



**HAL**  
open science

# Infections néonatales bactériennes et conseils à l'officine

Marie Leperchois-Loritte

► **To cite this version:**

Marie Leperchois-Loritte. Infections néonatales bactériennes et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02458187

**HAL Id: dumas-02458187**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02458187>**

Submitted on 28 Jan 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



# THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Infections néonatales bactériennes et conseils à l'officine.**

Présentée par  
**Marie Leperchois-Loritte**

**Soutenue publiquement le 26 Novembre 2019  
devant le jury composé de**

Mr Jean-Christophe GIARD	Professeur des Universités à Caen	Président du jury
Mme Anne DHALLUIN	Maitre de conférences des universités à Caen	Examineur
Mme Caroline MACE	Pharmacienne titulaire à Bénouville	Examineur

**Thèse dirigée par Anne Dhalluin**



LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

**Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

Professeur Michel BOULOUARD

**Assesseurs**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

<b>BOULOUARD Michel</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b>	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b>	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b>	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b>	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b>	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b>	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GAUDUCHON Pascal</b> Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
<b>GIARD Jean-Christophe</b>	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b>	Pharmacie galénique
<b>RAULT Sylvain</b> Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
<b>ROCHAIS Christophe</b>	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b>	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b>	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b>	Chimie médicinale



MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

**ANDRE Véronique - HDR**

Biochimie, Toxicologie

**BOUET Valentine - HDR**

Physiologie, Pharmacologie

**CAILLY Thomas - HDR**

Chimie bio-inorganique, Chimie organique

**DENOYELLE Christophe - HDR**

Biologie cellulaire et moléculaire,

Biochimie, Cancérologie

**DHALLUIN Anne**

Bactériologie, Virologie, Immunologie

**ELDIN de PECOULAS Philippe - HDR**

Parasitologie, Mycologie médicale

**GROO Anne-Claire**

Pharmacie galénique

**KIEFFER Charline**

Chimie médicinale

**KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) - HDR**

Biologie clinique

**LAPORTE-WOJCIK Catherine**

Chimie bio-inorganique

**LEBAILLY Pierre - HDR**

Santé publique

**LECHEVREL Mathilde - HDR**

Toxicologie

**LEGER Marianne**

Physiologie, Pharmacologie

**LEPAILLEUR Alban - HDR**

Modélisation moléculaire

**N'DIAYE Monique**

Parasitologie, Mycologie médicale,

Biochimie clinique

**PAIZANIS Eleni**

Physiologie, Pharmacologie

**PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima**

Chimie organique et thérapeutique

**POTTIER Ivannah**

Chimie et toxicologie analytiques

**PREVOST Virginie - HDR**

Chimie analytique, Nutrition, Education

thérapeutique du patient

**QUINTIN Jérôme**

Pharmacognosie

**RIOULT Jean-Philippe**

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

**SINCE Marc**

Chimie analytique

**VILLEDIEU Marie - HDR**

Biologie et thérapies innovantes des

cancers



**PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)**

**PRICOT Sophie**

Anglais

**PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)**

**SAINT-LORANT Guillaume**

Pharmacie clinique

**SEDILLO Patrick**

Pharmacie officinale

**RICHARD Estelle**

Pharmacie officinale

**Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

## Remerciements

Je tiens à remercier Mme Anne Dhalluin, maître de conférences à l'université de Caen, pour avoir accepté d'être directrice de ma thèse. Merci de m'avoir encadrée et conseillée au cours de la rédaction de cette thèse.

Je remercie également Mr Jean-Christophe Giard, professeur des universités à Caen, pour avoir accepté d'être président de mon jury.

Je remercie Mme Caroline Mace, pharmacienne titulaire à Bénouville, d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury et d'avoir relu ma thèse.

Je remercie Mme Saulière, sage-femme à Bénouville, pour m'avoir aidé dans la rédaction du fascicule à destination des femmes enceintes.

Merci à mon oncle, Philippe de m'avoir aidée dans la rédaction du résumé de cette thèse et surtout dans sa traduction en anglais.

Je tiens aussi à remercier mes copines de facultés et ma meilleure amie, Mathilde pour avoir été présentes au cours de ces années d'études.

Pour finir, je remercie tout particulièrement mes parents, Muriel et Dominique, mon frère, Jim, et mon mari, Yann, pour leurs soutiens et leurs encouragements tout au long de mes études.

Un grand merci à toute les personnes citées ci-dessus et toutes celles que je n'ai pas pu citer.

# Sommaire

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>1</b>
<b>GLOSSAIRE .....</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>5</b>
<b>LISTES DES TABLEAUX.....</b>	<b>6</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
<b>II. GENERALITES SUR LES INFECTIONS NEONATALES .....</b>	<b>8</b>
A. DEFINITION.....	8
B. EPIDEMIOLOGIE.....	9
C. TRANSMISSION DES INFECTIONS NEONATALES .....	10
1. <i>La voie systémique ou hématogène transplacentaire.....</i>	<i>11</i>
2. <i>La voie ascendante.....</i>	<i>12</i>
3. <i>Contamination lors de l'accouchement.....</i>	<i>13</i>
4. <i>Contamination post-natale .....</i>	<i>13</i>
D. DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC DES INFECTIONS BACTERIENNES AU COURS DE LA GROSSESSE ET CHEZ LE NOUVEAU-NE. 13	
1. <i>Chez la femme enceinte .....</i>	<i>13</i>
2. <i>Chez le nouveau-né .....</i>	<i>15</i>
E. CONSEQUENCES DES INFECTIONS NEONATALES.....	16
<b>III. LES INFECTIONS NEONATALES BACTERIENNES.....</b>	<b>17</b>
A. SEPSIS NEONATAL .....	17
1. <i>Épidémiologie et physiopathologie .....</i>	<i>17</i>
2. <i>Symptomatologie.....</i>	<i>17</i>
3. <i>Diagnostic .....</i>	<i>18</i>
B. PNEUMONIE NEONATALE .....	18
1. <i>Épidémiologie et physiopathologie.....</i>	<i>18</i>
2. <i>Symptomatologie.....</i>	<i>18</i>
3. <i>Diagnostic .....</i>	<i>19</i>
C. LISTERIOSE NEONATALE.....	19
D. INFECTION URINAIRE NEONATALE.....	19
1. <i>Épidémiologie.....</i>	<i>19</i>
2. <i>Symptomatologie.....</i>	<i>19</i>

3.	<i>Diagnostic</i> .....	20
E.	MENINGITE NEONATALE.....	20
1.	<i>Épidémiologie</i> .....	20
2.	<i>Physiopathologie</i> .....	20
3.	<i>Symptomatologie</i> .....	21
4.	<i>Diagnostic</i> .....	22
F.	COQUELUCHE.....	22
<b>IV.</b>	<b>DESCRIPTION DES PRINCIPALES BACTERIES RESPONSABLES D'INFECTIONS NEONATALES..</b>	<b>24</b>
A.	<i>STREPTOCOCCUS AGALACTIAE</i> .....	24
1.	<i>Agent causal</i> .....	24
2.	<i>Physiopathologie</i> .....	25
3.	<i>Epidémiologie</i> .....	26
4.	<i>Signes cliniques</i> .....	27
5.	<i>Diagnostics</i> .....	28
6.	<i>Traitements</i> .....	29
B.	<i>ESCHERICHIA COLI</i> .....	30
1.	<i>Agent causal</i> .....	30
2.	<i>Mode de contamination et physiopathologie</i> .....	31
3.	<i>Epidémiologie</i> .....	32
4.	<i>Symptomatologie</i> .....	34
a)	Colonisation urinaire gravidique.....	34
b)	Cystite aiguë gravidique.....	34
c)	Pyélonéphrite aiguë gravidique .....	35
5.	<i>Diagnostic</i> .....	35
a)	Bandelette urinaire .....	35
b)	Examen cytbactériologique des urines .....	36
6.	<i>Traitements</i> .....	37
a)	Femmes enceintes .....	37
b)	Nouveau-nés .....	39
C.	<i>LISTERIA MONOCYTOGENES</i> .....	40
1.	<i>Agent causal</i> .....	40
2.	<i>Mode de contamination</i> .....	41
3.	<i>Epidémiologie</i> .....	43
4.	<i>Signes cliniques</i> .....	45
5.	<i>Diagnostic</i> .....	46
6.	<i>Traitements</i> .....	47



D.	<i>BORDETELLA PERTUSSIS</i> .....	48
1.	<i>Agent causal</i> .....	48
2.	<i>Mode de contamination et physiopathologie</i> .....	48
3.	<i>Epidémiologie</i> .....	49
4.	<i>Diagnostic</i> .....	51
5.	<i>Traitements</i> .....	51
<b>V.</b>	<b>CONSEILS A LA FEMME ENCEINTE PAR LE PHARMACIEN</b> .....	<b>52</b>
A.	PREVENTION .....	52
1.	<i>Prévention primaire</i> .....	53
a)	La vaccination .....	53
b)	L'hygiène alimentaire .....	56
c)	L'hygiène corporelle .....	58
2.	<i>Prévention secondaire par antibioprophylaxie</i> .....	59
B.	FICHES RECAPITULATIVES POUR LES PHARMACIENS.....	60
C.	DOCUMENTS CONSEILS POUR LA FEMME ENCEINTE .....	65
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>70</b>
<b>VII.</b>	<b>ANNEXES</b> .....	<b>72</b>
<b>VIII.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>76</b>

# Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

ARS : Agence Régionale de Santé

BCP : Pourpre de Bromocrésol

BU : Bandelette Urinaire

CC : Complexe Clonal

CLED : Cystine Lactose Electrolyte Deficient

CMV : Cytomegalovirus

CNRL : Centre National de Référence des *Listeria*

CNR-Strep : Centre National de Référence des Streptocoques

CRP : Protéine C-réactive

DGAL : Direction Générale de l'Alimentation

DGCCRF : Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes

DGS : Direction Générale de la Santé

ECBU : Examen Cytobactériologique Urinaire

EMA : European Medecine Agency

g : Gramme

HAS : Haute Autorité de Santé

IgG : Immunoglobuline G

IL-6 : Interleukine 6

IMF : Infection Materno-Fœtale

INP : Infection Néonatale Précoce

INT : Infection Néonatale Tardive

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IST : Infection Sexuellement Transmissible

IV : Intraveineux

IVL : Intraveineuse lente

kg : Kilogramme

LA : Liquide Amniotique

LCS : Liquide Cérébrospinal

LNRI : Laboratoire National de Référence de *Listeria monocytogenes*

LPS : Lipopolysaccharide

MB : Méningite Bactérienne

MDO : Maladie à Déclaration Obligatoire

mg : Milligramme

mL : Millilitre

OMS : Organisation Mondial de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PNA : Pyélonéphrite Aiguë Gravidaïque

qPCR : Polymerase Chain Reaction en temps réel

RENACOQ : REseau NAational de la COQueluche

ROR : Rougeole, Oreillon, Rubéole

RPDE : Rupture de la Poche Des Eaux

RPM : Rupture prématurée des membranes

SFN : Société Française de Néonatalogie

SFP : Société Française de Pédiatrie

SGB : Streptocoque de groupe B

TDR : Test de Diagnostic Rapide

µm : Micromètre

UFC : Unité Formant Colonie

UI : Unité Internationale

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

# Glossaire\*

**Bactériémie** : Présence de bactérie dans le sang

**Endogène** : Qualifie tout ce qui émane de l'organisme.

**Endométrite** : Inflammation de l'endomètre (muqueuse utérine) provoquée par une infection.

**Exogène** : Qualifie ce qui provient de l'extérieur de l'organisme.

**Fréquence relative** : rapport de l'effectif d'une classe, ou de la valeur d'un caractère quantitatif discret, à la taille de l'échantillon.

**Morbidité** : Nombre d'individus atteints par une maladie dans une population donnée et pendant une période déterminée.

**Mortalité** : Rapport entre le nombre de décès et l'effectif moyen de la population dans un lieu donné et pendant une période déterminée.

**Nosocomial** : Se dit d'une infection contractée à l'hôpital et non directement liée à l'infection pour laquelle le malade est hospitalisé.

**Prévention** : Ensemble de moyens médicaux et médico-sociaux mis en œuvre pour empêcher l'apparition, l'aggravation ou l'extension des maladies, ou leurs conséquences à long terme.

**Pyogène** : Qualifie un micro-organisme capable de provoquer une accumulation locale de polynucléaires neutrophiles altérés se traduisant par la formation de pus.

**Semaine d'aménorrhée** : Nombre de semaines depuis le premier jour d'absence d'écoulement menstruel.

**Septicémie** : État infectieux généralisé, dû à la dissémination d'un germe pathogène dans tout l'organisme, par l'intermédiaire du sang.

---

\* Définition d'après le dictionnaire français Larousse en ligne.

# Liste des figures

FIGURE 1 : LOCALISATION ET VUE DETAILLEE DU PLACENTA (8). .....	11
FIGURE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MENINGITE .....	21
FIGURE 3 : ÉVOLUTION DES SIGNES CLINIQUES DE LA COQUELUCHE .....	22
FIGURE 4 : PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS NEONATALES BACTERIENNES DUES A STREPTOCOCCUS AGALACTIAE, LES PRINCIPALES VOIES DE TRANSMISSION.....	25
FIGURE 5 : REPARTITION DES INFECTIONS NEONATALES DUES A <i>STREPTOCOCCUS</i> <i>AGALACTIAE</i> EN FRANCE ENTRE 2007 ET 2017, (CNR-STREP). .....	26
FIGURE 6 : REPARTITION, EN 2016 ET 2017, EN POURCENTAGE DES DIFFERENTS SEROTYPES DES SOUCHES DE SGB RESPONSABLES D'INP EN FONCTION DE LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE, D'APRES LES DONNEES DU CNR-STREP. ....	27
FIGURE 7 : PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS DUES A <i>ESCHERICHIA COLI</i> CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET LE NOUVEAU-NE. ....	32
FIGURE 8 : REPARTITION DES AGENTS MICROBIENS RESPONSABLES DE MENINGITES BACTERIENNES ENTRE 2001 ET 2007 EN FRANCE, EN FONCTION DE L'AGE (31). .....	33
FIGURE 9 : PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS DUES A <i>L. MONOCYTOGENES</i> . ....	43
FIGURE 10 : RECOMMANDATIONS MEDICAMENTEUSES POUR LA PRISE EN CHARGE DES LISERIOSES MATERNO-FŒTALES.....	47
FIGURE 11 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA COQUELUCHE. ....	49
FIGURE 12 : REPARTITION DES CAS DE COQUELUCHE DIAGNOSTIQUES ENTRE 1996 ET 2016 EN FONCTION DE L'AGE DE L'ENFANT, D'APRES LES DONNEES DE RENACOQ. ....	50
FIGURE 13 : FICHE RECAPITULATIVE SUR <i>STREPTOCOCCUS AGALACTIAE</i> , A DESTINATION DU PHARMACIEN. ....	61
FIGURE 14 : FICHE RECAPITULATIVE SUR <i>ESCHERICHIA COLI</i> , A DESTINATION DU PHARMACIEN. ....	62
FIGURE 15 : FICHE RECAPITULATIVE SUR <i>LISTERIA MONOCYTOGENES</i> , A DESTINATION DU PHARMACIEN. ....	63
FIGURE 16 : FICHE RECAPITULATIVE SUR <i>BORDETELLA PERTUSSIS</i> , A DESTINATION DU PHARMACIEN. ....	64
FIGURE 17 : INTERIEUR DU FASCICULE SUR LA PREVENTION DES INFECTIONS NEONATALES.	67
FIGURE 18 : EXTERIEUR DU FASCICULE SUR LA PREVENTION DES INFECTIONS NEONATALES. .....	68
FIGURE 19 : CONSEILS ALIMENTAIRES POUR LA FEMME ENCEINTE.....	69

