] **Arant BS et Jr.** Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Pediatr*, 1978. 92(5): 705-12.
- [31] **van den Anker JN, Schoemaker RC, Hop WC et al.** Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: effects of renal function and gestational age. *Clin Pharmacol Ther*, 1995b. 58(6): 650-9.
- [32] **Robillard J, Guillery E et Petershack J.** Renal function during fetal life. TM Barratt, ED Avner, WE Harmon ed. *Pediatric nephrology 4th 1999*, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins
- [33] **Kaufman D et Fairchild KD.** Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in verylow- birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev*, 2004. 17(3): 638-80, table of contents.
- [34] **Lawn JE, Cousens S et Zupan J.** 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*, 2005. 365(9462): 891-900.
- [35] **Lawn JE, Wilczynska-Ketende K et Cousens SN.** Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000. *Int J Epidemiol*, 2006. 35(3): 706-18.
- [36] **Zaidi AK, Thaver D, Ali SA et Khan TA.** Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*, 2009. 28(1 Suppl): S10-8.
- [37] **Kaufman D.** Neonatal candidiasis: clinical manifestations, management, and prevention strategies. *J Pediatr*, 2010a. 156: S47-52.
- [38] **Stoll B J, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA et al.** Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002- 2003. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(7): 635-9.
- [39] **Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, Baltimore RS et al.** Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J*, 1994. 13(12): 1110-6.
- [40] **Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA et al.** Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 2002b. 347(4): 240-7.
- [41] **Thaver D. et Zaidi AK.** Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J*, 2009. 28(1 Suppl): S3-9.
- [42] **Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA et al.** Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birthweight infants with neonatal infection. *Jama*, 2004. 292(19): 2357-65.

- [43] **Pong A et Bradley JS.** Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am*, 1999. 13(3): 711-33, viii.
- [44] **Wilson CB.** Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. *J Pediatr*, 1986. 108(1): 1-12.
- [45] **Ohman L, Tullus K, Katouli M, Burman LG. and Stendahl O.** Correlation between susceptibility of infants to infections and interaction with neutrophils of *Escherichia coli* strains causing neonatal and infantile septicemia. *J Infect Dis*, 1995. 171(1): 128-33.
- [46] **Marodi L.** Neonatal innate immunity to infectious agents. *Infect Immun*, 2006. 74(4): 1999-2006.
- [47] **Levy O.** Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol*, 2007. 7(5): 379-90.
- [48] **Edmond K et Zaidi A.** New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. *PLoS Med*, 2010. 7(3): e1000213.
- [49] **Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH, Liss J, Shapiro SL. et Bankert DA.** Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J*, 1997. 16(4): 381-5.
- [50] **Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM et Ascher DP.** Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr*, 1996. 129(2): 275-8.
- [51] **Aujard Y.** Neonatal infections-a special case *Res Clin Forums* 1999; 719: 67-77.
- [52] **Saez-Llorens X, Vargas S, Guerra F et al.** Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections. *Pediatr Infect Dis* 1995; 14: 557-561 .
- [53] **Tessin I, Trollfors B et Thinger K.** Incidence and etiology of neonatal septicemia and sepsis in Western Sweden 1975- 1986. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1023-1030 .
- [54] **Stoll BJ, Gordon T, Korones SB et al.** Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 72-80.
- [55] **Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA et al.** Late onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD National Research Network. *Pediatrics* 2002; 110: 285-291.
- [56] **Sbarbati A, Fanos V, Bernardi P et Tatô L.** Rapid diagnosis of fungal infection of intravascular catheter in newborns by scanning electron microscopy. *Scanning* 2001; 23(6): 376- 378.
- [57] **Addams- Chapman I et Stoll BJ.** Nosocomial infections in the nursery. In: *Avery's diseases of the newborn* (eighth edition) Philadelphia, USA. Taesch HW, Ballard RA, Gleason CA (Eds.), Elsevier Saunders. 2005.

- [58] **Rubin LG, Sanchez PJ, Siegel J et al.** Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis. A survey of neonatologists' practices. *Pediatrics* 2002; 110: 1-7.
- [59] **Fanos V, Cataldi L.** Antibacterial-induced nephrotoxicity in the newborn. *Drug Safety* 1999; (20): 245-267 .
- [60] **Thompson PJ, Greenough A, Hird MF et al.** Nosocomial bacterial infections in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 451-454 .
- [61] **Toll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Eherkranz et al.** Changes in pathogens causing early-sepsis in very low birth- weight infants. *N Eng J Med* 2002; 340: 240-247.
- [62] **Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Toison JS et Martone WJ.** Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. *Pediatrics* 1996; 98(3): 357-361.
- [63] **Wilkinson AR.** Antibiotic use in the neonatal period. *Arch Dis Child* 1987; 62: 204-207.
- [64] **Jackson MA, Shelton S, Nelson JD, McCracken GH et Jr.** Relatively penicillin-resistant pneumococcal infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3(2): 129-132 .
- [65] **Mehta G, Kumari S.** Multi-resistant *Staphylococcus haemolyticus* in a neonatal unit in New Dehli. *Ann Trop Paediatr* 1997; 17(1): 15-20.
- [66] **McCracken Jr GH, Ginsberg C, Chrane DF, Thomas ML et Horton LJ.** Clinical pharmacology of penicillin in newborn infants. *J Pediatr* 1973; 82(4): 692-698 .
- [67] **Saez-Llorens X, McCracken GH et Jr.** Clinical pharmacology of antibacterial agents. In: *Infectious diseases of the fetus and newborn infant (5<sup>th</sup> ed.)* Philadelphia, USA. Remington JS, Klein JO (Eds), WB Saunders 2001: 1419-1466.
- [68] **McCracken Jr GH et Kaplan JM.** Penicillin treatment for congenital syphilis: a critical reappraisal. *JAMA* 1974; 228(7): 855-858 .
- [69] **Toltzis P et Blumer JL.** Antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critical care setting. *Ped Clin North Am* 42 1995; (3): 687-702 .
- [70] **Adam D.** Beta-lactam antibiotics: their role in the management of infections in children. *Ped Infect Dis J* 1998; 17: 4-7 .
- [71] **Aujard Y.** Antibiotic therapy in maternal-fetal infections [in French]. *Ann Pediatr* 1991; 38 (8 suppl.): 539-543 .
- [72] **Fanos V, Verlato G, Dai Moro A, Chiaffoni GP et Padovani EM.** *Staphylococcus epidermidis* isolation and antibiotic resistance in a neonatal intensive care unit. *J Chemother* 1995; 7(1): 26-29 .
- [73] **Klein JF et Shahrivar F.** Use of percutaneous silastic central venous catheters in neonates and the management of infectious complications.



- [74] **Edwards MS.** Antimicrobial therapy in pregnancy and neonates. *Clin Perinatol* 1997; 24(1): 91-105 .
- [75] **Mial-Hallen VM, Whitelaw AG et Darrel JH.** Ticarcillin plus clavulanic acid (Tlmentin) compared with standard antibiotic regimen in the treatment of early and late neonatal infections. *Br J Clin Pract* 1988; 42: 273-279 .
- [76] **Placzek M, Whitelaw A, Want S, Sahathevan M et Darrell J.** Piperacillin in early neonatal infection. *Arch Dis Child* 58 1983;(12): 1006-1009 .
- [77] **Kacet N, Roussel Delvallez M, Gremillet C, Dubos JP, Storme L et Lequien P.** Pharmacokinetic study of piperacillin in newborns relating to gestational and postnatal age. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 5: 365-369 .
- [78] **Flidel-Rimon O, Friedman S, Gradstein S, Bardenstein R et Shinwell ES.** Reduction in multiresistant nosocomial infections in neonates following substitution of ceftazidime with piperacillin/tazobactam in empiric antibiotic therapy. *Acta Paediatr* 2003; 92(10): 1205-1207.
- [79] **Berger A, Kretzer V, Apfalter P, Rohrmeister K, Zaknun D et Pollak A.** Safety evaluation of piperacillin/tazobactam in very low birth weight infants. *J Chemother* 2004; 16(2): 166-171.
- [80] **Speer ME, Taber LH, Clark DB et Rudolph AJ.** Cerebrospinal fluid levels of benzathine penicillin G in the neonate. *J Pediatr* 1977; 9(6): 996-997 .
- [81] **Kuigh M.** Adverse drug reactions in neonates. *J Clin Pharmacol* 1994; 34(2): 128-135.
- [82] **Nahata MV, DeBolt SL et Powell DA.** Adverse effects of methicillin, nafcillin and oxacillin in pediatric patients. *Dev Pharmacol Ther* 1982; 4 (3-4): 117-123.
- [83] **Del Rio M, Mc Cracken GH, Nelson GH et al.** Pharmacokinetics and cerebrospinal fluid bactericidal activity of ceftriaxone in the treatment of patients with bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 621- 627.
- [84] **Paap CM et Nahata MC.** Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19(4): 280-318 .
- [85] **Fanos V et Dall'Agnola A.** Antibiotics in neonatal Infections: a review. *Drugs* 1999; 58(3): 405-427 .
- [86] **Isaacs D et Moxon R.** Handbook of neonatal infections. 3<sup>rd</sup> edition Edinburgh, W.B. Saunders Elsevier. 2003
- [87] **Schuchat A et Wenger JD.** Epidemiology of group B streptococcal disease. Risk factors, prevention strategies, and vaccine development. *Epidemiol Rev* 1994;16:374-402.
- [88] **Baker CJ et Edwards MS.** Group B streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, ed. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 980-1054