# Listes des tableaux

TABLEAU 1 : PRINCIPAUX AGENTS INFECTIEUX RESPONSABLES D'INFECTIONS NEONATALES.	9
TABLEAU 2 : NOMBRE DE CAS D'INFECTIONS INVASIVES, EN FRANCE EN 2017, D'APRES LES DONNEES DU RESEAUX EPIBAC. ....	10
TABLEAU 3 : INDICATION DES PRELEVEMENTS DU LIQUIDE GASTRIQUE, DU PLACENTA ET DES PRELEVEMENTS SUPERFICIELS A LA NAISSANCE POUR LES INFECTIONS DUES A <i>STREPTOCOCCUS AGALACTIAE</i> , D'APRES DENIS F. (33).....	29
TABLEAU 4 : CARACTERISTIQUES DES MENINGITES NEONATALES CONFIRMES DUES A <i>E. COLI</i> , D'APRES UNE ETUDE DE GASCHIGNARD <i>ET AL.</i> ENTRE 2001 ET 2010 (22).....	34
TABLEAU 5 : RECOMMANDATIONS DES TRAITEMENTS LORS D'UNE COLONISATION URINAIRE CHEZ LA FEMME ENCEINTE, EN 2016 PAR L'HAS. ....	38
TABLEAU 6 : TRAITEMENT PROBABILISTE POUR UNE CYSTITITE AIGUË CHEZ LA FEMME ENCEINTE D'APRES LES RECOMMANDATIONS DE L'HAS EN 2016. ....	38
TABLEAU 7 : RELAIS D'ANTIBIOTHERAPIE PAR VOIE ORALE LORS D'UNE PYELONEPHRITE AIGUË GRAVIDIQUE.....	39
TABLEAU 8 : REPARTITION DES DIFFERENTES SOUCHES DE <i>L. MONOCYTOGENES</i> , PAR ANNEE DEPUIS 2006. DONNEES REPERTORIEES PAR LE CNRL : CENTRE NATIONAL DE REFERENCE DES <i>LISTERIA</i> DANS LE RAPPORT D'ACTIVITE DE 2014 (48).....	41
TABLEAU 9 : DISTRIBUTION PAR GROUPE PCR PAR CATEGORIE D'ALIMENTS DES SOUCHES DE <i>LISTERIA MONOCYTOGENES</i> REÇUES EN 2014 DE LABORATOIRES FRANÇAIS. CES DONNEES SONT COMPAREES A LA DISTRIBUTION PAR GROUPE PCR DES SOUCHES HUMAINES FRANÇAISES REPERTORIEES PAR LE CNRL (44). ....	42
TABLEAU 10 : CARACTERISTIQUES DES CAS DE LISTERIOSES MATERNO-NEONATALES EN FRANCE DE 1999 A 2011. ....	44
TABLEAU 11 : REPARTITION DES GROUPES PCR DES SOUCHES DE <i>L. MONOCYTOGENES</i> SELON LES FORMES CLINIQUES EN 2014.....	45
TABLEAU 12 : REPERTOIRES DES DIFFERENTS ESSAIS CLINIQUES EN COURS SUR LA VACCINATION CONTRE <i>S. AGALACTIAE</i> CHEZ LES FEMMES ENCEINTE. (LISTE NON EXHAUSTIVE). ....	54
TABLEAU 13 : CALENDRIER VACCINAL DE LA COQUELUCHE POUR 2019 (62).....	55
TABLEAU 14 : REPERTOIRE DES ALIMENTS DECONSEILLES LORS DE LA GROSSESSE A CAUSE DE <i>LISTERIA MONOCYTOGENES</i> .....	57

## I. Introduction

Les infections néonatales sont des infections touchant le nouveau-né. Elles sont principalement transmises de la mère au fœtus lors de la grossesse mais également transmises au nouveau-né. Elles correspondent à des pathologies plus ou moins graves ayant lieu lors des premiers jours de vie du nouveau-né. Lorsqu'elles surviennent avant le quatrième jour de vie elles se nomment, infections néonatales précoces. En revanche, si elles ont lieu après ce quatrième jour de vie, elles sont considérées comme des infections néonatales tardives. Elles peuvent être dues à différents micro-organismes tels que bactéries, virus, champignons ou bien encore parasites. Certaines de ces infections sont bénignes et sans conséquence particulière pour les grossesses, d'autres en revanche peuvent entraîner des avortements, des accouchements prématurés et des fausses couches. Elles peuvent également correspondre à des infections sévères chez le nouveau-né comme la méningite bactérienne, la pneumonie néonatale, le sepsis néonatal, la listériose néonatale, l'infection urinaire ou bien encore la coqueluche. Lors d'un diagnostic précoce et une bonne prise en charge les séquelles chez le nouveau-né sont amoindries. Cependant lors d'une prise en charge plus tardive ces infections peuvent causer des séquelles neurologiques, sensorielles et psychomotrices.

Actuellement, les infections néonatales les plus fréquentes en France sont les infections bactériennes avec comme principaux agents responsables, *Streptococcus agalactiae* et *Escherichia coli*. De nos jours, de nombreux nouveau-nés reçoivent dès leur naissance une antibiothérapie pour prévenir ou traiter les infections bactériennes, cependant celle-ci n'est pas sans conséquence. En effet, l'antibiothérapie peut avoir des répercussions sur la colonisation bactérienne intestinale, sur la biodisponibilité des nutriments, sur la réponse immune innée et adaptative et la durée d'hospitalisation. Le dépistage précoce de ces infections au cours de la grossesse limiterait l'usage d'antibiotiques à la naissance. Le meilleur moyen de limiter cette utilisation abusive d'antibiotique est la prévention anténatale des différentes infections (1). La prévention permet d'éviter l'apparition, le développement ou l'aggravation d'une maladie (2). Pour cela, différentes méthodes sont mises en place telles le dépistage, la vaccination, les règles hygiéno-diététiques, l'antibioprophylaxie, ... . Le pharmacien a un rôle à jouer dans la prévention de ces infections néonatales. Même si actuellement ce rôle n'est pas suffisamment développé, il n'en reste pas moins important. Dans la pratique du



quotidien, le pharmacien est l'un des acteurs de santé à qui se confie le plus un patient, que ce soit pour son traitement, ses maladies mais aussi son quotidien. Les infections néonatales ont un taux de morbidité et mortalité assez important, alors que celles-ci peuvent être en majorité prévenues par de simples gestes au quotidien. La plupart du temps, les femmes enceintes sont informées des recommandations alimentaires et hygiéniques à suivre lors de leur grossesse. Cependant, ces précautions ne sont pas totalement respectées du fait du manque d'informations sur les risques encourus lors de leur grossesse et/ou pour le nouveau-né, si elles ne sont pas suivies. Le rôle du pharmacien est alors d'informer les patientes sur les différentes pathologies (sans les effrayer) et de leur faire comprendre l'intérêt des différents gestes de prévention.

## II. Généralités sur les infections néonatales

### A. Définition

Les infections néonatales regroupent l'ensemble des infections transmissibles de la mère à l'enfant en période prénatale et post-natale. Celles-ci peuvent être d'origine bactérienne, virale, parasitaire ou fongique. Les principaux agents infectieux en cause sont regroupés dans le tableau 1.

Les infections néonatales se séparent en deux catégories distinctes. Les infections néonatales précoces (INP), aussi nommées infections materno-fœtales (IMF), sont diagnostiquées entre le premier et le quatrième jour de vie. Les infections néonatales tardives (INT), survenant entre le quatrième et le vingt-huitième jour de vie, regroupent les INT primitives transmises en post-natal et les INT nosocomiales (3). Les infections les plus fréquentes en France concernent les infections néonatales bactériennes avec notamment la méningite néonatale, le sepsis néonatal, la pneumonie, la listériose néonatale, les infections urinaires et la coqueluche. Parmi les micro-organismes présents dans le tableau 1, quatre bactéries sont principalement responsables de ces infections : *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* et *Bordetella pertussis*.

Tableau 1 : Principaux agents infectieux responsables d'infections néonatales.

Bactéries	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus agalactiae</i></li> <li>• <i>Listeria monocytogenes</i></li> <li>• <i>Escherichia coli</i></li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>• <i>Bordetella pertussis</i></li> <li>• <i>Treponema pallidum</i></li> <li>• <i>Neisseria gonorrhoeae</i></li> <li>• <i>Chlamydia trachomatis</i></li> <li>• Staphylocoque à coagulase négative</li> </ul>
Virus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virus de la rubéole</li> <li>• <i>Cytomegalovirus</i> (CMV)</li> <li>• Virus respiratoire syncytial (VRS)</li> <li>• Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)</li> <li>• <i>Papillomavirus</i></li> <li>• Virus de la rougeole</li> <li>• Virus des hépatites B et C</li> <li>• <i>Herpes simplex virus</i> (HSV)</li> </ul>
Parasites	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Plasmodium sp.</i></li> <li>• <i>Toxoplasma gondii</i></li> </ul>
Champignons	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Candida albicans</i></li> </ul>

## B. Epidémiologie

D'après l'organisation mondiale de la santé (OMS), 2,5 millions d'enfants, dans le monde, sont décédés en 2017 lors de leur premier mois de vie. Parmi eux, 47% étaient des nouveau-nés âgés de moins de 28 jours. L'origine de ces décès est variée, cependant trois causes principales en ressortent : la prématurité, l'asphyxie et les infections graves. Les infections graves telles que la septicémie ou la pneumonie représentent environ 25% des décès néonataux (4,5). Dans les années 70, *S. agalactiae* (SGB) est apparu aux Etats-Unis comme le principal micro-organisme responsable d'infections néonatales précoces (INP). Depuis SGB est considéré comme le principal agent infectieux d'INP dans le monde. Avec *E. coli*, ils sont responsables de 70% des INP chez les enfants prématurés et nés à terme. Lors d'infections néonatales tardives (INT), les virus sont principalement retrouvés comme agents pathogènes responsables de pneumopathies, tel que le virus respiratoire syncytial (VRS). En revanche, *S. agalactiae* est majoritairement responsable de méningite tardive et *E. coli* d'infections urinaires dans 90% des cas. Pour les INT

nosocomiales, les bactéries les plus fréquemment retrouvées sont les staphylocoques à coagulase négative (6). L'incidence des infections néonatales est corrélée à plusieurs critères tels que l'âge gestationnel, le poids du nouveau-né et la localisation géographique. En effet de nos jours, les infections néonatales sont plus fréquentes dans les pays en voie de développement, du fait d'un manque de prévention et de traitements. En France plusieurs réseaux de surveillance ont été mis en place pour suivre les différents agents microbiens responsables d'infections invasives. Malgré tout, il existe peu de données sur l'incidence des INP car actuellement il n'y a pas de registre sur ces infections. Les dernières données apportées par le réseau de surveillance des bactériémies, Epibac (Tableau 2) montrent 475 cas d'infections invasives chez l'enfant de moins d'un an par SGB et 17 cas d'infections à *Listeria monocytogenes* en 2017 (7).

Tableau 2 : Nombre de cas d'infections invasives, en France en 2017, d'après les données du réseau Epibac.

	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<1 an	53	92	212	39	475	17
1-4 ans	51	85	241	130	0	2
5-9 ans	17	19	67	67	2	2
10-14 ans	9	22	50	31	3	0
15-19 ans	7	63	32	12	7	0
20-24 ans	15	55	56	22	24	2
25-29 ans	15	39	80	67	58	9
30-34 ans	32	15	147	84	60	7
35-39 ans	43	15	184	87	94	10
40-44 ans	36	24	195	70	63	5
45-49 ans	34	15	234	84	56	9
50-54 ans	50	27	324	96	99	9
55-59 ans	48	15	488	106	193	21
60-64 ans	82	20	603	169	188	22
65-69 ans	86	19	657	161	285	29
70-74 ans	75	26	536	184	301	53
75-79 ans	82	24	504	176	275	50
80-84 ans	101	14	683	258	330	53
85-89 ans	104	32	669	261	328	62
>89 ans	86	19	630	225	280	50
<b>Total</b>	<b>1026</b>	<b>642</b>	<b>6593</b>	<b>2327</b>	<b>3120</b>	<b>410</b>

Source : Epibac, Santé publique France

### C. Transmission des infections néonatales

Les infections néonatales se transmettent lors des derniers mois de grossesse, lors de l'accouchement ou lors des 48h qui suivent la délivrance. Plusieurs modes de transmissions existent :

- Les transmissions verticales comprenant la voie systémique, la voie ascendante et l'accouchement. Ici le pathogène est directement transmis de la mère à l'enfant.

- Les transmissions horizontales correspondent aux contaminations post-natales. Contrairement aux transmissions verticales, le pathogène peut être transmis par la mère, mais aussi par l'entourage du nouveau-né, ainsi que le personnel hospitalier.

### 1. La voie systémique ou hémotogène transplacentaire

Cette voie de contamination est initiée par une bactériémie ou virémie maternelle. Le placenta apparaît très vite lors du développement fœtal, dès la fin de la première semaine de gestation. Comme il est possible de voir sur la figure 1, le placenta est divisé en deux parties : la plaque basale qui permet le contact entre l'endomètre maternel et la chambre inter-villeuse, et la plaque choriale en contact avec la chambre inter-villeuse d'un côté et avec le liquide amniotique de l'autre. Chacune des deux parties est, respectivement, parcourue par les veines et artères maternelles et ombilicales. À la périphérie, ces deux plaques adhèrent étroitement entre elles. La chambre inter-villeuse, présente entre ces deux plaques, représente une zone d'interaction entre la mère et le fœtus. Ainsi, elle permet au placenta de jouer un rôle d'échange, de barrière et d'assurer une fonction endocrinienne.

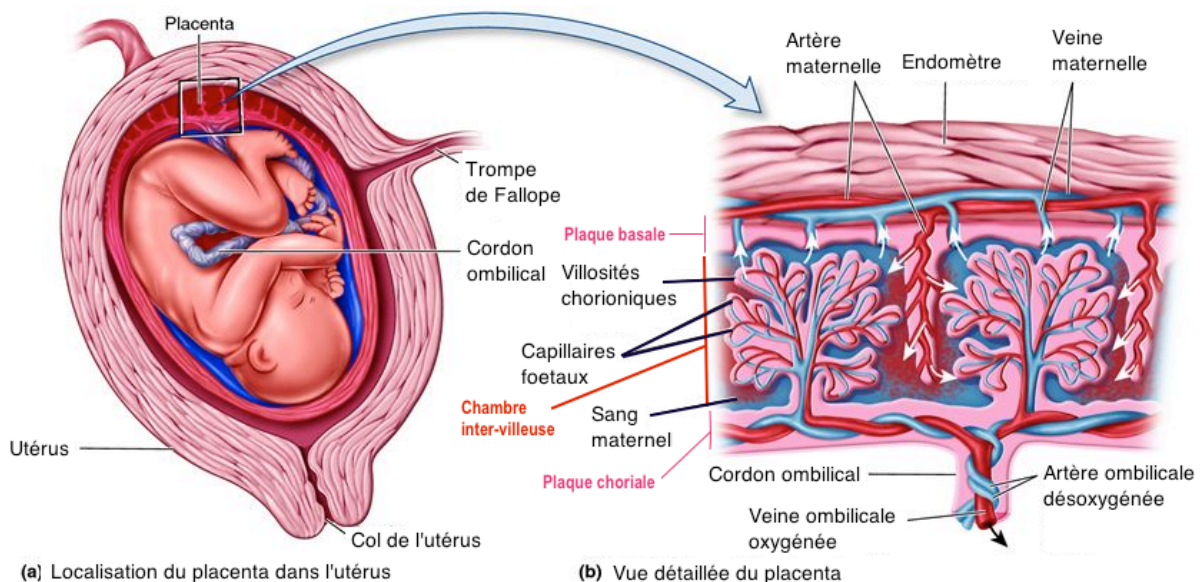


Figure 1 : Localisation et vue détaillée du placenta (8).

Lors d'une INP le rôle de barrière du placenta est important. Le placenta permet la sélection des molécules passant vers le fœtus en fonction de leur taille, leur configuration et/ ou leur charge électrique. D'un point de vue immunologique, seuls les

immunoglobulines de type G (IgG) peuvent traverser la barrière placentaire. Ce passage se fait principalement vers la fin de la gestation, environ au septième mois de grossesse. Les IgG permettent au fœtus d'acquérir une immunité passive lui conférant le moyen de se défendre contre les infections. Elles ont une durée de vie de 6 mois chez le nourrisson. Par la suite, le nourrisson va synthétiser ses propres anticorps par lui-même ou par vaccination. La fonction de barrière du placenta permet d'éviter le passage des agents infectieux pouvant contaminer le fœtus. Cependant celui-ci n'est pas imperméable à tous les micro-organismes, car certains virus comme *Herpes simplex virus*, le virus de la rubéole ou bien encore le virus de l'immunodéficience humaine passent cette barrière. De même, certains parasites comme *Toxoplasma gondii* ou bactéries comme *Listeria monocytogenes* franchissent cette barrière (9–11).

## 2. La voie ascendante

Elle est la principale voie de contamination des infections néonatales. Celle-ci est due à une colonisation du liquide amniotique (LA) par un germe pathogène (principalement *S. agalactiae* ou *E. coli*) avec ou sans rupture prématurée de la poche des eaux (RPDE). La rupture prolongée de la poche des eaux augmente et facilite l'infection du liquide amniotique. Le liquide amniotique est composé principalement d'eau et d'électrolytes mais aussi de glucose, lipides, protéines avec une activité bactéricide et ocytocyque, et de cellules fœtales. La composition varie tout au long de la gestation et témoigne d'un échange avec le fœtus. Son volume passe de vingt millilitres, à la septième semaine de grossesse, à huit cents millilitres voire un litre à terme. Ses principaux rôles sont de protéger le fœtus contre d'éventuels chocs, de réguler la température et d'empêcher l'adhérence du fœtus aux cellules amniotiques qui l'entourent. Le liquide amniotique participe aux défenses immunitaires en créant une barrière anatomique et physiologique, mais aussi en apportant des enzymes, des peptides, des phagocytes et des médiateurs pro-inflammatoires grâce aux neutrophiles et macrophages. Ainsi, si la concentration bactérienne est faible, il y aura peu de risque d'infections fœtales. Cependant certains facteurs facilitent la transmission de la bactérie comme la non présence d'anticorps spécifiques chez la mère, le faible taux d'anticorps chez le fœtus ou nouveau-né, le caractère de virulence du germe ou bien encore l'importance de la colonisation (3,10).

### 3. Contamination lors de l'accouchement

Lors de l'accouchement le nouveau-né peut se contaminer par ingestion, inhalation et/ou atteinte cutanéomuqueuse lors du passage par les voies génitales.

### 4. Contamination post-natale

Après la naissance, le nouveau-né peut être contaminé par ingestion de lait maternel infecté, mais cela reste rare. L'autre risque de contamination post-natale reste l'infection nosocomiale exogène ou endogène, ayant lieu dans les 48 h après la délivrance lors d'infections bactériennes. La contamination exogène est due à une contamination puis une colonisation d'une prothèse, d'une sonde urinaire ou trachéale, d'un cathéter veineux central et d'un drain. La contamination endogène est le plus souvent due à une colonisation digestive chez le nouveau-né, stérile à la naissance. Des complications par translocation (bactériémie ou septicémie) peuvent être observées notamment lors d'immaturité immunitaire ou d'un déséquilibre de la flore intestinale dû à une antibiothérapie par exemple.

#### *D. Dépistage et diagnostic des infections bactériennes au cours de la grossesse et chez le nouveau-né.*

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) a élaboré en 2001 des recommandations concernant « la prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce » (12). Depuis rattachée à La Haute Autorité de Santé (HAS), elle a complété ces recommandations en publiant un article sur le « Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né » (13). De nouvelles mises à jour ont été apportées à ces recommandations en 2017 par la Société Française de Pédiatrie (SFP) et la Société Française de Néonatalogie (SFN) (14).

#### 1. Chez la femme enceinte

D'après les recommandations de l'ANAES et de la HAS, plusieurs facteurs de risque anténatal d'infections néonatales bactériennes précoces ont été identifiés. Les facteurs de risque sont répartis en deux catégories : les critères majeurs qui sont peu fréquents mais fortement liés à une infection néonatale et les critères mineurs qui sont fréquents mais peu liés à une infection néonatale.

- Critères majeurs

- Tableau évocateur de chorioamniotite (ou infection intra-amniotique est une infection du chorion, de l'amnios, du liquide amniotique et du placenta).
- Jumeau atteint d'une IMF
- Fièvre chez la femme enceinte avant ou en début de travail supérieure à 38°
- Accouchement prématuré spontané inférieur à 35 semaines d'aménorrhée (SA)
- Rupture de la poche des eaux (RPDE) de plus de 18h
- Rupture prématurée des membranes (RPM) avant 37 SA
- Antécédent d'infections néonatales à SGB
- Portage vaginal de SGB et/ou bactériurie à SGB pendant la grossesse
- Critères mineurs
  - RPDE de plus de 12h mais inférieure à 18h
  - Accouchement prématuré spontané entre 35 et 37 SA
  - Anomalie du rythme cardiaque fœtal ou asphyxie fœtale non expliquée
  - Liquide amniotique teinté ou méconial (matières fécales du nouveau-né généralement excrétées après la naissance)

En fonction des situations une antibiothérapie est mise en place afin de limiter la transmission de la bactérie au fœtus, notamment pour *S. agalactiae*.

La HAS recommande également un prélèvement vaginal chez les femmes enceintes lors : de vulvo-vaginite (prurit vulvaire, sensation de brûlures, leucorrhées colorées ou nauséabondes), de menace d'accouchement prématuré, de rupture prématurée de membrane ou suspicion de chorioamniotite.

Certains examens complémentaires sont réalisés en cas de rupture prématurée des membranes (RPM) :

- Prélèvement vaginal : prélèvement indispensable dans ce cas, car il permet de rechercher les bactéries à haut risque infectieux, notamment SGB, *E. coli*.
- Prélèvement de l'endocol : cette recherche est seulement justifiée chez les femmes à risque d'infection sexuellement transmissible (IST)

- Ponction amniotique : c'est un examen qui n'est pas systématiquement recommandé du fait de sa faible sensibilité. La culture permet d'identifier le ou les germes colonisant.
- Hémoculture : recommandée en 1 à 2 séries chez les femmes enceintes fébriles avec RPM. Sa positivité constitue un signe de gravité chez la femme enceinte et le nouveau-né.
- Dosage sérique des marqueurs de l'inflammation :
  - Les leucocytes : présence d'une hyperleucocytose lors d'une infection cependant ce critère ne contribue pas au diagnostic d'INP
  - La protéine C-réactive (CRP) : c'est une protéine de l'inflammation présente lors de la phase aiguë mais dont la cinétique est tardive, le dosage n'est concluant qu'après la douzième heure vie.
  - L'interleukine 6 (IL-6) est le marqueur le plus performant et le plus précoce. Celui-ci permettrait de différencier les sujets infectés ou non. Malgré tout, le coût de ce dosage est élevé et est donc peu utilisé de nos jours.

## 2. Chez le nouveau-né

L'HAS et la SFN ont répertorié les signes cliniques évocateurs d'infections néonatales précoces chez les nouveau-nés. Tout d'abord il faut savoir que tout nouveau-né algique, sans aucune raison apparente, doit faire suspecter une infection. Les signes cliniques listés ci-dessous doivent faire évoquer une infection néonatale précoce s'ils apparaissent dans les premières 48 h, mais ils ne sont pas spécifiques d'INP.

- Signes généraux : Fièvre supérieure à 38° ou hypothermie inférieure à 36°
- Signes respiratoires : détresse respiratoire, geignement, tachypnée, dyspnée, apnée
- Signes hémodynamiques : tachycardie, bradycardie, signes de choc comme teint gris, hypotension artérielle, augmentation du temps de recoloration
- Signes digestifs : refus de boire, vomissement
- Signes neurologiques : somnolence, irritabilité, hypotonie et convulsions

Chez un nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (INBP) plusieurs prélèvements peuvent être réalisés. Parmi ceux décrits ci-dessous seules



l'hémoculture et l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) permettent le diagnostic de certitude d'une infection néonatale précoce (1).

- Hémoculture : Mise en culture d'un prélèvement réalisé de préférence avant la prise d'antibiotique, sur une veine périphérique. Il faut au minimum 1 mL de sang pour obtenir une meilleure sensibilité.
- LCR : Le prélèvement du liquide céphalorachidien se fait grâce à une ponction lombaire. C'est un prélèvement invasif et très douloureux, il est seulement recommandé lors des signes neurologiques, de sepsis ou de positivité de l'hémoculture.
- Liquide gastrique : ce prélèvement est réalisé à la naissance à l'aide d'une sonde gastrique par aspiration. Il doit être réalisé avant la première alimentation et n'est donc interprétable que dans les 4 à 6 premières heures. D'autres prélèvements périphériques peuvent être associés à celui-ci, tels que les prélèvements par écouvillonnage du conduit auditif, du nez, de la bouche, ... .
- Frottis placentaire : cet examen est utile en cas de lésion macroscopique placentaire et est surtout réalisé en cas de suspicion d'infection à *L. monocytogenes*. Malgré une bonne spécificité, la sensibilité de cet examen reste faible.
- Prélèvements conjonctivaux : réalisés lors de conjonctivite néonatale principalement due à *Chlamydia trachomatis*.
- Prélèvements respiratoires : réalisés pour la recherche éventuelle de mycoplasmes, ou lors d'insuffisance pulmonaire chez le nourrisson afin d'évaluer la flore respiratoire.
- Prélèvements cutanés : notamment lors d'infections mycosiques dues à *Candida albicans*.
- Hémogramme et dosage de marqueur de l'inflammation (comme chez la femme enceinte)

### *E. Conséquences des infections néonatales*

Les infections néonatales peuvent avoir des conséquences sur le déroulement de la grossesse notamment en conduisant à un avortement spontané, un accouchement prématuré ou bien à une mort *in-utero* de l'enfant. Elles peuvent aussi être responsable d'infections invasives chez le nouveau-né. Ces infections néonatales

diffèrent selon l'agent pathogène en cause. Chaque bactérie possède une physiopathologie qui lui est propre, entraînant des signes cliniques, des séquelles et des complications différentes. Les séquelles observées peuvent être neurologiques, sensorielles et/ou psychomotrices. Les principales bactéries retrouvées lors des infections néonatales bactériennes, citées précédemment, seront détaillées dans la partie IV : Description des principales bactéries responsables d'infections néonatales.

### III. Les infections néonatales bactériennes

#### A. Sepsis néonatal

Le sepsis néonatal correspond à une infection invasive, principalement dû à une bactérie contractée en per-partum (15).

##### 1. Épidémiologie et physiopathologie

Cette infection est retrouvée chez 0,5 à 8 nourrissons pour 1000 naissances. Les nouveau-nés les plus touchés sont ceux de faible poids à la naissance, avec une altération des fonctions vitales, se traduisant par un score d'Apgar bas, et des facteurs de risque maternels périnataux comme décrits précédemment. Lors des INP, *S. agalactiae*, *E. coli* et plus rarement *L. monocytogenes* sont retrouvés dans la plupart des cas de sepsis néonataux. D'autres bactéries peuvent aussi être responsables de sepsis tels que *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae* et bien d'autres. Concernant les INT, ce sont majoritairement les staphylocoques qui sont retrouvés, ainsi qu'*E. coli* qui devient de plus en plus responsable de sepsis tardif chez les nouveau-nés de très petit poids.

Lors de sepsis précoces, les bactéries sont principalement transmises au fœtus *in-utero* par voie ascendante ou lors de l'accouchement. Pour certaines bactéries comme *L. monocytogenes* la voie transplacentaire peut être utilisée. Lors de sepsis tardifs, la contamination post-natale exogène est majoritaire.

##### 2. Symptomatologie

Les symptômes du sepsis néonatal peuvent apparaître très rapidement, environ 6 heures après la naissance du nourrisson. Cependant les signes cliniques sont non spécifiques, modérés et n'orientent pas vers un agent microbien spécifique que ce soit bactérie ou virus. Les signes observés peuvent être une diminution de l'activité spontanée, une succion moins vigoureuse, une anorexie, une bradycardie et une

instabilité thermique allant d'une hypothermie à une hyperthermie. La fièvre n'est pas un signe clinique évocateur d'un sepsis, en effet celle-ci n'est présente que dans 10 à 15 % des cas ; sa persistance suggère cependant une infection. D'autres symptômes plus importants permettent d'orienter vers un sepsis comme une détresse respiratoire, des signes neurologiques (convulsions), un ictère, des troubles digestifs (vomissement, diarrhée).

### 3. Diagnostic

Lors d'une suspicion de sepsis différents prélèvements chez le nourrisson seront effectués : NFS, hémoculture, .... En fonction des symptômes observés d'autres examens s'ajoutent tels qu'un examen cytobactériologique urinaire (ECBU), une ponction lombaire (si cliniquement possible) et une radiographie thoracique.

#### B. *Pneumonie néonatale*

La pneumonie néonatale correspond à une infection pulmonaire du nouveau-né. Lors d'une INP cette pneumonie peut se généraliser en sepsis néonatal et lors d'une INT elle peut rester localisée aux poumons (16).

#### 1. Épidémiologie et physiopathologie

Les pneumonies néonatales précoces ou pneumopathies congénitales sont secondaires à une bactériémie, le plus souvent due à *S. agalactiae* ou *E. coli*. Ces bactéries sont transmises par voie transplacentaire ou par voie ascendante lors de la grossesse. Cependant lors d'infections tardives les pneumopathies sont plutôt secondaire à une virémie (adénovirus ou le VRS) (17).

#### 2. Symptomatologie

Les symptômes d'une pneumonie sont la détresse respiratoire, un syndrome inflammatoire, une anomalie radiologique, une hypoxémie. Parfois la pneumonie peut être pauci symptomatique et ainsi retarder la découverte de la pathologie. Seule la réalisation de la saturation transcutanée en O<sub>2</sub> permet d'orienter le diagnostic vers une pneumonie. Un changement de la quantité et de la qualité des sécrétions respiratoires (épais et marron) caractérise une aggravation de la pneumonie souvent due à un retard de soins (16,17).

### 3. Diagnostic

Le diagnostic de la pneumonie néonatale repose essentiellement sur la réalisation d'une radiographie thoracique. Cet examen est complété par une oxymétrie pulsée, des hémocultures et une culture à partir d'aspiration trachéale. Sachant que les bactéries en cause peuvent disséminer, un bilan complet est effectué, de même qu'une ponction lombaire si l'état du nourrisson le permet (16).

#### C. *Listériose néonatale*

La listériose néonatale est une pathologie due à *L. monocytogenes*. Cette infection est contractée lors de la grossesse par voie transplacentaire essentiellement. Les signes cliniques de la listériose diffèrent selon si celle-ci est précoce ou tardive. Lors d'INP, l'infection se nomme granulomatose septique infantile, elle se caractérise par une infection généralisée septicémique, associée à des foyers granulomateux présents dans de nombreux organes. Les symptômes sont identiques à ceux d'un sepsis. Cette pathologie peut conduire à un avortement spontané, un accouchement prématuré, une mort fœtale ou une atteinte multiviscérale du nouveau-né. Lors d'INT, une atteinte méningée est essentiellement présente. La mortalité varie entre 10 à 50%, elle est plus élevée chez les nourrissons lors de maladie à début précoce (18).

#### D. *Infection urinaire néonatale*

##### 1. Épidémiologie

Les infections urinaires néonatales ont une prévalence comprise entre 0,7 et 1% chez les nouveau-nés nés à terme et 3 % chez les prématurés, avec une prédominance masculine. La bactérie principalement en cause est *E. coli* dans 90 % des cas. Les autres germes responsables sont les entérocoques et les staphylocoques (17).

##### 2. Symptomatologie

La cystite du nouveau-né est difficile à détecter, car les signes cliniques sont quelque peu différents de ceux présentés chez l'adulte. Chez le nourrisson l'infection urinaire doit être considérée comme une pyélonéphrite aiguë (PNA) même en l'absence de fièvre. Les signes évocateurs sont le choc septique grave ou des signes atypiques tels que l'anorexie ou la stagnation pondérale, un ictère tardif ou prolongé. Chez le nourrisson les signes typiques sont une hyperthermie isolée 39-40° en clocher

ou plateau, des troubles digestifs avec parfois une polyurie responsable de déshydratation (19).

### 3. Diagnostic

Le diagnostic est réalisé par bandelette urinaire ou par un examen cytobactériologique des urines (ECBU). Ces examens seront décrits dans la partie IV.B : *Escherichia coli*.

#### E. Méningite néonatale

Les infections décrites ci-dessus peuvent chacune évoluer vers une méningite néonatale bactérienne. La méningite correspond à l'inflammation des méninges due à un envahissement bactérien.