- [89] **Begue P, Safran C, Quinion F et al.** Comparative pharmacokinetics of four new cephalosporins: moxalactam, cefotaxime, cefoperazone and ceftazidime in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7 (1 Suppl): 105-108.
- [90] **Cunha BA.** Third generation cephalosporines: a review. *Clin Ther* 1992; 14:, 616-652.
- [91] **Mc Cracken GH.** Use of third generation cephalosporins for treatment of neonatal infections. *AJDC* 1985; 139: 1079-1080 .
- [92] **Kaplan SL.** Serious pediatric infections. *Am J Med.*1990; 88 (4A Suppl.): 18S-24S .
- [93] **Puthicheary SD et Goldsworthy PJ.** Ceftazidime and cefotaxime - the clinician's choice. *Clin Therap* 1984; 11 (2): 186-204.
- [94] **De Louvois J.** Special antibacterial problems in the neonate. *Res Clin Forums* 1986; 8 (4): 79-95.
- [95] **De Louvois J.** Acute bacterial meningitis in the newborn. *J Antimicrob Chemoth* 1994; 34 (A Suppl.): 61-73.
- [96] **Word BM et Klein JO.** Current therapy of bacterial sepsis and meningitis in infants and children: a pool of directors of programs in pediatric infection diseases. *Ped Infect Dis J* 1988; 7: 267-270.
- [97] **Klass PE et Klein JO.** Therapy of bacterial sepsis, meningitis and otitis media in pediatric infectious diseases. *Ped Infect Dis J* 1992; 11: 702-707 .
- [98] **Dajani AS.** Cefotaxime-safety, spectrum and future prospects. *Res Clin Forums* 1997; 19 (7): 57-64.
- [99] **Dajani AS et Pokowsky LH.** Delayed cerebrospinal fluid sterilization, in vitro bactericidal activities and side effects of selected beta-lactams. *Scand J Infect Dis* 1990; 731 (Suppl.): 31S-42S.
- [100] **Sykes RB, Bonner BP et Swabb EA.** Modern betalactam antibiotics. *Pharmacol Ther* 1985; 29: 321-352.
- [101] **de Hoog M, Mouton JW et van der Anker JN.** New dosing strategies for antibacterial agents in the neonate. *Sernin Fetal Neonatal Med* 2005; 10(6):185-194.
- [102] **Fernandez-Guerrero M, Gudial F, Rodriguez-Torres A et al.** Nosocomial pneumonia: comparative multicenter trial between monotherapy with cefotaxime and treatment with antibiotic combinations. *Infection* 1991; 19: 320-325.
- [103] **Meyers BR.** Comparative toxicities of third generation cephalosporins. *Am J Med* 1985; 79 (A Suppl.): 96-103.
- [104] **Kelkar PS et Li JT-C.** Cephalosporin allergy. *N Eng J Med* 2001; 345 (11): 804-809.
- [105] **Jacobs RF.** Ceftriaxone-associated cholecystitis. *Pediatr Inf Dis J* 1988; 7: 434-436.

- [106] **Feketty FR.** Safety of parenteral third generation cephalosporins. *Am J Med* 1990; 88 (Suppl.): 38S-44S.
- [107] **Ragnar Norrby S.** Adverse reactions and interactions with newer cephalosporins and cephamycin antibiotics. *Med Toxicol* 1986;1: 32-46.
- [108] **Lascari AD et Amyot KA.** Fatal hemolysis caused by ceftriaxone. *J Pediatr* 1995; 126: 816-817.
- [109] **Bernini JC, Mustafa MM, Sutor LJ et al.** Fatal hemolysis induced by ceftriaxone in a child with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1995; 126: 813-815.
- [110] **Aronson B, Mollby R et Nord CE.** Antimicrobial agents and *clostridium difficile* in acute enteric disease: epidemiologic data from Sweden. *J Infect Dis* 1985;151: 476-481.
- [111] **Tune BM et Fravert D.** Mechanism of cephalosporin nephrotoxicity: a comparison of cephaloridine and chephaloglicyn. *Kidney Int* 1980; 18: 591-600.
- [112] **Silverblatt F.** Pathogenesis of nephrotoxicity of cephalosporins and aminoglycosides: a review of current concepts. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 360-365.
- [113] **Mannion JC, Block R et Popovich NG.** Cephalosporin-aminoglycoside synergistic nephrotoxicity: fact or fiction? *Drug Int Clin Pharm* 1981; 15: 248-255.
- [114] **Tune BM.** Renal tubular transport and nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: structure-activity relationship. *Miner Eletrol Metab* 1994; 20: 221-231.
- [115] **Kaloyanides GJ.** Antibiotic-related nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(4 Suppl.): 130S-134S.
- [116] **Brodgen R, Heel RC.** Aztreonam - a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1986; 3: 96-130.
- [117] **Borderon JC, Rostegar A, Ramponi N et al.** Effects of aztreonam on aerobic fecal flora of the infant (in French). *Pathol Biol* 1987; 35: 665-668.
- [118] **Tune BM.** Nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: mechanism and strategies for prevention. *Ped Nephrol* 1997; 11 (6): 768-772 .
- [119] **Padovani EM, Fanos V, Boner A et al.** Clinical efficacy and tolerance of ceftazidime as sole antibiotic in neonatal infections *Clin Tri J* 1985; 3: 224-230 .
- [120] **Tune BM.** The nephrotoxicity of cephalosporin antibiotics: structure-activity relationships. *Comm Toxicol* 1986; 1: 145-147 .
- [121] **Fink S, Karp W et Robertson A.** Ceftriaxone effect on bilirubin-albumin binding. *Pediatrics* 1987; 80: 873-875 .
- [122] **Wadsworth JJ et Suh B.** In vivo displacement of bilirubin by antibiotics and 2-hydroxybenzoylglycine in newborns. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 83-87.

- [123] **Del Rio MA, Chrono DF, Shelton S et al.** Ceftriaxone versus ampicillin and chloramphenicol for the treatment of bacterial meningitis in children. *Lancet* 1985; 1: 1241-1244 92
- [124] **Lebel MH, McCracken GH.** Aztreonam: review of the clinical experience and potential uses in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 331-339.
- [125] **Bosso JA, Black PG.** The use of aztreonam in pediatric patients: a review. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 20-25.
- [126] **Uauy R, Mire C, Argyle R et al.** Metabolic tolerance to arginine: implications for the safe use of arginase salt-aztreonam combination in the neonatal period. *J Pediatr* 1981; 118: 965-970.
- [127] **Cuzzolin L, Fanos V, Zambrieri D et al.** Pharmacokinetics and renal tolerance of aztreonam in premature infants. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1726-1728.
- [128] **Umaria MA, Odio CM, Castro E et al.** Evaluation of aztreonam and ampicillin versus amikacin and ampicillin for treatment of neonatal bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 175-180.
- [129] **Kearns GL, Abdel-Rahman SM et Alander SW.** Developmental pharmacology. Drug disposition, action and therapy in infants *N Eng J Med* 2003; 349 (12): 1157-1169.
- [130] **Neu HC.** Why carbapenems ? *Curr Opin Infect Dis* 1994; 7 (1 Suppl.): 3S-10S.
- [131] **Blumer JL.** Pharmacokinetic determinants of carbapenem therapy in neonates and children. *Pediatr Infect Dis* 1996; 15 (8): 733-737.
- [132] **Clissold SP, Todd PA et Campoli Richards DM.** Imipenem/cilastatin: a review of its antibacterial activity pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 33 (3): 183-241.
- [133] **Freij BJ, McCracken GHJr, Olsen KD et al.** Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27 (4): 431-435.
- [134] **Gruber WC, Rench MA, Garcia Prats JA et al.** Singledose pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27 (4): 511-514.
- [135] **Begue P, Baron S, Challier P.** Pharmacokinetics and clinical evaluation of imipenem/cilastatin in children and neonates. *Scand J Infect Dis* 1987; (52 Suppl.): 40-45.
- [136] **Aktas E, Yigit N, Yazgi H, Ayyildiz A.** Detection of antimicrobial resistance and extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* strains from infected neonates. *J Int Med Res* 2002; 30 (4): 445-448.
- [137] **Eng RH, Munsif AR, Yangco BG et al.** Seizure propensity with imipenem. *Arch Intern Med* 1989; 149 (8): 1881-1883.

- [138] **Arrietta A.** Use of meropenem in treatment of serious infections in children: review of current literature. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 2): 207S-212S.
- [139] **Bradley JS.** Meropenem: a new extremely broad spectrum beta-lactam antibiotic for serious infections in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 263-268.
- [140] **Morales R.** Ertapenem: una nueva clas de carbapenem. *Riv Chil Infectiv* 2003; 20(4): 270-276.
- [141] **Gundes S, Arisoy AE, Kolaly F et al.** An outbreak of SHV-5 producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit; meropenem failed to avoid fecal colonization. *New Microbiol* 2005; 28 (3): 231-236.
- [142] **Chattopadhyay B.** Newborns and gentamicin - how much and how often? *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 13-16.
- [143] **Guignard JP.** Drugs and the neonatal kidney. *Dev Pharmacol Ther* 1982; 4 (1 Suppl.): 19-27.
- [144] **Daly JS, Dodge RA, Glew RH et al.** Effect of time and temperature on inactivation of aminoglycosides by ampicillin at neonatal dosage. *J Perinat* 1997; 17 (1): 42-45.
- [145] **Tessin I, Trollfors B, Thiringer K et al.** Ampicillin-aminoglycoside combination as initial treatment for neonatal septicaemia or meningitis. A retrospective evaluation of 12 years' experience. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80 (10): 911- 916.
- [146] **Cooper MD, Keeney RE, Lyons SF et al.** Synergistic effects of ampicillin-aminoglycoside combination on group B streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15(3): 484-486.
- [147] **Aujard Y.** Gentamicin in pediatrics [in French]. *Ann Pediatr* 1987; 34(9): 677-685.
- [148] **Siber GR, Smith AL, Levin MJ.** Predictability of peak serum concentration with dosage based on body surfaced area. *J Pediatr* 1979; 94(1): 135-138.
- [149] **Granati B, Assael BM, Chung M et al.** Clinical pharmacology of netilmicin in preterm and term newborn infant. *J Pediatr* 1985; 106: 664-666.
- [150] **Kenyon CF, Knoppert DC, Lee SK et al.** Amikacin pharmacokinetics and suggested dosage modifications for the preterm infants. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34(2): 265-268.
- [151] **de Haag M, Shoemaker RC, Mouton JW et al.** Tobramycin pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62(4): 392-399.
- [152] **Kasik JW, Jenkins S, Lenshen MP et al.** Postconceptional age and gentamicin elimination half-life. *J Pediatr* 1985; 106: 502-505.
- [153] **Semchuck WN, Shevchuck YM, Sankaron K et al.** Prospective, randomized, controlled evaluation of a gentamicin loading dose in neonates. *Biol Neonate* 1995; 67: 13-20.