#### 1. Épidémiologie

La méningite néonatale est principalement bactérienne mais peut aussi être virale et plus rarement mycosique. En France, l'incidence globale des méningites bactériennes (MB) est d'environ 0,16 cas pour 1000 naissances. Le pourcentage de MB précoces et tardives représente respectivement 33,2% et 66,8%. Parmi elles, 23,8% des méningites concernent les nouveau-nés prématurés (20,21). En 2017, le réseau Epibac a rapporté 102 cas de méningites bactériennes chez le nouveau-né de moins de 2 mois et 128 cas chez les nourrissons entre 2 et 11 mois (7). Gaschignard *et al.* ont réalisé une étude épidémiologique sur les méningites à *E. coli* entre 2001 et 2010 en France (22). Sur 638 cas de méningites néonatales, 367 cas étaient dus à SGB, dont 131 cas de méningites précoces et 236 cas de méningites tardives, soit un pourcentage de 75% et 51% respectivement. Parmi l'ensemble de ces cas, 180 étaient dus à *E. coli* et 12 à *L. monocytogenes*. Le taux de mortalité, dans cette étude, lié à la méningite bactérienne représente 11% des cas. Les résultats plus détaillés de cette étude sont présentés dans l'annexe 1.

#### 2. Physiopathologie

La méningite bactérienne est liée à l'envahissement du liquide cébrospinal par une bactérie. Les bactéries responsables de méningite peuvent utiliser toutes les voies de transmission citées précédemment. Chacune d'elle est représentée dans la figure 2.

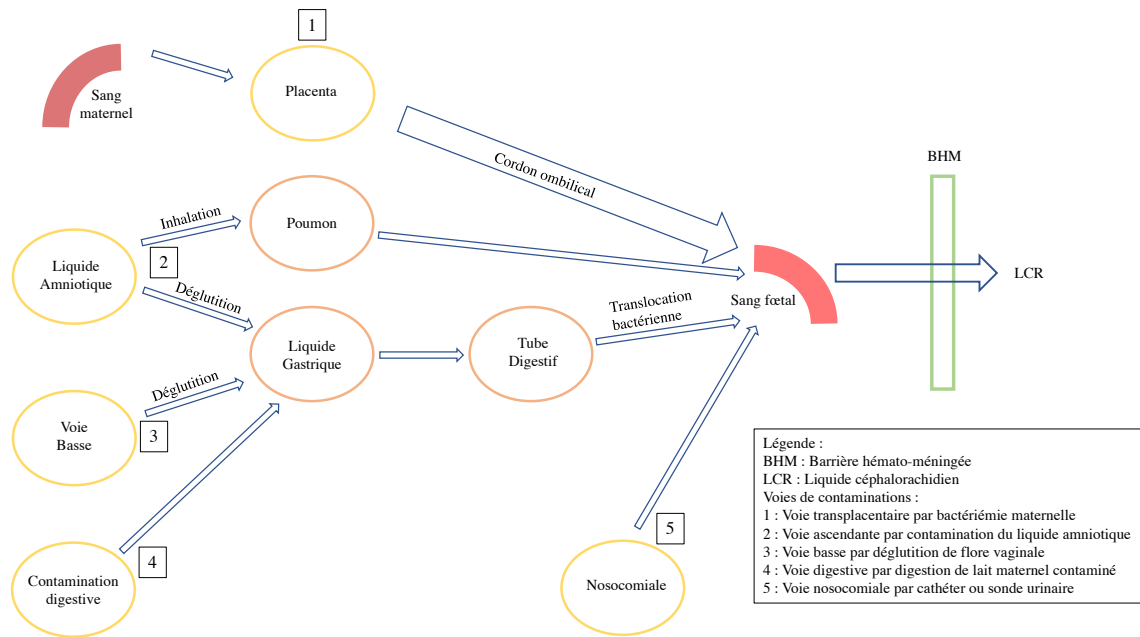


Figure 2 : Physiopathologie de la méningite

Du fait de la présence de différents facteurs de virulence la bactérie franchit la barrière hémato-méningée et entraîne une inflammation des méninges (méningite) (23,24).

### 3. Symptomatologie

La méningite peut se manifester chez le nouveau-né par des signes cliniques non spécifiques tels que de la fièvre, un refus de téter ou bien encore des gémissements. Les symptômes orientant vers une localisation méningée sont une fontanelle tendue et un nouveau-né algique. À ces signes cliniques peuvent s'ajouter des symptômes neurologiques comme des troubles de la conscience ou de la réactivité, une anomalie du tonus, des mouvements anormaux ou bien des convulsions. Lorsque ces derniers symptômes apparaissent, une ponction lombaire est réalisée, surtout si le contexte clinique est compatible avec une infection bactérienne. Cependant 37% des méningites bactériennes ne présentent pas de signe neurologique. La ponction lombaire est aussi recommandée lors de pyélonéphrite chez le nourrisson, car celle-ci peut évoluer en une bactériémie, puis en méningite. Certaines complications (choc, coma ou dépression respiratoire aboutissant à une ventilation assistée) nécessitent une prise en charge hospitalière. La méningite reste une pathologie grave chez le nouveau-né, car elle peut conduire au décès, comme présenté dans les données épidémiologiques (20,22).

## 4. Diagnostic

Le diagnostic d'une méningite bactérienne repose sur l'analyse du liquide cébro-spinal (LCS). La ponction lombaire reste impérative lors d'un syndrome infectieux avec des signes neurologiques. Afin de pouvoir affirmer le diagnostic de méningite et d'identifier l'espèce bactérienne responsable, différentes analyses sont réalisées sur le LCS : un examen cytologique (examen direct après coloration de Gram et culture), un examen biochimique (protéinorachie et rapport glucose/sang) et la recherche d'antigènes solubles. Le détail des diagnostics sera décrit dans les parties suivantes selon les bactéries. Un bilan infectieux est réalisé pour compléter les données du LCR :

- Hémoculture en aérobie
- ECBU si méningite tardive ou fièvre dans un contexte d'infection urinaire néonatale
- Numération de la formule sanguine (NFS)
- Dosage de la CRP > 60-80 mg/L, non spécifique d'une infection bactérienne mais montre la présence d'un syndrome inflammatoire.

Le traitement est mis en place le plus précocement possible. Il est orienté par l'examen direct du LCS et sera adapté par la suite selon la bactérie (20).

### F. Coqueluche

La coqueluche est une infection des voies respiratoires due à une bactérie nommée *Bordetella pertussis*.

La coqueluche peut se manifester sous deux formes : typique et atypique. La forme typique se caractérise par quatre phases représentées dans la figure 3.

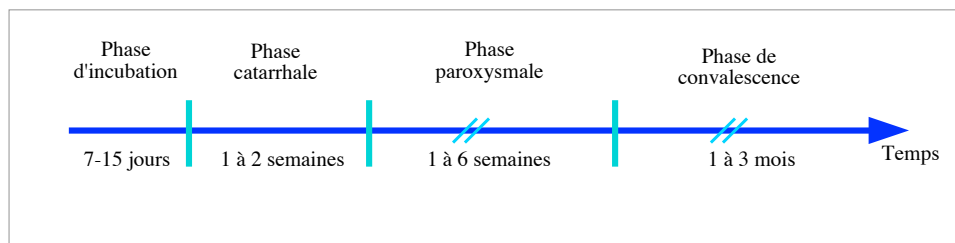


Figure 3 : Evolution des signes cliniques de la coqueluche

La phase d'incubation est une phase silencieuse pouvant durer jusqu'à 15 jours. La phase catarrhale est aspécifique et dure environ 1 à 2 semaines. Durant cette période les principaux symptômes observés sont une rhinorrhée, des éternuements,

une faible fièvre et de la toux d'allure banale. La troisième phase est la phase paroxysmale qui dure environ 1 à 6 semaines. Durant cette phase des épisodes de toux paroxystique sont observés. Chaque paroxysme comprend une succession de toux quinteuse et épuisante, interdisant l'inspiration. Elle se caractérise par un son rauque avec une reprise d'inspiration difficile et bruyante souvent nommée « en chant du coq ». Chaque quinte peut compter entre 3 à 5 paroxysmes pouvant parfois aller jusqu'à 15. A la fin de la quinte une expectoration finale apparaît correspondant au rejet de mucosité adhérente, transparente et blanchâtre pouvant être remplacée par un vomissement. La fréquence des quintes peut aller de 10 à 80 quintes par jour dans les formes sévères. Cette toux se déroule principalement la nuit et peut être provoquée par des stimuli tels que le bruit, la colère, la tentative d'alimentation, un examen de la gorge. D'autres symptômes peuvent être associés à cette toux tels qu'une cyanose, une suffocation, de l'apnée ou des vomissements post-tussifs. La dernière phase est la convalescence, c'est durant celle-ci que les symptômes diminuent progressivement, mais la toux quinteuse peut durer plusieurs mois.

La coqueluche atypique est souvent présente chez les enfants et adultes vaccinés. Elle est caractérisée par une maladie respiratoire moins grave avec une toux non paroxystique.

Chez les nourrissons, les symptômes peuvent être plus sévères. La coqueluche provoque des toux sévères (non paroxystique) entraînant souvent une asphyxie chez le nouveau-né. Cette asphyxie provient de la toux épuisante, de l'apnée prolongée avec une cyanose. Elle peut avoir pour conséquences une perte de connaissance, l'absence de reprise spontanée respiratoire, des convulsions et un risque de décès sans stimulation respiratoire immédiate et énergétique. La coqueluche peut aussi être responsable de syncope voire d'arrêt cardio-respiratoire, d'hypoventilation, de surinfections. Le nourrisson a des risques de dénutrition, d'hypoglycémie et d'hypocalcémie, par l'abondance des vomissements et le refus alimentaire liés aux quintes de toux.

Différentes complications sont associées à la coqueluche :

- Mécaniques : l'intensité des toux et l'hyperpression respiratoire peuvent entraîner une ulcération du frein de la langue, des hémorragies sous conjonctivales, des fractures des côtes, ...



- Infectieuses : l'apparition de fièvre caractérise une infection autre car la coqueluche ne donne pas de fièvre. Plusieurs pathologies peuvent se manifester telles qu'une pneumonie, otite suppurée, surinfection bronchique, ...
- Neurologiques : principalement des convulsions dus à l'anoxie, effet direct de la toxine pertussique ou hyperthermie.
- Coqueluche maligne : insuffisance respiratoire et défaillance multiviscérale, nécessitant un passage en réanimation. Cette complication est responsable de nombreux décès chez le nourrisson (19,25,26).

#### IV. Description des principales bactéries responsables d'infections néonatales

##### A. *Streptococcus agalactiae*

###### 1. Agent causal

*S. agalactiae* appartient à la famille des *Streptococcaceae*. Sa dénomination « *agalactiae* » provient d'une pathologie, la mammite chez les vaches, responsable de l'absence de lactation. *S. agalactiae* est aussi appelé streptocoque du groupe B (SGB) d'après la classification de Lancefield. Cette classification, proposée en 1928 par Rebecca Lancefield, est basée sur la composition glucidique des antigènes de la paroi cellulaire des bactéries. D'un point de vue morphologique, *S. agalactiae* est une bactérie à Gram positif se présentant sous la forme de cocci en chaînettes, encapsulés, plus ou moins longs. C'est une bactérie pyogène ayant les caractéristiques d'être non mobile et anaérobie aéro-tolérante (27–29).

*S. agalactiae* se cultive sur gélose Columbia avec ou sans acide nalidixique. L'acide nalidixique est un antibiotique qui rend le milieu sélectif des bactéries à Gram positif lors d'un prélèvement plurimicrobien. L'incubation se fait à 37°C pendant 24 à 48h. Lors de la lecture, des petites colonies transparentes, avec une légère zone de  $\beta$ -hémolyse (hémolyse complète), sont observées. Afin d'être plus sélectif et spécifique, la culture est réalisée sur une gélose Granada avec une incubation de 48h en anaérobiose, mettant en évidence de petites colonies orange. De plus *S. agalactiae* est une bactérie résistante à l'optochine et à la bacitracine. Les autres caractéristiques biochimiques de *S. agalactiae* sont déterminées grâce à des tests sur les colonies

(28,29). Ses principales caractéristiques sont : catalase négative, oxydase négative et hippuricase positive.

Afin d'être plus précis dans l'identification de l'espèce, il existe des systèmes standardisés (galeries Api) permettant de réaliser plusieurs réactions chimiques et enzymatiques en même temps. Pour les streptocoques la galerie se nomme « Galerie Api 20 Strep » (30). D'un point de vue phénotypique, *S. agalactiae* possède dix sérotypes différents (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII) définis en fonction de la structure antigénique de la capsule. Parmi ces sérotypes, certains sont récurrents lors des infections néonatales. Ils seront décrits dans la suite du document.

## 2. Physiopathologie

*S. agalactiae* est un germe commensal du tractus digestif et des voies génitales de l'Homme. Le portage vaginal asymptomatique de cette bactérie représente environ 5 à 35% des cas. Il est influencé par différents facteurs tels que l'origine ethnique, un âge inférieur à 20 ans et la présence d'infections sexuellement transmissibles (IST). Dès que la mère est colonisée, le fœtus peut se contaminer par voie basse ou par voie ascendante, présentée dans la figure 4.

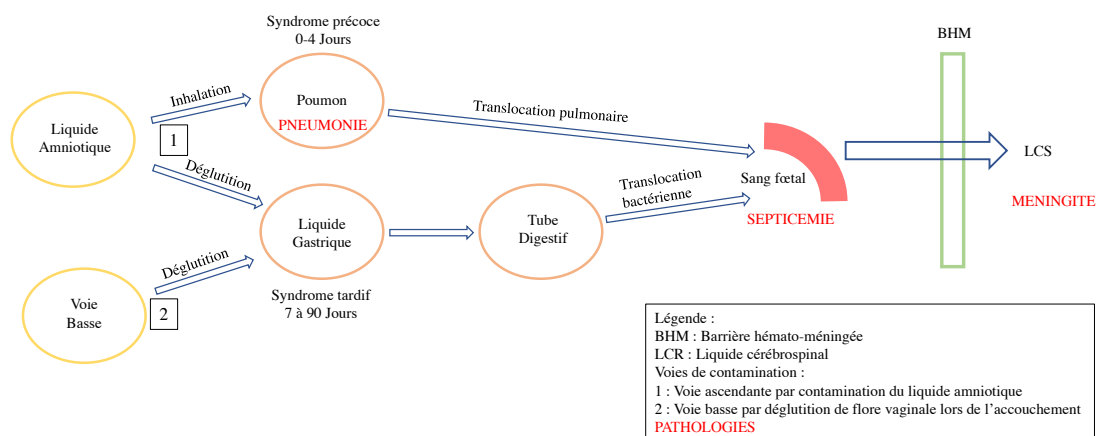


Figure 4 : Physiopathologie des infections néonatales bactériennes dues à *Streptococcus agalactiae*, les principales voies de transmission.

Le mode de transmission le plus fréquent lors des INP à *S. agalactiae* est la transmission verticale (voie ascendante et voie basse), représentant environ 50 à 75%

des cas. Lors des INT, le phénomène est moins connu mais une colonisation intestinale ayant lieu à la naissance est probable. La bactérie se multiplierait dans le tube digestif et passerait dans le sang par translocation bactérienne.

La colonisation néonatale varie entre 5 et 20% selon la présence d'éléments favorisants. L'importance quantitative du germe dans les voies génitales est l'un des facteurs majeurs de la transmission néonatale. Il intervient dans le taux de contamination du nouveau-né, ainsi que dans le risque de développement d'une infection sévère. Deux autres facteurs sont à prendre en compte, la rupture de la poche des eaux supérieure à 12 ou 18h et l'ouverture du col de l'utérus (27).

### 3. Epidémiologie

Le Centre National de Référence des Streptocoques (CNR-Strep) reçoit et réalise toutes les demandes d'analyses concernant les streptocoques sauf les pneumocoques, en France. Dans la figure 5, provenant du rapport d'activité 2017 du CNR-Strep, est présenté le nombre de souches de *S. agalactiae* responsables d'infections néonatales entre 2007 et 2017 (31).