- [154] **Cordero L, Arwood L, De Cenzo J et al.** Serum netilmicin levels in premature AGA infants. *Am J Perinatol* 1984; 4(1): 36-40.
- [155] **Assael BM, Pari ni R, Rusconi F et al.** Influence of intrauterine maturation on the pharmacokinetics of amikacin in the neonatal period. *Pediatr Res* 1982; 16: 810-815.
- [156] **Padovani EM, Pistolesi C, Fanos V et al.** Pharmacokinetics of amikacin in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20: 167-173.
- [157] **Zadin Y, Koren G, Maresky D et al.** Possible indomethacin-aminoglycoside interactions in preterm infants. *J Pediatr* 1985; 106: 511-512.
- [158] **Bingen E, Lambert-Zekowsky N, Aujard Y.** Determination of aminoglycosides in the newborn infant. Significance and methods [in French]. *Pediatric* 1986; 41 (2): 135-145.
- [159] **de Hoog M, Mouton JW, Shoemaker RC, et al.** Extended interval dosing of tobramycin in neonates: implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 349-358.
- [160] **de Hog M, van Zanten BA, Hop WC, Overbosch E, Weisglas-Kuperus N, van den Anker JN.** Newborn hearing screening: tobramycin and vancomycin are not risk factors for hearing loss. *J Pediatr* 2003; 142: 41-46.
- [161] **Tom-Revzon C.** Strategic use of antibiotics in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Neonat Nurs* 2004; 18(3): 241-258.
- [162] **de Hoog M, Mouton JW, van den Anker JN.** The use of aminoglycosides in newborn infants. In: *Introduction to Paediatric and Perinatal Drug Therapy*. Choonara I, Nunn AJ, Kearns G (Eds.), Nottingham University Press, Nottingham, UK. 1993: 117-140.
- [163] **Murphy JE.** Prediction of gentamicin peak and trough concentrations from six extended-interval dosing protocols for neonates. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62: 823-827.
- [164] **Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JPA.** Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2004; 114: 11- 118.
- [165] **Fanos V, Cataldi L.** Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in the newborn. In: *Neonatal nephrology in progress*. Cataldi L, Fanos V, Simeoni U (Eds), Agorà, Lecce, Italy, 1996: 152-181 .
- [166] **Meyer C, Witte J, Hildmann A et al.** Neonatal screening for hearing disorders in infants at risk: incidence, risk factors, and follow-up. *Pediatrics* 1999; 104: 900-904.
- [167] **Guan MX, Fischel-Godsian N, Attardi G.** A biochemical basis for the inherited susceptibility to aminoglycoside ototoxicity. *Hum Mol Genet* 2000; 9 (12): 1787-1793.
- [168] **Best EJ, Palasanthiran P, Gazarian M.** Extended-interval aminoglycosides in children: more guidance is needed. *Pediatrics* 2005; 115 (3): 827-828.

- [169] **Bajai M, Palmer K.** Gentamicin usage in newborns: an audit. *Arch Dis Child* 2003; 88: 645.
- [170] **Mercado MC, Brodsky NL, McGuire MK, Hurt H.** Extended interval dosing of gentamicin in preterm infants. *Am J Perinatol* 2004; 21 (2):73-77.
- [171] **Kosalaraksa P, Janthep P, Jirapradittha J et al.** Once versus twice daily dose of gentamicin therapy in Thai neonates. *J Med Assoc Thai* 2004; 87(4): 372-376.
- [172] **Lanao JM, Calvo MV, Mesa JA, et al.** Pharmacokinetic basis for the use of extended interval dosage regimens of gentamicin in neonates. *J Antimicrob Chemother* 2003; 42(1): 193-198.
- [173] **Berger A, Kretzer V, Gludovatz P et al.** Evaluation of an amikacin loading dose for nosocomial infections in very low birthweight infants. *Acta Paediatrica* 2004; 93(3): 356-360.
- [174] **Rastogi A, Agarwal G, Pyati S, Pildes RS.** Comparison of two gentamicin schedules in very low birth weight infants. *Pediatr Inf Dis J* 2002; 21(3): 234-240.
- [175] **Hansen A, Forbes P, Arnold A, O'Rourke E.** Oncedaily gentamicin dosing for the preterm and term newborn: proposai for a simple regimen that achieves target levels. *J Perinatol* 2003; 23(8): 635-639.
- [176] **Knight JA, Davis EM, Manouilov K, Hoie EB.** The effect of postnatal age on gentamicin pharmacokinetics in neonates. *Pharmacotherapy* 2003; 23(8): 992-996.
- [177] **Bouzas L, Hermida J, Tutor JC.** Effect of analytical inaccuracy on dose adjustment for gentamicin using the Abbottbase Pharmacokinetics systems. *Clin Lab* 2004; 50 (3- 4): 187-191.
- [178] **Thureen PJ, Reiter P, Gresores A et al.** Once versus Twice-daily gentamicin dosing in neonates >34 weeks' gestation: cost-effectiveness analysis. *Pediatrics* 1999; 103 (3): 594-598.
- [179] **Miron D.** Once daily dosing of gentamicin in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1169-1173.
- [180] **Rodvold KA, Gentry CA, Plank GS et al.** Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations in neonates and infants. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 239-246.
- [181] **Nagl M, Neher C, Hager J, pfausler B, Schmutzhard E, Allerberger F.** Bactericidal activity of vancomycin in cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1932-1934.
- [182] **Klein JO, Michael Mercy S, Mercy M.** Bacterial sepsis and meningitis. In: *Infectious disease of the fetus and newborn infant*, 4<sup>th</sup> edn. Remington JS, Klein J, eds, Saunders WB4<sup>th</sup> edn, Philadelphia, USA. 1995: 835-878.

- [183] **Edwards MS, Baker CJ.** Sepsis in the newborn. In: Krugman's Infectious Diseases of Children. Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL ,eds. Mosby, 11<sup>th</sup> Philadelphia, USA. 2004: 545-563.
- [184] **Stoll BJ, Gordon T, Korones SB et al.** Late onset-sepsis in very low birth weight neonates: a report from The National Institute of Child Health and Human Development National Research Network. *J Pediatr* 1996;129: 63-71.
- [185] **de Hoog M, van den Anker JN, Mouton JW.** Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 417-440.
- [186] **Fanos V, Mussap M, Khoory BJ, et al.** Renal tolerability of teicoplanin in a case of neonatal overdose. *J Chemother* 1998; 10 (5): 381-384.
- [187] **Fanos V, Kacet N, Mosconi G.** A review of teicoplanin in the treatment of serious neonatal infections. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 423-427.
- [188] **Grimsley C, Thomson AH.** Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 81: F221-227.
- [189] **McDougal A, Ling EW, Levine M.** Vancomycin pharmacokinetics and dosing in premature neonates. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 319-326.
- [190] **Craft AP, Finer NN, Barrington KJ.** Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000.
- [191] **Gous AG, Dance MD, Lipman J, Luyt DK, Mathivha R, Scribante J.** Changes in vancomycin pharmacokinetics in critically ill infants. *Anaesth Intensive Care* 1995; 23: 678-682.
- [192] **Degraeuwe PL, Beuman GH, van Tiel FH, Maertzdorf WJ, Blanco CE.** Use of teicoplanin in preterm neonates with staphylococcal late-onset neonatal sepsis. *Biol Neonate* 1998; 73: 287-294.
- [193] **Reed MD, Yamashita TS, Myers CM, Blumer JL.** The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 789-796.
- [194] **Bailie GR, Neal D.** Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity: a review. *Med Toxicol* 1998, 3: 376-386.
- [195] **Shaad UB, Nelson JD, McCracken GH.** Pharmacology and efficacy of vancomycin for staphylococcal infections in children. *Rev Infect Dis* 1981; 3 Suppl: 282S-288S.
- [196] **Odio C, Mohs E, Sklar FH et al.** Adverse reactions to vancomycin used as prophylaxis for CSF shunt procedures. *Am J Dis Child* 1984;138(1): 17-19.
- [197] **Bayer Rs, Bocchini Jr JA, Brown Eg.** Selective use of vancomycin to prevent coagulase-negative staphylococcal nosocomial bacteriemia in high risk very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(3): 179-183.



- [198] **Nahata MC, Powell DA.** Comparative bioavailability and pharmacokinetics of chloramphenicol after intravenous chloramphenicol succinate in premature infants and older patients. *Dev Pharmacol Ther* 1983; 6 (5): 23-32.
- [199] **Rajchgot P, Prober C, Soldin S, et al.** Chloramphenicol pharmacokinetics in the newborn. *Dev Pharmacol Ther* 1983; 6 (5): 305-314.
- [200] **Mulhall A, de Louvois J, Hurley R.** The pharmacokinetics of chloramphenicol in the neonate and young infant. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 (6): 629-639.
- [201] **Ristuccia AM.** Chloramphenicol: clinical pharmacology in pediatrics. *Ther Drug Monit* 1985; 72 (2): 159-167.
- [202] **Shankaran S, Kauffman RE.** Use of chloramphenicol palmitate in neonates. *Pediatr* 1984; 105 (1): 113-116.
- [203] **Mulhall A, de Louvois J, Hurley R.** Chloramphenicol toxicity in neonates: its incidence and prevention. *Br Med J* 1983; 287 (6403): 1424-1427.
- [204] **Mulhail A, Berry DJ, de Louvois J.** Chloramphenicol in pediatrics: current prescribing practice and the need to monitor. *Eur J Pediatr* 1988; 147 (6): 574-578.
- [205] **Sabel KG, Brandberg A.** Treatment of meningitis and septicemia in infancy with a trimethoprim-sulfamethoxazole combination. *Acta Pediatr Scand* 1975; 54: 25.
- [206] **Ardati KO, Thirumoorthi MC, Dajani AS.** Intravenous trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of serious infections in children. *J Pediatr* 1979; 95 (5 Pt 1): 801-806.
- [207] **Janner D, Bork J, Baum M, et al.** Pneumocystis carinii pneumonia in infants after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15(8):758-763.
- [208] **Bang AT, Bang RA, Morankar VP, et al.** Pneumonia in neonates: can it be managed in the community? *Arch Dis Child* 1993; 68 (5 Spec No): 550-556.
- [209] **Butler DR, Kuhn RJ, Chandler MH.** Pharmacokinetics of anti-infective agents in pediatric patients. *Clin Pharmacokinet* 1993; 26 (5): 374-395.
- [210] **Springer C, Eyal F, Michel J.** Pharmacology of trimethoprim-sulfamethoxazole in newborn infants. *J Pediatr* 1982; 100 (4): 647-650.
- [211] **Joyce CS De Azevedo, Mcgavin M, Duncan C, et al.** Prevalence and mechanism of macrolide resistance in invasive and non invasive group Streptococcus isolates from Ontario, Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 12: 3504- 3508.
- [212] **Sarna SK, Soegel KH, Koch TR, et al.** Gastrointestinal motor effect of erythromycin in humans. *Gastroenterology* 1991; 100: 1488-1496.
- [213] **Eihnnawy AA, Sarks JW, Armentrout D, Huseby V, Berseth CL.** Erythromycin fails to improve feeding outcome in feeding-intolerant preterm infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37 (3): 281-286.

- [214] **Costalos C, Gounaris A, Varhalama E et al.** Erythromycin as a prokinetic agent in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 23-5.
- [215] **Ng PC, So K W, Fung K S C, et al.** Randomized control study of oral erythromycin for treatment of gastrointestinal dysmotility in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001; 84: 177-182.
- [216] **Stenson BJ, Middlemist L, Lyon A.** Influence of erythromycin on establishment of feeding in preterm infants: observations from randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1998; 79: 212-214 .
- [217] **Burns L, Hodgman J.** Studies of prematures given erythromycin estolate. *Am J Dis Child* 1963;106: 280-284.
- [218] **Patamasucon P, Kaojarern S, Kusmiesz H, et al.** Pharmacokinetics of erythromycin ethylsuccinate and estolate in infants under 4 months of age. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19: 736-740.
- [219] **Gouyon BJ, Benoit A, Betremieux P et al.** Cardiac toxicity associated with intravenous lactobionate in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 840-1.
- [220] **Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB.** Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as a risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr* 2001; 139 (3): 380-4.
- [221] **Krowchuk D, Seashore JH.** Complete biliary obstruction due to erythromycin estolate administration in an infant. *Pediatrics* 1979; 64 (6): 956-958.
- [222] **Sims PJ, Waites KB, Crouse DT.** Erythromycin lactobionate toxicity in preterm neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13 (2): 164-167.
- [223] **Ludden TM.** Pharmacokinetic interactions of the macrolide antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1985; (1): 63-79.
- [224] **Lejeune C, Jaby-Sergent MP, Floch-Tudal C.** Infections néonatales précoces graves à streptocoque du groupe B. Étude multicentrique rétrospective de l'incidence et des facteurs de risque. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995;24:644-50.
- [225] **Betriu C, Culebras E, Gomez M, et al.** Erythromycin and clindamycin resistance and telithromycin susceptibility in *Streptococcus agalatae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 1112-1114.
- [226] **Waites KB, Crouse DT, Cassell GH.** Antibiotic susceptibilities and therapeutic options for *Ureaplasma urealyticum* infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1992 ;(1) : 23-29.
- [227] **Koren G, Zarfin Y, Maresky D, et al.** Pharmacokinetics of intravenous clindamycin in newborn infants. *Pediatr Pharmacol* 1986; 5 (4): 287-292.
- [228] **Le Frock JL, Molavi A, Prince RA.** Clindamycin. *Med Clin North Am* 1982; 66 (1), 103-120.

- [229] **Tan TQ, Mason EO Jr, Ou CN, et al.** Use of intravenous rifampicin in neonates with persistent staphylococcal bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37 (11): 2401-2406.
- [230] **Zinner SH, Lagast H, Klastersky J.** Antistaphylococcal activity of rifampin with other antibiotics. *J Infect Dis* 1981; 144 (4): 365-371.
- [231] **Shama A, Patole SK, Whitehall JS.** Intravenous rifampicin in neonates with persistent staphylococcal bacteraemia. *Acta Paediatrica* 2002; 91 (6): 670-673.
- [232] **Martell M, de Ben S, Weinberger M.** Growth and development in preterm infants receiving fluoroquinolones. *J Perinat Med* 1996; 24 (3): 287-91.
- [233] **Lumbiganon P, Pengsaa K, Sookpranee T.** Ciprofloxacin in neonates and its possible adverse effect on the teeth. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10 (8): 619-620.
- [234] **Drossou-Agakidou V, Roilides E, PapakyriakidouKouliouska P, et al.** Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to 1 year. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(4): 346-349.
- [235] **Agnihotri N, Kaistha N, Gupta V.** Antimicrobial susceptibility from neonatal septicaemia. *J Infect Dis* 2004; 57(6): 273-275.
- [236] **Rosenblatt JE, Edson RS. Metronidazole.** *Mayo Clin Proc* 1987; 58 (3):154-157.
- [237] **Jager RE, Doyle PE, Baird LJ, et al.** Pharmacokinetics and tissue distribution of metronidazole in the newborn infant. *J Pediatr* 1982; 100 (4): 651-654.
- [238] **Upadhyaya P, Bhatnagar V, Basu N.** Pharmacokinetics of intravenous metronidazole in neonate. *J Pediatr Surg* 1988; 23 (3): 263-265.
- [239] **Behra-Miellet J, Calvet L, Dubreuil L.** Activity of linezolid against anaerobic bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 28-34.
- [240] **Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW.** Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 764-767.
- [241] **Sweeney MT, Zurenko GE.** In vitro activities of linezolid combined with other antimicrobial agents against staphylococci, enterococci, pneumo cocci and selected gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1902- 1906.
- [242] **Kaplan SL, DeVille JG, Yogev R et al.** Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 677-686.
- [243] **Rubinstein E, Isturiz R, Standford HC et al.** Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1824-1831.

- [244] **Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK.** Unezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S153-S157.
- [245] **DeVille JG, Adler S, Azimi PH et al.** Unezolid versus vancomycin in the treatment of known or suspected resistant gram-positive infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S158-S163.
- [246] **Zivox (linezolid)** [prescribing information]. Kalamazoo, MI: Pharmacia and Upjohn Company, 2002.
- [247] **Kuter DJ, Tillotson GS.** Hematologic effects of antimicrobials: focus on the oxazolidinone linezolid. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1010-1013.
- [248] **Orrick JJ, Johns T, Janelle J, Ramphall R.** Thrombocytopenia secondary to linezolid administration: what is the risk? *Clin Infect Dis* 2002; 35: 348-349.
- [249] **Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch W.** Bacterial sepsis and meningitis. In: *Avery diseases of the newborn*. 8<sup>th</sup> edition. Taeusch HW, Ballard RA, Gleason Ca (Eds.), Elsevier Saunders, Philadelphia USA (2005).
- [250] **Langhendries JP, Denoel A, Rousseaux D.** Antibiothérapie en maternité : importance d'une utilisation rationnelle. *Rev Med Liege* 2000; 55:775-81.
- [251] **Gould T, Roberts RJ.** Therapeutic problems arising from the use of the intravenous route for drug administration. *J Pediatr* 1979;95(3):465-71.
- [252] **Tréluyer JM, Merlé Y, Semlali A, Pons G.** Population pharmacokinetic analysis of netilmicin in neonates and infants with use of a nonparametric method. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:600-9.
- [253] **Walterspiel JN, Feldman S, Van R, Ravis WR.** Comparative inactivation of isepamicin, amikacin, and gentamicin by nine beta-lactams and two bétalactamase inhibitors, cilastatin and heparin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(9):1875-8.
- [254] **Boyer KM, Gotoff SP.** Alternative algorithms for prevention of perinatal group B streptococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:973-9.
- [255] **Autret E, Laugier J, Marimbu J, Vaillant MC, Furet Y, Breteau M.** Comparaison des concentrations plasmatiques d'amoxicilline par voie orale et intraveineuse dans les colonisations bactériennes néonatales. *Arch Fr Pediatr* 1988;45:679-82.
- [256] **Kalenić S, Francetić I, Polak J, Zele-Starčević L, Benčić Z.** Impact of ampicillin and cefuroxime on bacterial colonization and infection in patients on a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 1993;23 : 35-41.
- [257] **Langhendries JP, Kalenga M, Rousseaux D.** Du bon usage des antibiotiques en néonatalogie. In: *Les médicaments en réanimation néonatale*. Paris: Springer; 1999. p. 119-39.

- [258] **Aujard Y, Diakite B, Bedu A, Joffre O, Titti I, Mariani-Kurkdjian P et al.** Évolution des résistances bactériennes et traitement des infections maternofoetales. In: Les résistances bactériennes en pédiatrie. Paris: Flammarion médecine-sciences; 1997.
- [259] **Towers CV, Carr MH, Padilla G, Asrat T.** Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:879-83.
- [260] **Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB et al.** Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15-20.
- [261] **Paap CM, Bosso JA.** Treatment options for the pharmacological therapy of neonatal meningitis. *Drugs* 1992;43:700-12.
- [262] **de Man P, Verhoeven BAN, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN.** An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000;355(9208):973-8.
- [263] **Siegel JD, McCracken GH, Threlkeld N, DePasse BM, Rosenfeld CR.** Single-dose penicillin prophylaxis of neonatal group-B streptococcal disease. *Lancet* 1982;1:1426-30.
- [264] **Main EK, Slagle T.** Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in a private hospital setting: the superiority of culture-based protocols. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1344-54.
- [265] **Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM.** Intrapartum antibiotic prophylaxis increases the incidence of gram- negative neonatal sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:210-3.
- [266] **Chen KT, Tuomala RE, Cohen AP, Eichenwald EC, Lieberman E.** No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by non-group B streptococcus or ampicillin-resistant organisms. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:854-8.
- [267] **Squire EN, Reich HM, Merenstein GB, Favara BE, Todd JK.** Criteria for the discontinuation of antibiotic therapy during presumptive treatment of suspected neonatal infection. *Pediatr Infect Dis* 1982;1:85-90.
- [268] **Eschenbach DA.** Prevention of neonatal group B streptococcal infection [editorial]. *N Engl J Med* 2002;347:280-1.
- [269] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR* 1996;45:1-24.
- [270] **Allen SR.** Management of asymptomatic term neonates whose mothers received intrapartum antibiotics. Part 2. Diagnostic tests and management strategies. *Clin Pediatr* 1997;36:617-24.
- [271] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002;51:1-24.
- [272] College of Physicians and Surgeons of Manitoba. Group B Streptococcal infection in pregnancy. <http://www.umanitoba.ca/cgibin/colleges/cps/college.cgi/636.html>.