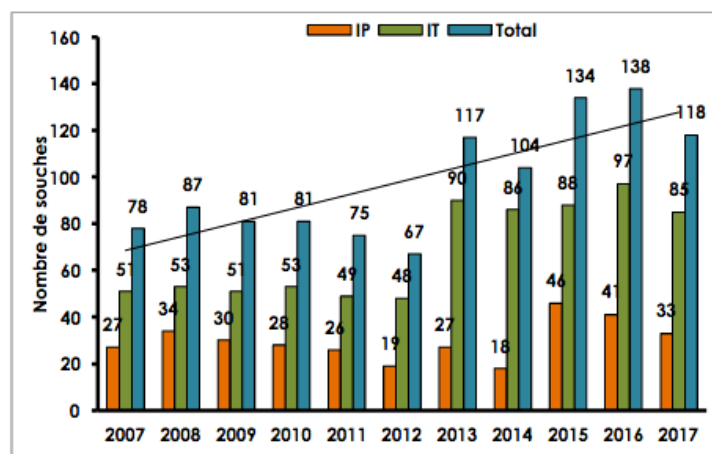


Figure 5 : Répartition des infections néonatales dues à *Streptococcus agalactiae* en France entre 2007 et 2017, (CNR-Strep).

Légende : IP : Infections précoces, IT : Infections tardives.

En 2017, 118 cas ont été référencés avec 33 cas d'INP (nouveau-né de moins de 7 jours) et 85 cas d'INT (nouveau-né de 7 à 89 jours). D'après le CNR-Strep le nombre de cas d'INP a diminué depuis l'instauration des recommandations en 2001 de l'ANAES concernant la prise en charge du risque d'infection néonatale bactérienne précoce. Cependant le nombre d'INT quant à lui a augmenté au cours des années. Cette augmentation est due à l'incapacité actuelle de prévenir les INT par

l'antibioprophylaxie, une augmentation des infections dues à SGB chez l'adultes et une émergence de bactéries résistantes aux macrolides. Ces difficultés orientent vers une autre méthode de prévention, qui est à la vaccination. Celle-ci sera détaillée dans la partie V.A.1.a : La vaccination.

D'un point de vue clinique les recherches du CNR-Strep, présentées en annexe 2, montrent qu'en 2017, les INP étaient plus souvent associées à une bactériémie (76%) qu'à une méningite (18%). Concernant les INT, la méningite représentait 35% des cas et la bactériémie 62% des cas.

La répartition des différents sérotypes de SGB en cause lors des INP et INT, indiquée dans la figure 6, montre une prédominance du sérotype III, notamment lors de méningite.

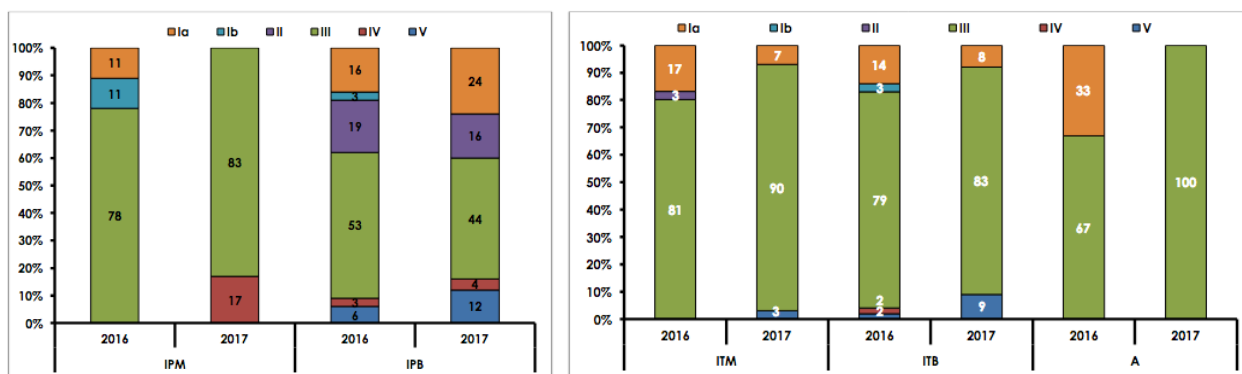


Figure 6 : Répartition, en 2016 et 2017, en pourcentage des différents sérotypes des souches de SGB responsables d'INP en fonction de la symptomatologie clinique, d'après les données du CNR-Strep.

Légendes : IPM : Infections précoces méningites, IPB : infections précoces bactériémie, ITM : Infections tardives méningites, ITB : Infection tardives bactériémie, A : Autres

Les principaux sérotypes présents lors des infections néonatales sont les sérotypes III et Ia, avec une fréquence totale de 67% en 2017. Parmi les souches de *S. agalactiae* de sérotype III, le complexe clonal CC-17, désigné comme une clone hypervirulent, est le plus prépondérant lors de méningites néonatales précoce et tardive (31). Ce complexe clonal posséderait des capacités accrues de colonisation du tube digestif et de franchissement des barrières physiologiques, principalement au niveau intestinal et hémato-encéphalique (32).

#### 4. Signes cliniques

Chez la femme enceinte, l'infection due à *S. agalactiae* est principalement asymptomatique. Cependant des pathologies, telles qu'une salpingite aiguë, peuvent apparaître. Malgré l'absence de signes cliniques, la femme enceinte peut souffrir de

complications liées à l'infection comme une endométrite, une chorioamniotite, voire une suppuration de la plaie de césarienne.

Chez le nouveau-né il faut différencier les formes précoces et les formes tardives. Lors des formes précoces, ayant lieu dans les 72 premières heures, les pathologies sont essentiellement des sepsis néonataux, des bactériémies et/ou des infections pulmonaires, voire une atteinte méningée pour quelques cas. Les risques de survenue d'une infection lors de la grossesse sont augmentés par la présence d'une bactériurie à *S. agalactiae* chez la femme enceinte, par un antécédent d'infection due à *S. agalactiae*, ainsi que par un faible taux d'anticorps anti-polysaccharidique capsulaire. Contrairement aux formes précoces, la méningite est la principale pathologie des formes tardives. Elle est retrouvée dans 30% des cas, avec des risques de séquelles neurosensorielles et psychomotrices. D'autres pathologies sont identifiées lors des formes tardives comme une bactériémie ou plus rarement une ostéite, une otite ou une infection pulmonaire (27).

## 5. Diagnostics

Au cours de la grossesse, la recherche de *S. agalactiae* se fait principalement par culture à partir de différents prélèvements. Le prélèvement vaginal est réalisé soit dans un contexte de vulvovaginite, qui reste rare, ou le plus souvent dans le cadre d'un dépistage de bactérie à haut risque infectieux chez la femme enceinte asymptomatique. Le prélèvement se fait à l'aide d'un écouvillon en coton sur l'exocol. La recherche peut aussi s'effectuer par un prélèvement endocervical après nettoyage de l'endocol, à l'aide d'une compresse imbibée d'antiseptique à usage vaginal. Ce prélèvement est réalisé seulement lors d'une menace d'accouchement prématuré ou d'une rupture prématurée des membranes. La dernière méthode utilisée est l'hémoculture, réalisée chez toute femme enceinte fébrile.

Après l'accouchement, une recherche d'infection à *S. agalactiae* peut être réalisée par prélèvement de placenta, de liquide gastrique ou de prélèvement superficiel du nouveau-né, seulement lors de certaines conditions, détaillées dans le tableau 3 (28,33).

Tableau 3 : Indication des prélèvements du liquide gastrique, du placenta et des prélèvements superficiels à la naissance pour les infections dues à *Streptococcus agalactiae*, d'après Denis F. (33)

Anamnèse maternelle	Indications obstétricales	Indications à l'examen du nouveau-né
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre maternelle supérieure à 38°</li> <li>• Infections urinaires</li> <li>• Infections des voies génitales</li> <li>• Portage génital de bactérie à haut risque infectieux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grossesse cerclée</li> <li>• Fausse couche</li> <li>• RPM</li> <li>• Liquide méconial ou fétide</li> <li>• Prématuré</li> <li>• Hypotrophie</li> <li>• Tachycardie fœtale &gt; 160/min</li> <li>• pH &lt;7,20</li> <li>• Suspicion de chorioamniotite</li> <li>• Score d'Apgar &lt; 7 à 5 minutes</li> <li>• Abscès placentaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signes cutanés : purpura, éruptions diverses précoces</li> <li>• Troubles respiratoires : tachypnée, geignement, apnée, cyanose</li> <li>• Troubles hémodynamiques : collapsus, ...</li> <li>• Troubles du tonus</li> <li>• Hépato et/ou splénomégalie</li> <li>• Troubles digestifs : ictère précoce ou prolongé</li> <li>• Instabilité thermique</li> <li>• Mort <i>in utero</i></li> </ul>

Chez le nouveau-né, une hémoculture et un prélèvement du liquide cébro-spinal (LCS) sont réalisés lors de suspicion d'infection néonatale (28,29).

## 6. Traitements

Un traitement antibiotique est administré en urgence chez le nouveau-né symptomatique après un bilan clinique, bactériologique et biologique. Après 48h d'antibiotique une mise au point sur l'état du nouveau-né, sur les résultats microbiologiques et cliniques, s'impose. À partir des résultats, la prescription de l'antibiotique est adaptée et prolongée si nécessaire.

Les antibiotiques recommandés en première intention (traitement probabiliste) chez un nouveau-né suspecté d'infection néonatale bactérienne sont l'association de :

- Amoxicilline à 100mg/kg/24h en deux injections en intraveineuse lente (IVL) de 20 minutes.
- Gentamicine en une injection en IVL de 30 minutes : 5mg/kg/24h si l'accouchement a lieu après 37 SA et 6mg/kg/24 s'il a lieu entre 34-36 SA.

Si l'infection est confirmée par l'hémoculture ou le LCR, l'antibiothérapie est prolongée pendant 7 jours avec arrêt de la gentamicine. Cependant si la clinique et les résultats biologiques suggèrent une méningite, la gentamicine est administrée pendant 2 à 5 jours supplémentaires. De plus, la posologie de l'amoxicilline passe à 200mg/kg/24 h

en deux injections IVL de 20 minutes jusqu'au septième jour de vie puis à 200mg/kg/24h en trois injections IVL de 20 minutes par la suite. Une alternative peut être proposée à la place de l'amoxicilline lors d'allergie ou de signes de gravité : le céfotaxime à la posologie de 200mg/kg/24h en deux injections IVL de 20 minutes (14).

## B. *Escherichia coli*

### 1. Agent causal

*E. coli*, aussi nommé colibacille, est une bactérie appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae*. C'est une bactérie commensale du microbiote intestinal humain mais aussi animal. Celle-ci représente 80 % de la flore aéro-anaérobie. Bactérie à Gram négatif qui se présente sous la forme de petit bâtonnet nommée bacille, d'environ 0,5 à 3 µm. C'est une bactérie capsulée, asporulée et parfois mobile. *E. coli* peut être responsable d'infections intestinales et extra-intestinales. Il existe différentes souches d'*E. coli*, subdivisées en pathovars en fonction de leurs facteurs de virulence spécifiques. Chaque pathovar détermine un profil d'infection :

- ETEC : *E. coli* entérotoxigène → responsable de la diarrhée de l'enfant et de la « turista »
- EPEC : *E. coli* entéropathogène → responsable de gastro-entérite infantile de l'enfant d'âge inférieur à 2 ans
- EHEC : *E. coli* entérohémorragique ou *E. coli* producteur de shigatoxines (STEC) → responsable de contamination alimentaire entraînant des diarrhées aqueuses voir des colites hémorragiques
- EIEC : *E. coli* entéroinvasif → responsable d'un syndrome dysentérique
- EAaggEC : *E. coli* antéroaggrégatif → responsable de diarrhée chronique chez l'enfant
- DAEC : *E. coli* à adhésion diffuse → responsable de diarrhée aqueuse ou muco-purulente chez l'enfant principalement
- UPEC : *E. coli* uropathogène → responsable d'infection urinaire

Ce pathovar UPEC est celui qui est retrouvé lors des infections urinaires néonatales. Il sera décrit dans la suite du document (29).

*E. coli* est une bactérie non exigeante qui se cultive dans différents milieux. Les milieux utilisés sont soit une gélose ordinaire, soit un milieu avec du lactose non sélectif (BCP= bromocresol purple ou CLED = Cystine lactose electrolyte deficient = milieu

enrichi en lactose et cystine et pauvre en ions) ou sélectif des bactéries à Gram négatif par ajout de sels biliaires tel que le milieu Mac Conkey. Ce dernier milieu de culture est aussi utilisé pour la recherche d'un *E. coli* enterohémorragique (souche O157:H7) par ajout de sorbitol, souche responsable des EHEC. *E. coli* est une bactérie oxydase négative, nitrate positive, H<sub>2</sub>S négative, indole positive et elle est capable de fermenter le glucose et le lactose. Tous ces tests peuvent être réalisés en même temps grâce à la « galerie Api 20 E » qui permet l'identification des entérobactéries à l'aide de 20 tests enzymatiques et biochimiques (29). D'un point de vue phénotypique, *E. coli* possède trois antigènes majeurs, permettant de déterminer un sérotype. L'antigène somatique O, lié à l'endotoxine, forme le lipopolysaccharide (LPS), l'antigène flagellaire H quant à lui entre dans la structure du flagelle permettant la mobilité de la bactérie (celui-ci est uniquement retrouvé chez les souches mobiles), et l'antigène capsulaire K. Ces antigènes permettent de différencier 170 sérogroupes O, 80 sérogroupes K et 56 sérogroupes H. Lorsque ces sérogroupes sont associés, ils forment un sérotype désigné sous la forme : O18:K1:H7. Ce sérotype est principalement retrouvé lors des méningites néonatales. La capsule K1 conférerait, selon une étude de Kim *et al.*, la capacité de résister aux défenses immunitaires et jouerait un rôle dans la traversée de la barrière hémato-méningée (34,35).

## 2. Mode de contamination et physiopathologie

L'infection urinaire débute généralement par une colonisation du tube digestif par une souche d'*E. coli* uropathogène. Grâce à la présence de plusieurs facteurs de virulence, il colonise l'aire péri-urétrale. La colonisation de l'urètre peut aussi se faire par passage de la bactérie *via* la flore rectale ou vaginale. Ce risque est augmenté lors de rapports sexuels, d'utilisation de spermicide, de ménopause, de diabète, d'immunodépression, de procédure invasive telle que le sondage ou de stagnation urinaire. Les facteurs de virulence permettent à la bactérie d'adhérer à la paroi urétrale, d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte et de conduire ainsi à une colonisation ascendante. Lorsque la vessie est colonisée, les symptômes sont ceux d'une cystite et lorsque l'infection gagne les reins, les symptômes sont ceux d'une pyélonéphrite. Cette physiopathologie, représentée dans la figure 7, est retrouvée chez toutes les femmes, enceintes ou non.



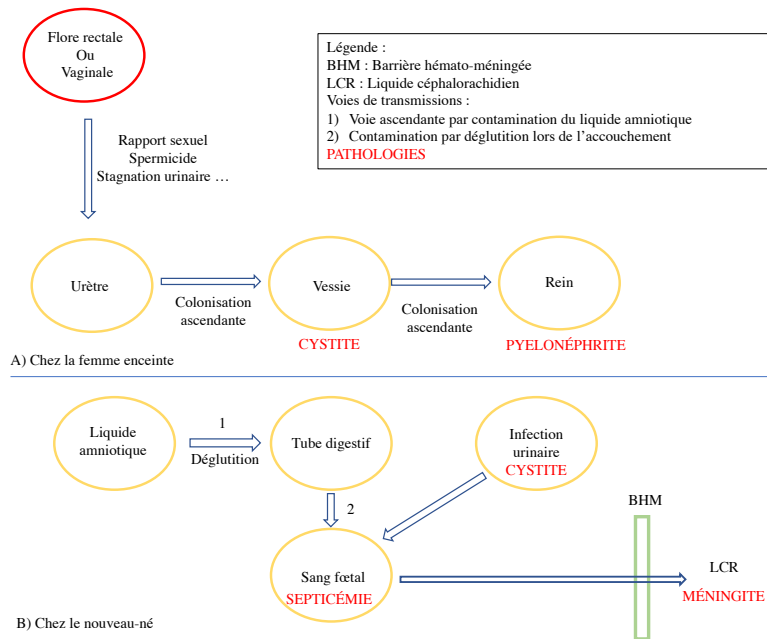


Figure 7 : Physiopathologie des infections dues à *Escherichia Coli* chez la femme enceinte et le nouveau-né.