- [273] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised guidelines for prevention of earlyonset group B streptococcal (GBS) infection. *Pediatrics* 1997;99:489-96.
- [274] **Sarlangue J**. Infections bactériennes du nouveau-né. *Rev Prat* 2001;51:1361-8.
- [275] **Turow J, Spitzer AR**. Group B streptococcal infection early onset disease controversies in prevention guidelines, and management strategies for the neonate. *Clin Pediatr* 2000;39:317-26.
- [276] **Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE et al**. Neonatal sepsis workups in infants  $\geq$  2000 grams at birth: a population-based study. *Pediatrics* 2000;106:256-63.
- [277] **Aujard Y**. Infections néonatales (I). *Encycl Méd Chir* 2001;4-002-R-90.
- [278] Vial-Courmont M. Néonatalogie: infection bactérienne materno-foetale. <http://www.sfmp.net/publications/neonat/infectionbact.htm> .
- [279] **Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP**. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993;92:431-5.
- [280] **Wagle S, Graaug A, Kohan R, Evans SF**. Creactive protein as a diagnostic tool of sepsis in very immature babies. *J Paediatr Child Health* 1994; 30 : 40- 4.
- [281] **Kawamura M, Nishida H**. The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection. *Acta Paediatr* 1995;84:10-3.
- [282] **Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U**. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996;129:574-80.
- [283] **Kuhn P**. Diagnostic précoce de l'infection néonatale: apport du dosage sanguin de la procalcitonine et de l'interleukine 6 [thèse]. Strasbourg: Faculté de Médecine; 1997.
- [284] **Berner R, Niemeyer CM, Leititis JU, Funke A, Schwab C, Rau U et al**. Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1beta, IL- 6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis. *Pediatr Res* 1998;44:469-77.
- [285] **Lehrnbecher T, Schrod L, Rutsch P, Roos T, Martius J, von Stockhausen HB**. Immunologic parameters in cord blood indicating early-onset sepsis. *Biol Neonate* 1996;70:206-12.
- [286] **Dandonna P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M et al**. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.

- [287] **Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J et al.** Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996;128:570-3.
- [288] **Nimmerjahnand F, Ravetch JV,** “Fc $\gamma$  receptors: old friends and new family members,” *Immunity*, vol. 24, no. 1, pp. 19–28, 2006.
- [289] **van der Meer W, Pickkers Peter, Scott CS, van der Hoeven JG, et Gunnewiek JK.** “Hematological indices, inflammatory markers and neutrophil CD64 expression: comparative trends during experimental human endotoxemia,” *Journal of Endotoxin Research*, vol. 13, no. 2, pp. 94–100, 2007.
- [290] **Dilli D, Oguz SS, Dilmen U, K’oker MY, et KiZiLg’un M,** “Predictive values of neutrophil CD64 expression compared with interleukin-6 and C-reactive protein in early diagnosis of neonatal sepsis,” *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, vol. 24, no. 6, pp. 363–370, 2010.
- [291] **Choo YK, Cho HS, Seo IB, et Lee HS,** “Comparison of the accuracy of neutrophil CD64 and C-reactive protein as a single test for the early detection of neonatal sepsis,” *Korean Journal of Pediatrics*, vol. 55, no. 1, p. 11, 2012.
- [292] **P.C.Ng, K. Li,R.P.O.Wong, K.M. Chui,E.Wong, et T.F.Fok,** “Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants,” *Pediatric Research*, vol. 51, no. 3, pp. 296–303, 2002.
- [293] **S. Soni, N.Wadhwa, R. Kumar, M. M. Faridi et al.,** “Evaluation of CD64 expression on neutrophils as an early indicator of neonatal sepsis,” *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 32, no. 1, pp. e33–e37, 2012.
- [294] **J. J. M. L. Hoffmann,** “Neutrophil CD64: a diagnostic marker for infection and sepsis,” *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 47, no. 8, pp. 903–916, 2009.
- [295] **S. Gibot, M. C. Bene, R. Noel, F. Massin et al.,** “Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 186, no. 1, pp. 65–71, 2012.
- [296] **D.A. Solovjov, E. Pluskota, et E. F. Plow,** “Distinct roles for the  $\alpha$  and  $\beta$  subunits in the functions of integrin  $\alpha$ M $\beta$ 2,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 280, no. 2, pp. 1336–1345, 2005.
- [297] **F. Genel, F. Atlihan, N. Gulez et al.,** “Evaluation of adhesion molecules CD64, CD11b and CD62L in neutrophils and monocytes of peripheral blood for early diagnosis of neonatal infection,” *World Journal of Pediatrics*, vol. 8, no. 1, pp. 72–75, 2012.
- [298] **R. Turunen, O. Vaarala, I. Nupponen et al.,** “Activation of T cells in preterm infants with respiratory distress syndrome,” *Neonatology*, vol. 96, no. 4, pp. 248–258, 2009.
- [299] **P. C. Ng, G. Li, K. M. Chui et al.,** “Quantitative measurement of monocyte HLA-DR expression in the identification of earlyonset neonatal infection,” *Biology of the Neonate*, vol. 89, no. 2, pp. 75–81, 2006.

- [300] Genel F, Atlihan F, Ozsu E, etzbek E, “Monocyte HLADR expression as predictor of poor outcome in neonates with late onset neonatal sepsis,” *Journal of Infection*, vol. 60, no. 3, pp. 224–228, 2010.
- [301] D’ocke WD, Hoflich C, Davis KA et al., “Monitoring temporary immunodepression by flow cytometric measurement of monocytic HLA-DR expression: a multicenter standardized study,” *Clinical Chemistry*, vol. 51, no. 12, pp. 2341–2347, 2005.
- [302] Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né, pp. 117-120, 2002.
- [303] Aujard Y. Infections postnatales primitives. In: Aujard Y, Bingen E, Bourrillon A, Cohen R, Gaudelus J, Gendrel D, editors. *Maladies infectieuses de l'enfant. Diagnostic et traitement*. Paris: Pradel; 1998. p.452-8.
- [304] Aujard Y, Farnoux C. Infections néonatales. In: Gold F, Aujard Y, Dehan M, editors. *Soins intensifs et réanimation du nouveau-né*. Paris: Masson; 2006. p. 195-222.
- [305] Mariani-Kurdjian P, Nebbab H, Aujard Y. Surveillance des taux sériques de vancomycine dans le traitement des infections à staphylocoques en pédiatrie. *Arch Pediatr* 2008;15: 1625-9.
- [306] Halsey NA, Schuchat A, Oh W, Baker CJ. The 1997 AAP guidelines for prevention of early onset group B Streptococcal disease. *Pediatrics* 1997 ;100:383-4.
- [307] Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Guidelines for prevention of group B Streptococcal infections by chemoprophylaxis. *Pediatrics* 1992;90:775-8.
- [308] Malone D. Identification of a universal group B Streptococcus vaccine by multiple genome screen. *Science* 2005;309:148-50.
- [309] Aboussad A, Chafai S, Benomar S, Bennis M, Sqalli M, Belbachir M et al. L'infection néonatale au Maroc. Etude prospective h propos de 100 cas. *Med Mal Infect* 1996; 26: 322-6.
- [310] Cimiotti JP, Haas J, Saiman L, MD, MPH; Elaine L. Larson EL. Impact of Staffing on Bloodstream Infection in the Neonatal Intensive Care Unit. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160: 832-6.
- [311] CHABNI-SETTOUTI N. Surveillance du risque infectieux en unité de néonatalogie E.H.S mère - enfant de Tlemcen "2009 – 2010".2013.
- [312] Balaka B, Bonkougou B, Matey K, Napo-Bitankem S, Kessie K, Assimadi K. Septicémie neonatal: aspect bactériologique. *Bull.soc. Pathol. Exot.* 2004 ; 97 :97-99
- [313] DIALLO C.O. Intérêt de la « C- reactive protein » (CRP) dans le diagnostic des infections bactériennes néonatales au CHU-Gabriel Touré, 2010.



- [314] **Labenne M, MD, Michaut F, MD, B. Gouyon, MD, Ferdynus C, et Gouyon JB.** A Population-Based Observational Study of Restrictive Guidelines for Antibiotic Therapy in Early-Onset Neonatal Infections. *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 26, Number 7, July 2007.
- [315] **Aujard.Y.** Infections néonatales (I).
- [316] **THE WHO YOUNG INFANTS STUDY GROUP.** Clinical prediction of serious bacterial infections in young infants in developing countries: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: S23-31.
- [317] **Reese H. Clark, Barry T. Bloom, Alan R. Spitzer et Dale R. Gerstmann.** Empiric Use of Ampicillin and Cefotaxime, Compared With Ampicillin and Gentamicin, for Neonates at Risk for Sepsis Is Associated With an Increased Risk of Neonatal Death *Pediatrics* 2006;117;67-74 DOI: 10.1542/peds.2005-0179.
- [318] **Bouskraoui M.** Guide marocain des anti-infectieux en pédiatrie 2008.

# **ANNEXES**

## Annexe 1. Fiche d'enquête

N° Fiche : .....

### I- Identification du nouveau né(e) :

N° Dossier du malade : .....

Nom et prénom(s) : .....

Age gestationnel : .....

Date de naissance : .....

Date d'admission : .....

Âge à l'admission : .....

Sexe : .....(1 : Masculin 2 : Féminin)

Provenance : .....( 1: In born 2: out born)

### II- Antécédents familiaux:

A\ père:

Âge: .....

B\ mère :

Âge : .....

Notion de fièvre maternelle avant l'accouchement : ..... (1 : Oui 2 : non 3 : NP)

Infection génitale en fin de grossesse : ..... (1 : Oui 2 : non 3 : non précisé)

Infection urinaire en fin de grossesse : ..... (1 : Oui 2 : non 3 : NP)

Accouchement : ..... (1 : Césarienne 2 : voie basse 3 : NP)

### II Diagnostic :

Motif d'hospitalisation : .....

Date d'entrée : .....

Date de sortie : .....

Hypothèse diagnostic : .....

Diagnostic retenu : .....

Durée d'hospitalisation : .....

Intervention chirurgicale : ..... (1 : Oui 2 : non)

Si 1 : type : .....

### III- Examens cliniques :

Poids : .....

Température à l'admission : .....

Hypothermie : ..... (1 : Oui 2 : non)

Hyperthermie : ..... (1 : Oui 2 : non)

FC à l'admission : .....

Scléreme : ..... (1 : Oui 2 : non 3 : NP)

Choc septique : ..... (1 : Oui 2 : non 3 : NP)

Complication : ..... (1 : Oui 2 : non 3 : NP)

Si 1 : de quel type ? :

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**IV-Examens paraclinique :**

CRP : ..... (1-positive 2-négative 3-NP)  
Si 1 : valeur : .....  
NFS : ..... (1 : Faite 2 : non faite)  
Si 1 : a- taux de GB : .....  
b- hyperleucocytose : ..... (1 : Oui 2 : non)  
c- leucopénie : ..... (1-oui 2-non)  
d- taux de plaquettes : .....

**V-Antibiothérapie :**

Antibiotiques prescrits

N°	Désignation	Voie d'administration	Posologie	Intervalle	Durée du Traitement
1					
2					
3					

Changements de traitement

N°	Désignation	Voie d'administration	Posologie	Intervalle	Durée du Traitement
1					
2					
3					
4					
5					

**VI- Evolution :**

Les suites du traitement : ..... (1 : Favorable 2 : Décès 3 : guérison 4 : inconnue)

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

## **Annexe 2. Les fiches d'antibiotique**

### **1. Gentamycine**

**Age: 0 à 28 jours :**

**Dose unique: IM/IV**

Age gestationnel < 30 Semaines 2,5 mg/kg/ 24 H en une dose unique.