La transmission de *E. coli* de la mère au nouveau-né, a lieu par voie ascendante ou parfois lors de l'accouchement en fonction du taux de colonisation vaginale. Chez le nouveau-né, les méningites font suite, soit à une infection urinaire haute dans environ 20% des cas, soit à une colonisation digestive. Par phénomène de translocation, la bactérie migre dans le sang et se multiplie en échappant au système immunitaire. Elle peut aussi franchir la barrière hémato-méningée à l'aide de facteurs de virulence, présents principalement chez le sérotype O18:K1:H7, conduisant à une méningite (34).

### 3. Epidémiologie

La prévalence d'une colonisation urinaire au cours de la grossesse est de l'ordre de 2 à 10%. Les infections urinaires sont favorisées lors de la grossesse par des modifications physicochimiques de l'urine (notamment l'augmentation du seuil de réabsorption du glucose entraînant des glycosuries), des modifications hormonales (action myorelaxante de la progestérone) et anatomiques (compression de l'urètre). Les principaux facteurs de risque d'une infection urinaire gravidique sont les antécédents d'infections urinaires, une activité sexuelle et un bas niveau socio-économique. Les facteurs de risque d'aggravation en pyélonéphrite aiguë gravidique sont le jeune âge maternel et la nulliparité. Les infections urinaires peuvent débuter très tôt lors de la grossesse, dès le deuxième mois de grossesse. L'épidémiologie

microbienne des infections urinaires chez la femme enceinte est identique à celle des femmes en dehors des grossesses. Dans la majorité des cas, les infections urinaires sont dues à des entérobactéries avec dans 90 % des cas la présence d'*E. coli*. Comme toutes les infections néonatales bactériennes, le risque de transmission est proportionnel à la colonisation maternelle. En ce qui concerne les méningites bactériennes, d'après une étude menée, entre 2001 et 2007, par l'observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant en France, *E. coli* est le deuxième agent microbien responsable des méningites bactériennes après SGB (36). Sur la figure 8, *E. coli* est présent dans environ 30% des cas de méningite chez les nouveau-nés de moins d'un mois et représente environ 15 % des cas de méningite chez les nouveau-nés d'un mois.

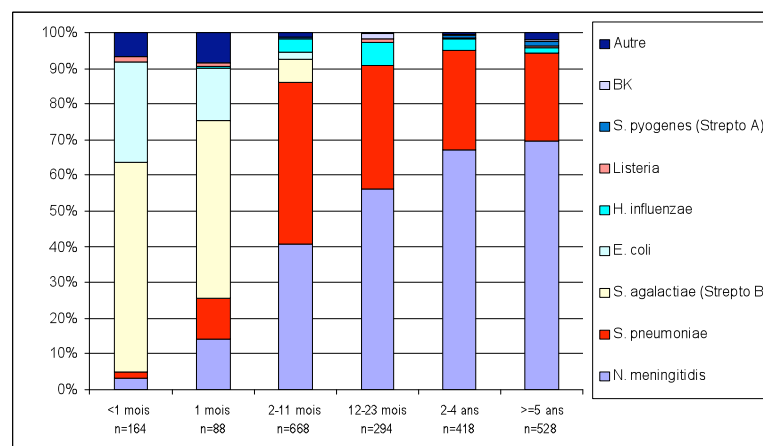


Figure 8 : Répartition des agents microbiens responsables de méningites bactériennes entre 2001 et 2007 en France, en fonction de l'âge (31).

La fréquence d'*E. coli* varie en fonction de la précocité de l'infection, elle passe de 25% lors d'INP à 30 % lors d'INT. Malgré tout, *E. coli* reste majoritaire lors d'infection chez les nouveau-nés prématurés avec un pourcentage de 43% (6,19,36,37).

Une étude de Gaschnard *et al.* portant sur l'épidémiologie des méningites néonatales à *E. coli*, montre la répartition des formes méningées selon le terme de la grossesse (22). Le tableau 4 répertorie les différentes caractéristiques des méningites à *E. coli* entre 2001 et 2010. Ils ont constaté que le sérotype K1 est responsable dans 85% des cas de méningite quel que soit le terme de la grossesse. De plus parmi les 177 cas répertoriés, 15% des nouveau-nés se sont retrouvés dans le coma, 33% ont eu besoin d'une ventilation assistée et 11% sont décédés (22).

Tableau 4 : Caractéristiques des méningites néonatales confirmés dues à *E. coli*, d'après une étude de Gaschnigard *et al.* entre 2001 et 2010 (22).

	Forme de méningite			Terme de naissance**		
	Total n = 177	Précoce n = 32	Tardive n = 145	< 33 SA n = 20	33-37 SA n = 39	> 37 SA n = 114
<b>Clinique</b>						
Choc (%)	23	38	20†	42	47	13*
Convulsion (%)	23	10	26†	16	29	24
Coma (%)	15	3	17†	11	23	12
Ventilation assistée (%)	33	31	33	66	53	20*
<b>Microbiologie</b>						
Sérotype K1 (%)	85	86	85	87	81	85
Culture LCR contrôle positive (%)	17	8	19	11	10	18
<b>Complications</b>						
État de mal (n)	6	0	6	0	3	3
Empyème/abcès (n)	7	1	6	0	1	6
Hydrocéphalie/dilatation (n)	8	1	6	0	2	5
<b>Décès (%)</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>20</b>	<b>14</b>	<b>7‡</b>

\*\*Terme manquant pour 4 patients  
\* p < 0,0001 ; † 0,05 < p < 0,1 ; ‡ p = 0,15

#### 4. Symptomatologie

Chez la femme enceinte les infections dues à *E. coli* se distinguent en trois types de pathologies : la colonisation urinaire gravidique, la cystite aiguë gravidique et la pyélonéphrite aiguë gravidique. Chez le nourrisson, plusieurs pathologies peuvent être observées comme des infections urinaires (cystite), mais aussi des septicémies voire des méningites (19).

##### a) Colonisation urinaire gravidique

La colonisation urinaire correspond à une bactériurie asymptomatique. Chez les femmes en dehors de la grossesse cette colonisation n'est qu'éphémère et sans conséquence chez celle-ci. Cependant chez les femmes enceintes, cette colonisation persiste en l'absence de traitement et peut évoluer vers une pyélonéphrite aiguë.

##### b) Cystite aiguë gravidique

La cystite se caractérise chez la femme enceinte, de la même manière que chez une femme en dehors de la grossesse. Les symptômes typiques sont :

- Brûlure et douleur mictionnelle
- Pollakiurie
- Mictions impérieuses
- Urines troubles
- Absence de fièvre et de douleur lombaire

### c) *Pyélonéphrite aiguë gravidique*

La Pyélonéphrite Aiguë Gravidique (PNA) est retrouvée dans 0,5 à 1% des grossesses, le plus souvent au cours du deuxième et troisième trimestre. Ici aussi les signes cliniques sont identiques à ceux de la femme en dehors de grossesse, mais les conséquences peuvent être plus graves. Les symptômes sont ceux d'une cystite, avec en plus la présence de fièvre et de douleurs lombaires prépondérantes. Si une femme enceinte présente ces deux derniers symptômes il est important qu'elle fasse un ECBU d'urgence et un bilan sanguin complet. Les PNA sont à l'origine d'une morbidité maternelle importante et peuvent être responsables du risque accru d'enfants nés prématurément. D'autres risques peuvent être associés à l'infection due à *E. coli* comme le retard de croissance ou l'infection du fœtus.

## 5. Diagnostic

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), chez les femmes enceintes sans risque particulier d'infection urinaire, une bandelette urinaire (BU) mensuelle est à réaliser à partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse. Si la BU est positive, cela montre la présence de leucocytes et de nitrites et un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) doit être effectué.

Concernant les femmes à risque d'infection urinaire, c'est-à-dire les femmes avec une uropathie sous-jacente organique ou fonctionnelle, diabétique ou avec des antécédents de cystites récidivantes, un ECBU est réalisé dès la première consultation puis un tous les mois dès le quatrième mois de grossesse. La bactériurie est considérée comme positive avec un nombre d'unité formant colonie par millilitre (UFC/mL) supérieur à  $10^5$  quel que soit le germe (38). Chez les nouveau-nés de moins d'un mois un ECBU est réalisé devant une fièvre isolée supérieure à 39°C depuis plus de 48h, notamment avec les facteurs de risque suivant : âge masculin, antécédent de pyélonéphrite aiguë ou d'uropathie. Chez les nouveau-nés de plus d'un mois sans facteur de risque il est préférable de réaliser une BU au préalable et en fonction de la positivité un ECBU est prescrit ou non (39).

### a) *Bandelette urinaire*

La bandelette urinaire réactive est utilisée pour dépister une infection urinaire. Elle permet de mettre en évidence la présence de leucocytes et/ou nitrites dans les urines. Les nitrites ne sont pas habituellement retrouvés dans les urines, sauf en

présence de certaines bactéries comme *E. coli* qui transforment les nitrates alimentaires en nitrites. Les résultats d'une BU peuvent être faussés si les urines n'ont pas séjourné assez longtemps dans la vessie, c'est pourquoi le prélèvement doit être réalisé à partir des premières urines du matin. Un apport alimentaire en nitrites, vitamine C ou la consommation d'aliment fortement coloré tel que la betterave peut fausser les résultats et entraîner un faux positif.

La bandelette doit être conservée dans le flacon d'origine, dans un endroit sec à une température comprise entre 15 et 30°C. De plus, il faut veiller au bon recueil des urines. Pour cela le patient doit :

- Bien se laver les mains au savon avant le prélèvement afin d'éviter toute contamination extérieure
- Prévoir un récipient sec et propre pour recueillir les urines. Rincer le récipient à l'eau claire et non avec un antiseptique, celui-ci pourrait fausser les résultats.
- Recueillir le deuxième jet d'urines
- Effectuer le test le plus rapidement possible après le recueil

Afin de réaliser le test, il faut plonger la bandelette dans l'urine en humectant toutes les zones réactives et non verser l'urine sur la bandelette. Retirer la bandelette du flacon aussitôt après et la maintenir horizontalement pour la lecture. Il faut tenir compte du temps indiqué sur la notice avant de pouvoir lire les résultats, jusqu'à 2 minutes environ pour les leucocytes (40).

#### *b) Examen cyto bactériologique des urines*

L'examen cyto bactériologique des urines ou ECBU permet de réaliser une cytologie et une bactériologie sur les urines. La cytologie permet d'étudier les différents types de cellules présents dans les urines tels que les hématies, les leucocytes, .... La bactériologie permet l'isolement, la quantification et l'identification des germes présents après la mise en culture. Un antibiogramme pourra ensuite être réalisé afin de déterminer la sensibilité du germe à différents antibiotiques et ainsi traiter plus facilement l'individu.

Afin de réaliser l'ECBU, les laboratoires d'analyses ou les pharmacies délivrent un flacon stérile pour le recueil. Il est important que les conditions d'asepsie soient rigoureuses pour éviter toute contamination extérieure, pouvant fausser les résultats.

Il est préférable de recueillir les urines du matin pour qu'elles aient séjourné suffisamment longtemps dans la vessie et avoir une quantité plus importante de bactéries, s'il y a infection. Avant le prélèvement il est important de se laver les mains et de les essuyer avec un linge propre, mais aussi de réaliser une toilette intime à l'aide d'eau et de savon. Ces règles d'hygiène permettent d'éviter la contamination du flacon avec les germes présents sur la peau ou les muqueuses. Le recueil se fait le plus fréquemment au milieu du jet, c'est-à-dire que la patiente doit éliminer le premier jet et recueillir les 20 à 30 mL d'urines qui suivent. Il est également nécessaire d'effectuer l'ECBU avant le début d'un traitement antibiotique, pour ne pas empêcher le développement des bactéries lors de la mise en culture par le laboratoire. L'analyse doit être réalisée le plus vite possible après le prélèvement. Le flacon ne peut pas être conservé plus de 2 h à température ambiante, mais il peut être conservé au réfrigérateur à 4° pour une durée de 24h. La patiente doit bien noter sur le flacon son nom et prénom ainsi que la date et l'heure du recueil sur le pot.

Chez les nourrissons le prélèvement a souvent lieu en laboratoire. Après une toilette intime, une poche stérile à usage unique est positionnée sur les organes génitaux. La poche est adaptée à l'anatomie du nourrisson. Le dispositif est laissé en place pendant trente minutes pour éviter toute contamination par les selles. Si le nourrisson n'a pas uriné durant ce délai, le dispositif est changé après une autre toilette intime. Une fois les urines recueillies, elles sont transférées dans un flacon et sont analysées directement par le laboratoire.

Les résultats de l'ECBU sont donnés dans les heures qui suivent, en revanche lors d'une infection, la culture des germes peut nécessiter 24 à 48h avant d'avoir des résultats concluants. Comme vu précédemment, la quantité de germes présents dans les urines s'exprime en unité formant colonie par millilitre (UFC/mL). Le seuil pour diagnostiquer une IU à *E. coli* est de à  $10^3$  UFC/mL. Concernant les leucocytes, le terme de leucocyturie est employée à partir à  $10^4$  leucocytes/mL d'urine et une infection urinaire peut être suspectée (41).

## 6. Traitements

### a) Femmes enceintes

Chez la femme enceinte le traitement antibiotique diffère selon la pathologie. La HAS recommande, lors d'une colonisation gravidique, l'initiation d'un traitement

antibiotique dès réception des résultats (pas de traitement probabiliste), répertorié dans le tableau 5. Une fois le traitement initié, un contrôle est effectué, 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement, par ECBU. Puis un ECBU mensuel est prescrit jusqu'à l'accouchement.

Tableau 5 : Recommandations des traitements lors d'une colonisation urinaire chez la femme enceinte, en 2016 par l'HAS.

1 <sup>ère</sup> intention	Amoxicilline à 1g trois fois par jour pendant 7 jours
2 <sup>ème</sup> intention	Pivmécollinam à 400mg deux fois par jour pendant 7 jours
3 <sup>ème</sup> intention	Fosfomycine/trométamol en prise unique
4 <sup>ème</sup> intention	Triméthoprimé à 300mg par jour pendant 7 jours (A éviter lors des deux premiers mois de grossesse)
5 <sup>ème</sup> intention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nitrofurantoïne à 100mg trois fois par jour pendant 7 jours (Contre-indication : insuffisance rénale avec clairance de la créatinine inférieure à 40mL/min. Effets secondaires : pulmonaire et hépatique si plus de 10 jours de traitement)</li> <li>• Cotrimoxazole à 1 comprimé deux fois par jour pendant 7 jours</li> <li>• Amoxicilline/Ac.clavulanique 1g trois fois par jour pendant 7 jours</li> <li>• Céfixime à 200mg deux fois par jour ou ciprofloxacine à 500mg deux fois par jour pendant 7 jours</li> </ul>

Lors d'une cystite aiguë chez la femme enceinte l'HAS recommande un traitement probabiliste (tableau 6), à commencer sans attendre les résultats de l'analyse :

Tableau 6 : Traitement probabiliste pour une cystite aiguë chez la femme enceinte d'après les recommandations de l'HAS en 2016.

1 <sup>ère</sup> intention	Fosfomycine trométamol en prise unique
2 <sup>ème</sup> intention	Pivmécollinam à 400mg deux fois par jour pendant 7 jours
3 <sup>ème</sup> intention	Nitrofurantoïne à 100mg trois fois par jour pendant 7 jours (attention au CI et EI)

Après réception des résultats, le traitement est adapté en fonction de l'antibiogramme. Cette adaptation suit les recommandations décrites dans le tableau 5.

Lors d'une pyélonéphrite aiguë, il y a forcément une évaluation hospitalière initiale et la mise en place d'un traitement antipyrétique (paracétamol). L'ECBU est

réalisé en urgence et un traitement antibiotique est démarré le plus précocement possible. Le traitement consiste en une injection de céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) en intraveineux (IV). Si des risques de gravité sont observés, la patiente est hospitalisée avec comme traitement : C3G en IV et amikacine pendant 1 à 3 jours. En cas d'allergie des alternatives peuvent être proposées après avis d'un spécialiste. Un relais par voie orale (tableau 7), adapté à l'antibiogramme, est recommandé pour une durée totale de 10 à 14 jours (19,38).