Age gestationnel 30 à 35 Semaines : 3,5 mg/kg/24 H en une dose unique.

Age gestationnel  $\geq$  à 36 semaines.

-Âge postnatal 0 à 7 jours : 5mg/kg /24 H en une dose unique.

-Age postnatal 8 jours à 28 jours : 7,5 mg/kg /24 H en une dose unique.

### **2. Céfotaxime**

Céphalosporines de 3ème génération à large spectre.

**Nouveau-né 0 à 28 jours :**

**Dose: IV, IM**

- 0 à 7 jours de vie: 100 mg/kg/jour en 2 injections.

- 8 à 28 jours de vie: 100 mg/kg/jour en 3 injections.

**RMQ:** L'injection en IV doit se faire à la concentration de 100mg/ml ou moins et injectée lentement en 3 mn ou en perfusion dans du SG ou SSI en 30 mn.

En IM la concentration de 300mg/ ml. Pas plus de 4g par site d'injection chez l'adulte.

### **3. Amoxicilline-Acide clavulanique**

Pénicilline à large spectre avec inhibiteur de  $\beta$ -lactamase

**Age: Nouveau-né, nourrisson et enfants :**

**Dose, orale :**

Si produit DUO : 25 à 50 mg/kg/jour en 2 prises.

Si produit non DUO: 22,5 mg à 45 mg/kg/jour en 3 prises.

En cas d'infection sévère (sinusite et otite) on peut augmenter jusqu'à 75 mg/kg/jour.

## **4. Amoxicilline**

**Nouveau-né (0 à 28 jours)**

**En IV:**

- 0 à 7 jours de vie: 50 à 100 mg/kg/jour en 2 injections.

- 8 à 28 jours de vie: 50 à 100 mg/kg/jour en 3 injections et si infection sévère en 4 injections.

**En orale:** 22,5 à 75 mg/kg/jour en 3 prises.

## **5. Pipéracilline-Tazobactam**

Pénicilline à large spectre avec inhibiteur de  $\beta$ -lactamase.

**Age: 0 à 6 mois**

**IV, IM :** 300 mg/kg/jour en 3 injections.

## **6. Métronidazole**

**Préparations**

Injection: 5 mg/ml, Cp 200 mg, 400 mg, solution buvable 40 mg/ml, Suppo 500 mg

Compatibilité : sérum glucosé et sérum salé.

**Dosage**

**Nouveau-né**

**IV:** dose de charge de 15 mg/kg, puis 7,5 mg/kg/dose toutes les 12 heures à commencer 12 h après la dose de charge.

**IV, Orale :** 7,5 mg/kg /dose toutes les 8 h.

## **7. Pipéracilline :**

**Préparation**

Injections 1 g, 2 g, 4 g

Mode d'administration en IV ou IM

**Iv :** Au moins 5 ml d'eau pour préparation injectable par g

**IM** 400 mg/ ml avec du sérum salé isotonique (SSI) ou lignocaïne 0,5 à 1%

Compatibilité : sérum glucosé, sérum salé.

**Iv:** 100 mg/ml à injecter en 3 mn ou en petite perfusion sur 30 mn.

**IM :** Dose maximale au site d'injection: enfant: 0,5 adulte 2 g.

## **Dosage**

### **Nouveau-né**

#### **IV:**

-0 à 7 jours de vie: 50 mg.kg/dose toutes les 8 heures.

-8 à 28 jours de vie : 50 à 75 mg/kg /dose toutes les 6 heures.

## **8. Rifampicine**

### **Préparations**

Injectable : 600mg.

Gélules 150,300mg.

Comprimés 150,300mg.

Solution buvable 20mg/ml.

### **Mode d'administration en IV**

Reconstitution: mélanger dans 10 ml du diluant qui est fourni avec, puis agiter pendant 30 secondes.

Compatibilité: sérum glucosé et sérum salé.

Administration: 6mg/ml ou plus faible en 30 à 60 minutes.

### **Dosage**

**Nouveau-né IV, Orale:** 10mg/kg une fois/jour.

## **9. Benzathine benzylpénicilline**

Pénicilline du groupe G à durée d'action longue.

### **Préparations**

Forme injectable

- 600 000 UI, poudre et solvant pour suspension injectable IM, 1 flacon de poudre + ampoule de solvant de 2 ml.

- 1200 000 UI, poudre et solvant pour suspension injectable IM, 1 flacon de poudre + ampoule de solvant de 4 ml.

- 2400 000 UI, poudre et solvant pour suspension injectable IM 1 flacon de poudre + ampoule de solvant de 8 ml.

### **Modalités de préparation pour IM**

Faire IM profonde jamais en IV ou sous cutanée.

À injecter de préférence dans 2 sites différents si l'âge est inf. à 2 ans.

### **Dosage**

**Nouveau-né** Syphilis congénitale **IM**: 37,5 mg/kg en 1 seule dose.

### **Notes**

Les infections sévères sont mieux traitées avec les pénicillines à durée d'action courtes.

## **10. Ampicilline**

Pénicilline à large spectre

### **Préparations**

Forme injectable 500 mg, 1g.

Cp 250,500 mg.

### **Modalité de préparation pour IV**

500mg dans 0,3mL 1g dans 0,7ml

Administration: 100mg/ml en 3 minutes, les fortes doses doivent être administrées en perfusion.

### **Dosage**

#### **Nouveau-né**

**IV**: 25-50mg/kg/dose en 2 injections si âge entre 0 et 7 jours et toutes les 6-8 heures si âge entre 8 et 28 jours.

## **11. Pénicilline G (Benzylpénicilline)**

### **Préparations**

Forme injectable 600, 1,2g, 3g.

### **Mode de préparation pour IV, IM**

Volume de la poudre: 0,4 ml pour 600mg.

Reconstitution : eau pour préparation injectable.

Administration en IV : lentement en 3 minutes, ne pas dépasser 300mg/mn. Les doses sup à 30mg/kg doivent être perfusées en 30 à 60 minutes pour éviter la toxicité cérébrale et les convulsions

Administration en IM: 300mg/ml.



## **Dosage**

### **Nouveau-né IV, IM**

Infection courante :

- 0 à 7 jours de vie: 30mg/kg/dose toutes les 12 heures.
- 8 à 28 jours de vie : 30mg/kg/dose toutes les 6 à 8 heures.

Infection sévère:

- 0 à 7 jours de vie: 60mg/kg/jour toutes les 12 heures.
- 8 à 28 jours de vie: 60mg/kg/dose toutes les 6 à 8 heures.

600mg de PénicG = 1000000 (1M Unités) Unités et contient 1,7 mmol de sodium. Peut avoir une toxicité cérébrale à très fortes doses.

## **12. Ceftazidime**

Céphalosporine 3<sup>o</sup> génération à large spectre à action anti *Pseudomonas aeruginosa*

### **Préparations**

Forme injectable 1 g, 2 g

### **Modalités de préparation pour IV, IM**

Volume de la poudre: 1 g = 1,1mL, 2 g = 1,8mL

Reconstitution pour **IV** : eau pour préparation injectable

Reconstitution pour **IM** : eau pour préparation injectable ou lignocaïne 0,5%.

Compatibilité: sérum glucosé ou sérum salé

Concentration pour administration en IV: 100mg/ml ou plus faible en 3 minutes ou perfusion en 30 minutes.

Concentration pour administration en IM: 1g/3ml (dose max à injecter en IM=1 g seulement).

## **Dosage**

### **Nouveau-né**

### **IV, IM**

- 0 à 7 jours de vie: 50 mg/kg/dose toutes les 12 heures.
- 7 à 28 jours de vie : 50 mg/kg : dose toutes les 8 heures.

### **13. Ceftriaxone**

Céphalosporine 3<sup>o</sup> génération à large spectre

#### **Préparations**

Forme injectable 250, 500, 1g, 2g.

Modalités de préparations pour injection IV, IM

Volume de la poudre : 0,1ml pour 250 mg

Reconstitution pour IV: Eau pour préparation injectable

Reconstitution pour IM : eau pour préparation injectable ou lignocaïne 1%

Compatibilité : sérum glucosé, sérum salé.

Concentration pour IV: 100 mg/ml ou plus faible à injecter en 3 minutes ou à perfuser en 30mn

Concentration pour IM : 250mg/ml, max 350mg/ml, s'il est reconstitué avec lignocaïne.

Pas plus de 1g par site d'injection.

#### **Dosage**

##### **Nourrisson à partir de 1 mois d'âge de vie et enfant IV, IM**

- Infection courante : 50 mg/kg /dose toutes les 24 heures
- Infections sévère (y compris méningite): 100 mg/kg/dose toutes les 24 heures ou 50 mg/kg/dose toutes les 12 heures

### **14. Ciprofloxacine**

Famille des quinolones

#### **Préparations**

Forme injectable 2 mg/ml [50 ml, 100 ml].

CP: 250mg, 500mg, 750mg.

Collyre 3mg/ml

##### **Modalité de préparation et d'administration en IV**

Compatibilité : sérum glucosé, sérum salé

Administration : 2 mg/ml ou plus faible en 60 minutes, de préférence à travers une grosse veine pour limiter une irritation

#### **Dosage**

##### **Nourrisson et enfant**

**IV, Orale:** 5-10 mg/kg/dose (max 750mg toutes les 12 heures)

## **15. Triméthoprime-sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)**

### **Préparations**

Injection 16 mg-80 mg/ml [5 ml].

CP 80 mg-400 mg, 160mg-800 mg.

Solution 8 mg-40 mg/ml.

### **Mode de préparation pour administration en IV**

En situation de non restriction hydrique: 1ml dans 10 ml à perfuser en 60 à 90 mn.

Stable pendant 24 heures avec du SG 5% ou du sérum salé isotonique.

En situation de restriction hydrique: 1 ml dans 10 ml de SG 5% seulement .

Ne pas perfuser si la solution devient trouble, opaque ou cristallisée.

### **Dosage**

Doivent être exprimées en triméthoprime.

### **Nourrisson et enfant**

**IV:** 2,5- 5mg/kg/dose toutes les 12 heures

**Orale:** 4 mg/kg/dose toutes les 12 heures

- Dose prophylactique: 2 mg/kg/dose en 1 seule prise/jour la nuit

## **16. Erythromycine**

### **Préparations**

Injections 50 mg/ml [2 ml] ,300mg, 1 g.