Tableau 7 : Relais d'antibiothérapie par voie orale lors d'une pyélonéphrite aiguë gravidique.

1 <sup>ère</sup> intention	Amoxicilline à 1g trois fois par jour
2 <sup>ème</sup> intention	Amoxicilline/Ac.clavulanique 1g trois fois par jour
3 <sup>ème</sup> intention	Céfixime à 200mg deux fois par jour
4 <sup>ème</sup> intention	Ciprofloxacine à 500mg deux fois par jour

*b) Nouveau-nés*

La SFN recommande une antibiothérapie spécifique en fonction de la situation rencontrée (14). En cas d'infection maternelle en cours documentée, il est recommandé de prendre en compte la bactérie isolée chez la mère afin d'adapter l'antibiotique chez le nouveau-né. Ainsi lorsque l'ECBU ou l'hémoculture maternelle est positif à *E. coli*, une bithérapie est initiée :

- Céfotaxime à 100mg/kg/24h en 2 injections IVL 20 minutes
- Gentamicine en injection IVL 30 minutes

Après les résultats d'analyses du nouveau-né le traitement est adapté selon l'antibiogramme :

- Si confirmation avec hémoculture positive sans localisation méningée
  - Céfotaxime à 100mg/kg/24h en 2 injections IVL de 20 minutes pendant 7 jours
- Si confirmation avec hémoculture positive avec localisation méningée
  - Céfotaxime à 200mg/kg/24h en 2 injections IVL 20 minutes jusqu'au septième jour de vie puis céfotaxime à 200mg/kg/24h en 4 injections en IVL 20 minutes pour une durée de 21 jours au total.



## C. *Listeria monocytogenes*

### 1. Agent causal

*L. monocytogenes* appartient à la famille des *Listeriaceae*. C'est une bactérie dite intracellulaire facultative, ce qui lui permet de survivre et de croître à l'intérieur des cellules de l'hôte infecté. *L. monocytogenes* est une bactérie à Gram positif, se présentant sous la forme de bâtonnet court et régulier nommé bacille. Ces bacilles peuvent être regroupés en petit amas ou former des chaînes courtes. La taille d'un bacille est de 0,5 à 2 µm de longueur et 0,5 µm de largeur. La présence d'une ciliature péritriche permet à celle-ci d'être mobile à 22°C, cependant à une température supérieure à 37°C elle reste immobile. *L. monocytogenes* est non capsulée, non sporulée et non acido-alcoolrésistante. De plus cette bactérie a la capacité d'être aérobie micro-aérophile et anaérobie facultative (42).

*L. monocytogenes* se cultive sur gélose Columbia au sang avec ou sans acide nalidixique et colistine. Ces deux antibiotiques permettent de rendre le milieu sélectif des bactéries à Gram positif. Après 24h d'incubation, entre 24°C et 37°C, des colonies transparentes, irisées bleu/vert avec une zone de β-hémolyse, sont visibles. C'est une bactérie catalase positive et oxydase négative, capable d'hydrolyser rapidement l'esculine et de fermenter le glucose (29). Le système standardisé nommé « Galerie Api Listeria », permet d'identifier plus précisément l'espèce. Cette galerie réalise une dizaine de tests enzymatiques en même temps. Les résultats obtenus donnent un profil numérique identifiable à partir de la base de données.

*L. monocytogenes* possède treize sérovars différents. Ceux-ci sont définis par la présence des antigènes cellulaires et flagellaires nommés respectivement O et H (43). Le rapport d'activité du Centre National de Référence des *Listeria* (CNRL) répertorie 359 souches de *L. monocytogenes* d'origine humaine en 2014 (44). Ces différentes souches ont été classées en fonction de leur sérovar dans le tableau 8. La détermination de ces sérovars se fait par une sérogroupage par polymérase chain reaction (PCR). Cette méthode permet d'identifier 5 groupes PCR nommés IIa, IIb, IIc, IVb et L. Les sérogroupes IIa, IIb, IVb sont les plus fréquemment impliqués dans les pathologies humaines.

Tableau 8 : Répartition des différentes souches de *L. monocytogenes*, par année depuis 2006. Données répertoriées par le CNRL : Centre National de Référence des *Listeria* dans le rapport d'activité de 2014 (48).

Groupe PCR	Souches du sérovar	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
IIa	1/2a ou 3a	79 (29%)	90 (30%)	89 (33%)	88 (28%)	100 (34%)	85 (31%)	98 (29%)	135 (37%)	137 (38%)
IIb	1/2b, 3b ou 7	47 (17%)	45 (15%)	27 (10%)	47 (14%)	40 (13%)	40 (14%)	43 (13%)	32 (9%)	39 (11%)
IIc	1/2c ou 3c	11 (4%)	14 (5%)	11 (4%)	24 (8%)	5 (2%)	6 (2%)	12 (3%)	12 (3%)	9 (3%)
IVb + IVb-v1*	4b, 4d ou 4e	133+1 (50%)	151+2 (50%)	141 (53%)	159 (50%)	153 (51%)	146 (53%)	185 (55%)	182+2 (51%)	172+2 (48%)
L	4ab ou 4c ou 4a	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Total</b>		<b>271</b>	<b>303</b>	<b>268</b>	<b>319</b>	<b>298</b>	<b>277</b>	<b>338</b>	<b>363</b>	<b>359</b>

\* variant du Groupe PCR IVb

## 2. Mode de contamination

*L. monocytogenes* contamine tout aussi bien l'Homme que les animaux. C'est une bactérie ubiquiste, tellurique et très résistante en milieu extérieur. Grâce à sa capacité à se développer à des températures comprises entre 4° et 45°, elle est retrouvée dans les sols, les végétations, les lacs, les rivières, .... Les ruminants sont principalement contaminés par un mauvais ensilage. Eux-mêmes contaminent l'environnement par leurs excréments, qu'ils soient sains ou malades, notamment les bovins, ovins et porcins qui hébergent naturellement cette bactérie dans leur tube digestif. La listériose étant une zoonose, l'agent pathogène est transmis à l'homme par les animaux et inversement (45).

Le tableau 9 répertorie l'origine des 359 souches humaines de *L. monocytogenes* reçues par le CNRL en 2014. L'homme se contamine principalement par la consommation de produits laitiers « en l'état », c'est-à-dire n'ayant pas subi de traitement listéricide comme la pasteurisation. Mais il peut aussi se contaminer en consommant des aliments tels que de la viande, des produits de la pêche infestés ou des végétaux souillés (43,44).

Tableau 9 : Distribution par groupe PCR par catégorie d'aliments des souches de *Listeria monocytogenes* reçues en 2014 de laboratoires français. Ces données sont comparées à la distribution par groupe PCR des souches humaines françaises répertoriées par le CNRL (44).

Groupe PCR	viande et produits carnés	lait et produits laitiers	produits de la pêche	végétaux	autres aliments	origine non précisée	Total	Souches humaines
Ila	180	187	105	1	53	4	530 (57%)	137 (38%)
Ilb	8	83	4	1	7	3	106 (11%)	39 (11%)
Ilc	57	13	9	1	10	0	90 (10%)	9 (3%)
IVb	36	129	3	0	32	4	204 (22%)	172+2 (48%)
L	0	0	0	0	0	0	0 (0%)	0 (0%)
<b>Total</b>	<b>281</b>	<b>412</b>	<b>121</b>	<b>3</b>	<b>102</b>	<b>11</b>	<b>930</b>	<b>359</b>

La porte d'entrée principale de l'infection est donc la voie digestive. L'acide gastrique présent dans l'estomac va détruire la majeure partie des bactéries. Ainsi, seulement les aliments fortement contaminés présentent un risque pour l'homme. Les bactéries vont ensuite traverser l'épithélium via les cellules M permettant une prolifération des micro-organismes dans l'intestin. Le système immunitaire se défend à l'aide des monocytes et des macrophages, qui vont phagocyter les micro-organismes. *L. monocytogenes* va pouvoir se multiplier à l'intérieur des monocytes qui vont le véhiculer dans l'organisme et le relâcher dans la circulation sanguine. Chez un patient immunocompétent le système immunitaire contrôle l'infection. Cependant, lors d'une inoculation massive ou chez les patients immunodéprimés et chez certains sujets fragiles tels que la femme enceinte ou le nouveau-né, le système immunitaire n'est pas suffisant. Comme le montre la figure 9, *L. monocytogenes* est transmis au fœtus *via* le placenta. La bactérie va disséminer au niveau du foie et de la rate pouvant aller jusqu'au système nerveux central (46).

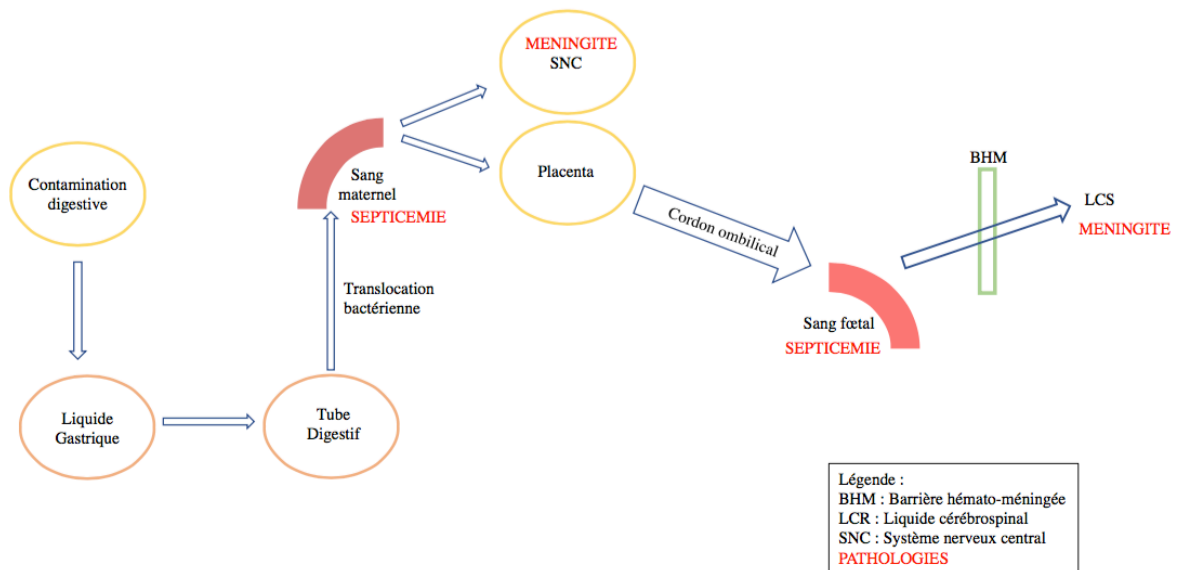


Figure 9 : Physiopathologie des infections dues à *L. monocytogenes*.

### 3. Epidémiologie

Les infections dues à *L. monocytogenes* sont des maladies à déclaration obligatoire (MDO) depuis 1998. La surveillance de la listériose humaine se fait par l'intermédiaire de plusieurs organismes au sein de la cellule « Listeria » créées en 1992. Elle se compose de l'institut de veille sanitaire (InVS), de la direction générale de la santé (DGS), de la direction générale de l'alimentation (DGAL), de la direction générale de la consommation, de la concurrence, et de la répression des fraudes (DGCCRF), du laboratoire national de référence de *L. monocytogenes* (LNRI) appartenant à l'agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), ainsi que le centre national de référence des *Listeria* (CNRI). Le CNRI possède aussi un rôle d'investigation pour déterminer l'origine alimentaire des différents cas de listérioses (44).

La listériose se présente principalement sous formes sporadiques mais peut aussi être à l'origine d'épidémies. La population à risque concerne les âges extrêmes : les nouveau-nés et les personnes âgées de plus de 70 ans, mais aussi les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées (44). Les infections néonatales dues à *L. monocytogenes* ont fortement diminué au cours des dernières années. Le nombre de cas est passé de 60 cas pour 100 000 naissances en 1984 à 5 cas pour 100 000 naissances en 2006, soit une diminution d'un facteur 12, visible dans l'annexe 3. La diminution du nombre de cas de listériose s'explique par la mise en place de différentes réglementations sanitaires depuis 1984 : l'instauration de la réglementation sur les

fromages en 1984, suivie par celle sur la charcuterie et autres aliments, ainsi que la mise en place de recommandations hygiéno-diététiques entre 1992 et 1995.

L'InVS a répertorié les données épidémiologiques du nombre de cas de listériose déclarée par an en France entre 1999 et 2017 dans un tableau figuré en annexe 4. Dans ce tableau les infections dues à *L. monocytogenes*, sont séparées en fonction de la forme materno-néonatale ou non. La listériose materno-néonatale (LMN) regroupe les infections concernant les femmes enceintes isolées, les fœtus, les mort-nés, les nouveau-nés de moins d'un mois. Ce tableau montre que les LMN représentent, en 2017, 9% des listérioses en France. Ce chiffre diminue au cours des années, cependant il reste malgré tout une létalité de 19% qui pourrait être évitée (47).

Selon une étude de Girard *et al.* en 2014, portant sur la listériose materno-néonatale, les femmes enceintes consommeraient des aliments à risque lors de la grossesse. En effet, comme le montre la tableau 10, parmi 509 femmes 405 ont avoué avoir consommé au moins un produit non recommandé lors de leur grossesse. Parmi les produits consommés, les aliments types pâtés (rillettes), saumon fumé et fromage non pasteurisé sont retrouvés (48).

Tableau 10 : Caractéristiques des cas de listérioses materno-néonatales en France de 1999 à 2011.

Characteristics	Population	Missing data
Age of mothers, in years: mean ( $\pm$ SD)	29.5 ( $\pm$ 6.1)	10
Type of pregnancy-related listeriosis: n (%)		
Foetal loss (miscarriage or stillbirth)	166 (27%)	0
Live-born neonatal listeriosis	351 (58%)	0
Maternal infection with ongoing pregnancy	89 (15%)	0
Gestational age: median (range)	32 (5-41)	21
Completed food questionnaire: n (%)	509 (84%)	0
At least one not recommended product consumed: n (%)	405 (80%)	0
Number of different types of not recommended food products consumed: median (range)	3 (1-14)	0
Type of not recommended products consumed: n (%)		
Pâté	256 (51%)	0
Dried sausage	208 (41%)	0
Smoked salmon	165 (33%)	0
Unpasteurised cheeses	101 (20%)	0

Le CNRL a répertorié les souches de *L. monocytogenes* les plus fréquentes lors des infections materno-néonatales (tableau 11) (44).

Tableau 11 : Répartition des groupes PCR des souches de *L. monocytogenes* selon les formes cliniques en 2014.

	Materno-néonatale	Septicémie	Infections du système nerveux central	Autres formes	Total
Ila	12	90	27	8	137
Ilb	3	24	10	2	39
Ilc	0	7	1	1	9
IVb + IVb-v1*	29+2	88	46	9	172+2
L	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>209</b>	<b>84</b>	<b>20</b>	<b>359</b>

\* variant Groupe PCR IVb

Parmi les 46 cas des formes cliniques materno-néonatales diagnostiquées en 2014, les groupes PCR Ila et IVb sont les plus courants. Lorsque que l'on compare ces données à la tableau 9, on peut constater que la femme enceinte se contamine principalement lors de consommations de produits laitiers.

#### 4. Signes cliniques

La période d'incubation d'une infection due à *L. monocytogenes* est très variable chez l'Homme, en effet elle peut aller de quelques jours à plus d'un mois. Chez la femme enceinte les signes cliniques sont différents des infections hors grossesse. En effet chez l'adulte, *L. monocytogenes* peut être responsable de bactériémie, d'infections neuro-méningées tels qu'une méningite ou une méningoencéphalite, mais aussi d'autres formes cliniques moins caractéristiques. Cependant chez la femme enceinte les symptômes ressemblent plus à un tableau pseudo-grippal avec de la fièvre, des céphalées, des myalgies, une rhinopharyngite et quelques troubles digestifs. Chez certaines femmes l'infection peut être pauci-symptomatique voire totalement asymptomatique. Lors d'une infection au cours de la grossesse, si aucun traitement n'est instauré, cela peut avoir de graves conséquences pour le fœtus comme par exemple des avortements spontanés, des morts fœtales *in-utero* ou bien encore des accouchements prématurés (19).