Gélules 125, 175,250 mg.

CP 250,400 mg.

Solution orale 40 mg/mL,50 mg/mL,80 mg/ml.

Gel 2 %.

### **Mode de préparation pour injection IV**

Volume pour de la poudre : négligeable.

Compatibilité : sérum glucosé ou salé.

Reconstitution: 50 mg/ml avec eau pour préparation injectable.

Administration: 1,5 mg/ml en 60-120 mn, une concentration plus faible perfusée sur une plus longue durée est moins douloureuse.

## **Dosage**

### **Nouveau-né**

**IV, Orale:** 0-7jours de vie: 10 mg/kg/dose toutes les 12 H, 7-28 jours de vie: 10mg/kg/dose toutes les 8 heures.

## **17. Imipénème-Cilastatine**

Injection: 250-250 mg, 500-500 mg.

### **Modalités de préparation et d'administration en IV**

Volume de la poudre: 0,4 ml/250 mg.

Reconstitution: 10 ml dans de l'eau pour préparation injectable pour former une suspension

Compatibilité: sérum glucosé ou sérum salé.

Administration: diluer jusqu' à 5 mg/ml pour obtenir une solution claire. Perfuser en 30 mn ou en 60 mn si de fortes doses sont prescrites.

## **Dosage**

Les doses sont exprimées en imipénème

### **Nouveau-né**

#### **IV:**

- 0 à 7 jours de vie: 25 mg/kg/dose toutes les 12 heures.

- 8 à 28 jours de vie: 25 mg/kg/dose toutes les 8 heures.

## **18. Vancomycine**

### **Préparations**

Injection 500 mg, 1 g.

CP 125,250 mg.

### **Modalités de préparation et d'administration en IV et Intrathécale(IT)**

Volume de la poudre: négligeable.

Reconstitution en IV: 10 ml d'eau pour préparation injectable pour 500 mg

Reconstitution pour IT: 10 ml Eau pour préparation injectable préservative pour 500mg

Compatibilité : sérum glucosé ou salé.

Administration IV: 5 mg/ml dans du SG 5% ou salé.

En cas de restriction hydrique : 10 mg/ml par voie centrale uniquement, à perfuser en 60 mn (max 10 mg/mn) ou plus lentement en 2 heures pour éviter le REDMAN syndrome  
Chez le nouveau-né : À perfuser en 2 heures chez le nouveau-né et diluer dans du sérum salé isotonique à la concentration de 2-5 mg/ml si on injecte en intrathécale.

### **Dosage**

#### **Nouveau-né**

**IV:** dose de charge de 15 mg/kg puis 10 mg/kg/dose toutes les 24 heures

#### **Nouveau-né à terme**

- 0 à 7 jours de vie: 10 mg/kg/dose toutes les 12 heures.
- 8 à 28 jours de vie: 10 mg/kg/dose toutes les 8 heures.
- Infection sévère: 15 mg/kg/dose.

**IT, intraventriculaire:** 5-10/dose une par jour.

## **19. Amikacine**

Aminoside, Injections 250 mg/ml [2 ml].

### **Modalités de préparation et d'administration en IV**

Compatibilité: Sérum glucosé ou salé.

Administration: En dose unique: perfuser en 20-30 mn.

Dose traditionnelle : injecter en 5 mn ou perfuser en 20 mn.

### **Dosage**

#### **Nouveau-né**

#### **Dose unique IV, IM:**

Age gestationnel inf. à 30 semaines : 7,5 mg/kg/dose une fois/jour.

Age gestationnel entre 30-35 semaines: 10 mg/kg/dose une fois/jour.

Nouveau-né à terme:

- 0 à 7 jours de vie: 15 mg/kg/dose une fois/jour.
- 8 à 28 jours de vie: 22,5 mg/kg/dose une fois/jour.

**Dose traditionnelle : IV, IM:** 7,5 mg/kg/dose.

Age gestationnel inf. à 30 semaines: une fois/jour.

## 20. Méropénème

De la famille des carbapénèmes, nom de spécialité : MEROPENEM PANPHARMA.

### Préparations

Injection mg, 1 g.

### Modalités de préparation et d'administration en IV

Volume de la poudre : 0,44 ml pour 500 mg.

Reconstitution: eau pour préparation injectable.

Compatibilité: Sérum glucosé, sérum salé.

Administration: 50 mg/ml à injecter en 5 mn ou perfuser en 30 mn.

### Dosage

#### Nouveau-né en nourrisson âgés jusqu'à l'âge de 3 mois

Peu d'informations valables mais les doses suivantes ont été utilisées

#### IV:

- 0 à 7 jours : 20-40 mg/kg/dose toutes les 12 heures.

- 7 à 28 jours : 20-40 mg/kg/dose toutes les 8 heures.

## 21. Ticarcilline-potassium clavulanate

C'est une carboxypénicilline associée à l'acide clavulanique qui est un inhibiteur des pénicillinases à une action anti *Pseudomonas aeruginosa* (pyocyanique) nom commerciale : CLAVENTIN.

### Préparations

Injection 3 g-100 mg

### Modalités de préparation et d'administration en IV

Volume de la poudre : 3 g-100 mg = 2 ml.

Compatibilité : Sérum glucosé, sérum salé.

Administration en IV: 100 mg de ticarcilline /ml. A perfuser en 30 mn.

### Dosage

Dose exprimée en ticarcilline :

#### Nouveau-né

#### IV:

-0 à 7 jours de vie : 50 mg /kg/dose toutes les 8 heures.

-7 à 28 jours de vie : 50 mg /kg/dose toutes les 6 heures.

**NB:** Ne doit pas être mélangé avec les aminosides. A injecter à distance des aminosides si ces derniers sont prescrits associés au clavantin .l'effet secondaire le plus commun est un gout métallique qui s'aggrave si le médicament est administré trop rapidement.

## **22. Chloramphénicol**

### **Préparations**

Injection 1 g, CP 250 mg, Collyre et gouttes auriculaires 0,5 %.

### **Modalités de préparation et d'administration en IV**

Volume de la poudre: 1 g = 1 ml.

Comptabilité: sérum glucosé et ou salé.

Administration: 100 mg / ml à injecter en 3 mn ou perfuser en 30 mn.

### **Dosage**

#### **Nouveau-né**

En cas d'infection sévère donner une dose de charge de 20 mg/kg IV puis 12 heures plus tard

**NB:** Un traitement au long cours et des traitements répétés doivent être évités vu le risque d'aplasie médullaire .Risque d'hémolyse à fortes doses en cas de déficit en G6PD.

## **23. Josamycine**

Antibiotique antibactérien de la famille des macrolides

### **Présentations :**

Orale 125 mg/5ml, 250 mg/ 5 ml, 500 mg/5 ml, CP pelliculé 500 mg.

### **Dosage :**

#### **Nourrisson :**

**Orale:** 30 mg/kg de poids et par jour, en deux prises par jour.

## Annexe 3

### Antibiotiques «temps» ou «concentration» dépendant

Concentration dépendant	Temps dépendant
$\beta$ lactamines sur les Gram + Quinolones sur BGN Péni A sur E. coli Imipénème sur quelques BGN Aminosides	Imipénème Aminosides Fluoroquinolones (sur bacille Gram négatif) Céphalosporines Tous les antibiotiques sur P. aeruginosa

### Antibiotiques bactéricides et bactériostatiques

Bactéricides	Bactériostatiques
$\beta$ lactamines Aminosides Fluoroquinolones Triméthoprim- sulfaméthoxazole Vancomycine	Chloramphénicol Macrolides Sulfamides



## Annexe 4

### Mode d'action des antibiotiques

Lieu d'action	Antibiotique	Cible	Action
<b>Paroi</b>	Synthèse du peptidoglycane		
	β lactamines Glycopeptides	PLP (3e étape) D-alanyl-D-alanine (2e étape)	Bactéricidie Bactéricidie
<b>Synthèse protéique</b>	Ribosome		
	Aminosides	30 S	Bactéricidie
	Chloramphénicol	50 S	Bactériostase
	Macrolides	50 S	Les deux
	Lincosamides	50 S	Bactériostase
	Acide fusidique	50 S	Bactéricidie
<b>ADN</b>	Quinolones	ADN gyrase	Bactéricidie
	Rifampicine	ADN polymérase	Bactéricidie
	Novobiocine	Les deux	Bactéricidie
	5-nitroimidazolés	ADN	Bactéricidie

## Annexe 5

### Mécanismes de résistance aux antibiotiques

Il y a 4 types de mécanismes de résistance de germes aux antibiotiques :

- Interférence avec les mécanismes du transport (impermeabilité, efflux).
- Inactivation enzymatique.
- Modification de cible.
- Autres mécanismes (substitution de la cible...)

Mécanismes de résistance	Exemples d'antibiotiques
Inactivation enzymatique de l'antibiotique	$\beta$ Lactamines, chloramphénicol, aminosides
Altération de la cible conférant l'insensibilité à la bactérie (avec conservation des fonctions physiologiques de la cible)	$\beta$ lactamines, aminosides, quinolones, rifampicine, glycopeptides, macrolides
Diminution de l'accumulation intracellulaire de l'antibiotique par : - impermeabilité (entrée), - efflux augmenté (sortie)	$\beta$ lactamines, aminosides, quinolones, macrolides
By-pass (déviation) de la cible de l'antibiotique par duplication de la cible, la seconde version étant résistante à l'action de l'antibiotique	Sulfamides, triméthoprime

## Annexe 6

### Analyse des échecs d'une antibiothérapie

Situations thérapeutiques	Causes d'échec primaire	Attitudes proposées
<b>Antibiothérapie initiale probabiliste</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergie à l'antibiotique</li> <li>• Maladie sous-jacente pyrogène</li> <li>• Voie d'administration</li> <li>• Maladie non infectieuse ou non bactérienne</li> <li>• Erreur sur le germe présumé</li> <li>• Erreur sur la sensibilité du germe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt de l'antibiotique</li> <li>• La fièvre n'est pas un critère de suivi de l'infection</li> <li>• Traitement spécifique</li> <li>• Diagnostic différentiel, examens complémentaires</li> <li>• Changement ou élargissement du spectre ou arrêt des antibiotiques et documentation bactérienne selon contexte clinique</li> </ul>
<b>Antibiothérapie initiale documentée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Documentation inadéquate*</li> <li>• Infection à fort inoculum ou foyer abcédé</li> <li>• Corps étranger</li> <li>• Posologie insuffisante</li> <li>• Emergence d'un mutant étranger résistant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procéder à une documentation adéquate (fenêtre thérapeutique**)</li> <li>• Discuter chirurgie ou radio interventionnelle</li> <li>• Discuter ablation corps étranger</li> <li>• Augmenter posologie sur certains terrains (brûlés, réa...), intérêt des dosages (sérum, LCR...)</li> <li>• Adaptation du traitement</li> </ul>

\* Mauvaise qualité du prélèvement : par exemple prélèvement de surface sur escarre, ou hémoculture unique positive à staphylocoque à coagulase négative.

\*\* En absence d'indication formelle à la poursuite de l'antibiothérapie

**Annexe 7. Doses définies journalières (DDJ) d'antibiotiques (valeurs OMS 2012 sauf <sup>b</sup>)**

Code ATC	Dénomination commune internationale	DDJ en grammes	Code ATC	Dénomination commune internationale	DDJ en grammes
J01CE01-08	Pénicilline G I (en MUI) <sup>a</sup>	6	J01EB02	Sulfaméthizole O	4
J01CE02	Pénicilline V O (en MUI) <sup>a</sup>	3,2	J01EB05	Sulfafurazole O	4
J01CF02	Pénicilline M (cloxacilline et oxacilline) O - I	2	J01FA01	Erythromycine O - I	1
J01CA04	Amoxicilline O - I	1	J01FA02	Spiramycine O – I <sup>a</sup> (en MUI)	9,6
J01CA01	Ampicilline O - I	2	J01FA03	Midécamycine O	1
J01CA08	Pivmécillinam O	0,6	J01FA06	Roxithromycine O	0,3
J01CA12	Pipéracilline I	14	J01FA07	Josamycine O	2
J01CA13	Ticarilline I	15	J01FA09	Clarithromycine O	0,5
J01CA17	Témocilline I	2	J01FA09	Clarithromycine I	1
J01CR02	Amoxicilline + ac. clavulanique O	1	J01FA10	Azithromycine O	0,3
J01CR02	Amoxicilline + Acide clavulanique I	3	J01FA15	Télithromycine O	0,8
J01CR01	Ampicilline +Sulbactam I	2	J01FF01	Clindamycine O	1,2
J01CR03	Ticarcilline+ Ac. clavulanique I	15	J01FF01	Clindamycine I	1,8
J01CR05	Pipéracilline+Tazobactam I	14	J01FF02	Lincomycine O – I	1,8
J01DB01	Céfalexine O	2	J01FG01	Pristinamycine O	2
J01DB04	Céfazoline I	3	J01GA01	Streptomycine I	1
J01DB05	Céfadroxil O	2	J01GB01	Tobramycine I	0,24
J01DB07	Céfatrizine O	1	J01GB01	Tobramycine (inhalation)	0,3
J01DB09	Céfradine O	2	J01GB03	Gentamicine I	0,24
J01DC04	Céfaclor O	1	J01GB06	Amikacine I	1
J01DC01	Céfoxitine I	6	J01GB07	Nétilmicine I	0,35
J01DC02	Cefuroxime O	0,5	J01MB04	Acide pipémidique O	0,8
J01DC02	Cefuroxime I	3	J01MB07	Flumequine O	1,2
J01DC03	Cefamandole I	6	J01MA01	Ofloxacine O – I	0,4
J01DD01	Céfotaxime I	4	J01MA02	Ciprofloxacine O	1
J01DD02	Ceftazidime I	4	J01MA02	Ciprofloxacine I	0,5
J01DD04	Ceftriaxone I	2	J01MA03	Péfloxacine O – I	0,8
J01DD08	Céfixime O	0,4	J01MA04	Enoxacine O	0,8
J01DD13	Cefpodoxime O	0,4	J01MA06	Norfloxacine O	0,8
J01DC07	Cefotiam O	1,2	J01MA07	Loméfloxacine O <sup>b</sup>	0,4 <sup>b</sup>
J01DE01	Céfépime I	2	J01MA12	Lévofloxacine O - I	0,5
J01DE02	Cefpirome I	4	J01MA14	Moxifloxacine O – I	0,4
J01DF01	Aztréonam I	4	J01XA01	Vancomycine I	2
J01DF01	Aztréonam (inhalation) <sup>b</sup>	0,225 <sup>b</sup>	J01XA02	Teicoplanine I	0,4
J01DH51	Imipénème (+ cilastine) I	2	P01AB01	Métronidazole O	2
J01DH02	Méropénème I	2	J01XD01	Métronidazole I	1,5
J01DH03	Ertapénème I	1	P01AB03	Ornidazole O	1,5
J01DH04	Doripénème I	1,5	J01XD03	Ornidazole I	1
J01DI01	Ceftobiprole <sup>c</sup>	1,5	P01AB02	Tinidazole O	2
J01AA01	Déméclocycline O	0,6	J01BA02	Thiamphénicol O – I	1,5
J01AA02	Doxycycline O – I	0,1	J01XC01	Acide fusidique O – I	1,5
J01AA04	Lymécycline O	0,6	J01XX01	Fosfomycine O	3
J01AA05	Métacycline O	0,6	J01XX01	Fosfomycine I	8
J01AA08	Minocycline O	0,2	J01XX04	Spectinomycine I	3
J01AA12	Tigecycline I	0,1	J01XX08	Linézolide O – I	1,2
J01EE01	Sulfamétoxazole (+/- TMP) O	1,6	J01XX09	Daptomycine I	0,28
J01EC02	Sulfadiazine O	0,6	J01XB01	Colistine (en MUI) I – inhal	3
			J01XE01	Nitrofurantoïne O	0,2
			J04AB02	Rifampicine O – I	0,6

<sup>a</sup> Correspondance MU - gramme pour les médicaments dont le dosage est exprimé en MU en France et la DDJ en grammes :

Pénicilline G et V : 1 MUI→0,6 g ; Spiramycine : 1 g→3,2 MUI

<sup>b</sup> Posologie moyenne selon le résumé des caractéristiques du produit, en l'absence de DDJ OMS

<sup>c</sup> Nouveauté 2013

## Résumé

L'objectif de cette étude était d'analyser la prescription des antibiotiques dans le service de néonatalogie de l'EHS Mère et Enfant de Tlemcen en identifiant les spécificités de la population néonatale. Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS 17 entre 1 Novembre 2013 et 30 Avril 2014. La taille de l'échantillon était de 238 nouveau-nés. Le nombre des prescriptions antibiotiques était de 636. Les données ont été collectées à l'aide d'un questionnaire approprié.

Cette étude nous révèle la forte prescription des antibiotiques chez les nouveau-nés de moins de 7 jours (76,05% des cas). Les infections d'origine materno-fœtale étaient les plus fréquentes (66,8 %), notamment les septicémies (44,5 %). La gentamycine avec 34,6 % était l'antibiotique le plus prescrit. La durée d'hospitalisation était en moyenne de 11,47 jours. Les doses et les durées d'antibiothérapies étaient plus ou moins en harmonie avec la littérature. Chaque prescription des antibiotiques a été étudiée à part pour mieux apprécier l'adéquation des posologies avec les règles de prescription des antibiotiques en période néonatale. Le coût direct total des antibiotiques utilisés pendant cette étude était 85 058,93 dinars.

La rédaction des protocoles thérapeutiques et d'arbres décisionnels ainsi que la création d'un comité pour l'antibiothérapie à usage hospitalier devraient permettre de mieux rationaliser les prescriptions des antibiotiques.

**Les mots clés:** antibiotique, infection, néonatalogie.

## ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تحليل الوصفات الطبية الخاصة بالمضادات الحيوية في المؤسسة الإستشفائية التخصصية الأم والطفل بتلمسان مع أخذ بعين الإعتبار الحساسية المعتبرة لدى فئة حديثي الولادة.

تم إدخال البيانات وتحليلها باستخدام برنامج SPSS 17 خلال الفترة ما بين 1 نوفمبر 2013 و 30 أبريل 2014، كان حجم العينة 238 طفل حديث الولادة وكان عدد الوصفات الطبية الخاصة بالمضادات الحيوية 636. تم جمع البيانات باستخدام استبيان مناسب.

هذه الدراسة تكشف عن كثرة وصف المضادات الحيوية لدى حديثي الولادة الأقل من 7 أيام (76.05% من الحالات)، وكانت العدوى ذات البداية المبكرة الأكثر شيوعاً (66.8%) بما في ذلك الإنتان (44.5%). الجنتاميسين مع نسبة 34.6% كان المضاد الحيوي الأكثر وصفاً. وكان متوسط البقاء في المستشفى 11.47 يوماً. كانت جرعات ومدة المضادات الحيوية على اتفاق متوسط مع ما ذكر في المراجع. وقد درست كل وصفة من المضادات الحيوية بشكل منفصل من أجل تقييم أفضل لاحتزام الجرعة مع قواعد وصف المضادات الحيوية في الفترات الأولى لحديثي الولادة وقد قُدر ثمن العلاج بالمضادات الحيوية طول فترة هذه الدراسة بـ: 85 058. 93 دينار. كتابة بروتوكولات العلاج و القرارات وتشكيل لجنة لتقييم وصف المضادات الحيوية المستخدمة في المستشفيات ينتج عنها ترشيد أفضل لاستعمال أفضل للمضادات الحيوية.

**كلمات البحث:** المضادات الحيوية، العدوى، الأطفال حديثي الولادة.

## Abstract

The aim of this study was to analyze the prescription of antibiotics in the department of neonatology at the Mother and Child hospital of Tlemcen, focusing on the specificities of the neonatal population.

Data were entered and analyzed using SPSS 17 software between 1 November 2013 and 30 April 2014. The sample size was 238 newborns. The number of antibiotic prescriptions was 636. Data were collected using an appropriate questionnaire.

This study reveals the strong prescription of antibiotics in infants less than 7 days (76,05 % of cases). Early onset infection was the most frequent (66,8%) including sepsis (44.5 %). Gentamicin with 34,6% was the most prescribed antibiotic. The average hospital stay was 11,47 days. Doses and durations of antibiotics were almost consistent with the references. Each prescription of antibiotics has been studied separately in order to better assess the adequacy of dosage with the rules of antibiotics prescription in the neonatal period. During this period, the cost of antibiotic treatment was 85 058, 93 dinars.

Establishing protocols and decision trees and creation of a Committee for hospital used antibiotics should provide a better rational antibiotics prescribing.

**Keywords:** antibiotic, infection, neonatology.