Concernant les nouveau-nés, l'infection néonatale précoce se définit par une septicémie sévère, non spécifique avec une atteinte multiviscérale. L'infection néonatale tardive peut se manifester sous deux formes différentes : la listériose bactériémique ou la méningite isolée. La listériose bactériémique néonatale aussi appelée granulomatose septique infantile est souvent létale pour le nouveau-né. Elle se caractérise par une détresse néonatale avec atteinte multiviscérale (pneumopathie, méningite, hépato-splénomégalie, ...) et un état infectieux grave. Une méningite isolée

tardive ayant lieu entre le 10<sup>ème</sup> et le 20<sup>ème</sup> jour de vie, peut apparaître. Celle-ci est plus rare et moins grave (19).

## 5. Diagnostic

Le diagnostic d'infection à *L. monocytogenes* est à réaliser devant toute fièvre maternelle inexplicée durant la grossesse ou pendant le travail, mais aussi lors d'un accouchement prématuré inexplicé, lors d'une détresse néonatale ou lors d'une souffrance fœtale aiguë.

Chez la femme enceinte il existe différents types de prélèvements tels que l'hémoculture, le prélèvement de liquide amniotique, de placenta et de lochies au cours de l'accouchement. Chez le nouveau-né les prélèvements effectués sont le sang, le LCR, les sécrétions nasales, pharyngées, conjonctivales ou le liquide gastrique.

Le diagnostic peut se faire selon deux méthodes : diagnostic direct ou diagnostic indirect. Le diagnostic direct repose sur la mise en évidence de la bactérie principalement dans les hémocultures ou le LCR. Pour cela l'examen microscopique permet de voir un petit bacille à Gram positif regroupé en chaînette. Cet examen est associé à la mise en culture et l'identification des critères biochimiques décrits précédemment.

Le diagnostic indirect repose sur la présence ou non d'anticorps dirigés contre les antigènes somatique O et flagellaire H des sérotypes IIa et IVb. Différentes méthodes peuvent être utilisées, la plus courante étant la réaction d'agglutination. Celle-ci consiste à mettre en contact le sérum avec l'antigène spécifique et observer une agglutination ou non. Cependant celle-ci n'est pas totalement spécifique. D'autres méthodes peuvent être associées, comme par exemple le dosage des anticorps dirigés contre la listériolysine O, qui apparaissent après le début de l'infection et persistent plusieurs mois après. Pour doser ces anticorps plusieurs techniques peuvent être utilisées : le dot-blot ou la séro-agglutination (43).

## 6. Traitements

Lorsque la mère est infectée par *L. monocytogenes* une antibiothérapie sera mise en place lors de la grossesse, pour éviter toute contamination du fœtus. Le traitement est à mettre en place le plus rapidement possible. Charlier-Woerther *et al.* regroupent dans la figure 10 les différentes recommandations pour la prise d'antibiotiques en fonction de la situation clinique (43). *L. monocytogenes* est sensible à la plupart des antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram positif. Comme on peut le voir, dans toutes les situations cliniques indiquées dans la figure 10, le traitement de première intention est l'amoxicilline, avec une durée de traitement variant selon les cas. Si le diagnostic est confirmé, l'association avec de la gentamicine est conseillée.

Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge des listérioses materno-néonatales			
Situation clinique	Première ligne	Deuxième ligne	Troisième ligne
Listériose confirmée chez une femme enceinte	Amoxicilline 100 mg/kg/j en 3 fois, 14–21 j + Gentamicine 5 mg/kg/j en 1 fois, 3–5 j	Cotrimoxazole po (800/160) : 1 cp × 2 ou 3/j, 14–21 j ou IV 2 ampoules × 2 ou 3/j + Gentamicine 5 mg/kg/j en 1 fois, 3–5 j	Avec avis infectiologique Vancomycine Dose de charge 15 mg/kg en 1h30 puis 30 mg/kg/j IVSE, 14–21 j + Gentamicine 5 mg/kg/j en 1 fois, 3–5 j
Fièvre non documentée chez une femme enceinte	Amoxicilline 1 g × 4/j, 7–14 jours	Avec avis infectiologique Érythromycine 2 cp à 500 mg × 3/j, 14 j ou Cotrimoxazole (800/160) 1 cp × 2 ou 3/j, 14 j	–
Fièvre pendant le travail	Amoxicilline 100 mg/kg/j en 3 fois, pendant 7 jours à prolonger si listériose confirmée Réévaluation infectiologique après l'accouchement En cas de signes de gravité, le traitement associe en plus céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération et une dose de gentamicine	Vancomycine Dose de charge 15 mg/kg en 1h30 puis 30 mg/kg/j IVSE Réévaluation infectiologique après l'accouchement	–
Listériose néonatale	Amoxicilline 200 mg/kg/j en 4–6 fois, 21 j + Gentamicine 3–5 mg/kg/j, 21 j	–	–

Figure 10 : Recommandations médicamenteuses pour la prise en charge des listérioses materno-fœtales.

Concernant le traitement de la méningite bactérienne du nouveau-né à *L. monocytogenes*, il est identique au traitement de la listériose néonatale, avec l'association d'amoxicilline et de gentamicine en IVL (49).



## D. *Bordetella pertussis*

### 1. Agent causal

*B. pertussis*, auparavant nommée *Haemophilus pertussis*, est l'agent responsable de la coqueluche. Cette bactérie appartient à la famille des *Alcaligenaceae*. Etymologiquement « pertussis » signifie toux sévère. *B. pertussis* se présente sous la forme de coccobacille à Gram négatif de petite taille. Généralement elle mesure entre 0,5 et 1 µm. Elle a pour caractéristique d'être encapsulée et immobile malgré la présence de cils externes. C'est un micro-organisme aérobic strict, spécifique de l'homme, dont la température de croissance optimale est comprise en 34°C et 37°C. C'est un agent qui produit des toxines extracellulaires telles que la toxine pertussique, l'adénylate cyclase invasive et la toxine cytotrachéale, responsables de sa pathogénicité (25).

Cette bactérie est aussi nommée bacille de Bordet et Gengou en raison des deux chercheurs ayant été les premiers à cultiver cette bactérie. *B. pertussis* est une bactérie exigeante sur le plan nutritionnel. Afin de pouvoir la cultiver il faut un milieu riche en nicotinamide. De nos jours, le milieu spécifique utilisé pour sa culture est le milieu Bordet et Gengou composé d'acide nicotinique et de céfalexine. Ce dernier est un antibiotique permettant de rendre le milieu sélectif des *Bordetella*. Après 5 jours d'incubation, il est possible d'observer des colonies caractéristiques en gouttelettes de mercure et hémolytiques. Cette bactérie a les caractéristiques d'être catalase et oxydase positive (50,51).

### 2. Mode de contamination et physiopathologie

*B. pertussis* est un agent pathogène respiratoire qui se transmet par voie aérienne, notamment lors d'un contact rapproché avec une personne contaminée qui tousse. La transmission se fait par l'intermédiaire de gouttelettes en suspension dans l'air. C'est une pathologie intrafamiliale ou intra-collective (école, crèche, ...). La transmission peut être verticale, entre adulte et enfant, ou horizontale entre enfants durant l'ère pré-vaccinale. La période de contagion a lieu lors de la phase catarrhale. La contagion est nulle après 3 semaines d'évolution sans traitement, ou après 5 jours de traitement efficace. C'est une bactérie qui se transmet très facilement et qui contamine entre 80 à 90% des personnes vulnérables. Comme le montre la figure 11, une fois la bactérie inhalée ou inspirée, elle colonise l'épithélium cilié de l'arbre

bronchique en se liant aux cellules des voies respiratoires. La production de toxine, entraîne des lésions locales au niveau des cils des cellules épithéliales conduisant à une pathologie de longue durée (25,26,51).

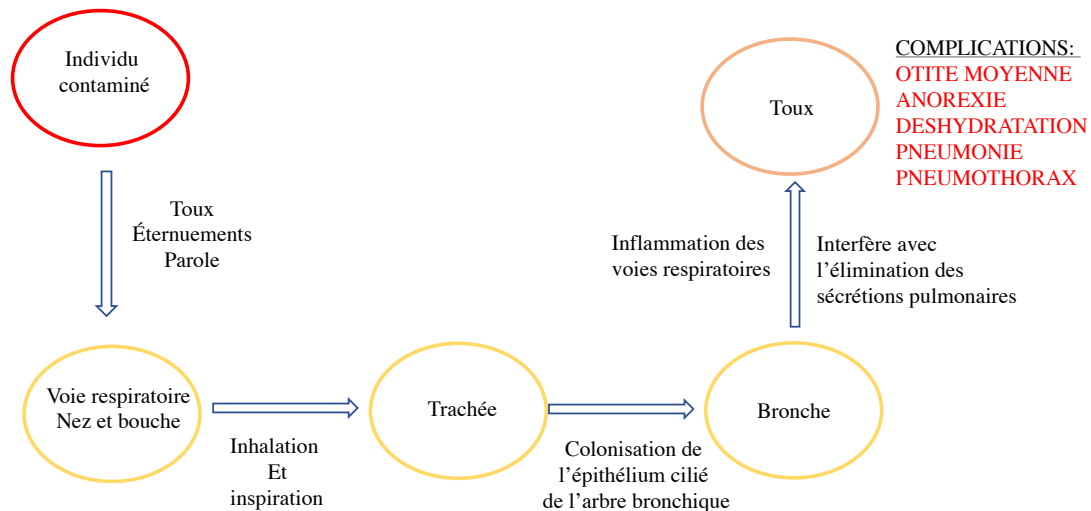


Figure 11 : Physiopathologie de la coqueluche.

### 3. Epidémiologie

Jusqu'en 1986 la coqueluche était une maladie à déclaration obligatoire. Depuis 1996 la surveillance de la coqueluche se fait essentiellement par le réseau national de la coqueluche (RENACOQ). Ce réseau regroupe 42 établissements hospitaliers pédiatriques en France. Les résultats sont analysés par le centre national de référence de la coqueluche et autres bordetelloses (CNR) de l'institut Pasteur à Paris (52). L'Agence régionale de santé (ARS) répertorie la survenue de cas groupés ou d'infections nosocomiales notifiées par un médecin. A partir des informations fournies, une enquête est réalisée pour déterminer le contaminateur et les cas secondaires. Les cas groupés correspondent d'après les autorités de santé à deux cas confirmés de coqueluche que ce soit cliniquement, biologiquement ou épidémiologiquement. Ces cas peuvent être concomitants ou successifs, séparés par une période d'incubation, survenant dans un même lieu géographique. Depuis le premier janvier 2017, le réseau Sentinelles a mis en place une surveillance des cas de coqueluche confirmés, vus en consultation de médecine générale. Parmi les différents objectifs du réseau Sentinelles il y a notamment l'estimation de l'incidence de la coqueluche en milieu communautaire en fonction de l'âge, mais aussi la contribution à évaluer l'efficacité des vaccins acellulaires (26).

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a recensé en 2014, 24 millions de cas de coqueluche chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Parmi eux 160 700 décès ont été observés dans le monde. Ces chiffres sont sous-estimés car tous les pays n'ont pas mis en place de système de surveillance pour la coqueluche (53). En France, RENACOQ analyse l'incidence des cas de coqueluche. Dans l'annexe 5 figure un tableau regroupant les cas de coqueluche chez les nourrissons de moins de 6 mois entre 1996 et 2015. Le nombre de cas de coqueluche chez les nourrissons a diminué au cours des années, passant de 184 cas en 1996 à 47 cas en 2015. Parmi ces cas aucun décès n'a été référencé, cependant 38% des nourrissons ont eu besoin d'une réanimation et 62 % ont eu une toux qui a duré plus de 21 jours.

Dans l'annexe 5, parmi les nouveau-nés de moins de six mois, on observe que des pics de coqueluche ont eu lieu notamment en 2000, 2005, 2012 et 2013 avec respectivement environ 200, 180, 150 et 160 cas de coqueluche évitables mais non évités. Les dernières données de RENACOQ (figure 12) montrent que 2016, était l'année avec le moins de cas de coqueluche chez les enfants de 3 mois à 17 ans avec moins de 50 cas, de même, chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois avec environ 25 cas (54).

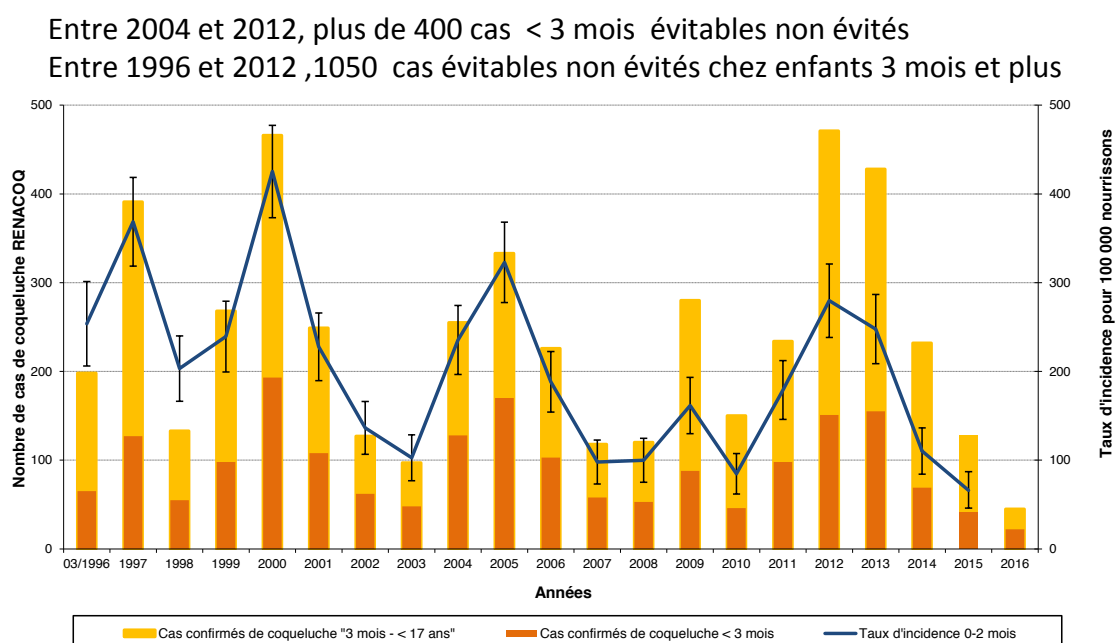


Figure 12 : Répartition des cas de coqueluche diagnostiqués entre 1996 et 2016 en fonction de l'âge de l'enfant, d'après les données de RENACOQ.

#### 4. Diagnostic

Le diagnostic de l'infection due à *B. pertussis* est réalisé devant trois critères :

- Tableau clinique avec anamnèse évocatrice
- Persistance de la toux supérieure à sept jours ou aggravation de celle-ci
- Identification du contaminateur dans l'entourage proche de l'individu

Il existe trois examens à effectuer dans le diagnostic de la coqueluche, la sérologie, la culture et la polymérase chain reaction quantitative (qPCR) aussi nommée PCR en temps réel. Depuis mars 2011 la sérologie n'est plus recommandée et n'est plus remboursée devant le manque de fiabilité de cet examen. Les deux autres examens sont réalisés selon la phase clinique du patient, sachant que durant le début de la phase paroxystique, la détection du matériel génétique par qPCR est plus élevée.

- Si la toux est inférieure à 15 jours (phase catarrhale) → culture et / ou qPCR
- Si la toux dure depuis 15-20 jours (phase paroxystique) → qPCR
- Si la toux dure depuis plus de 21 jours → recherche de cas secondaire avec une toux depuis moins de 21 jours.

Les différents examens sont effectués à partir d'écouvillonnage ou d'aspiration nasopharyngée. La qPCR est l'examen le plus sensible mais il n'est pas spécifique de *B. pertussis*. Il détecte aussi *Bordetella parapertussis* responsable d'un syndrome para-coquelucheux et *Bordetella holmessi* qui est une bactérie opportuniste chez l'adulte et l'adolescent aussi responsable d'un syndrome para-coquelucheux et d'un syndrome septicémique (26).

#### 5. Traitements

Le traitement de référence de la coqueluche est un macrolide soit érythromycine, azithromycine ou clarithromycine (25,26). L'antibiotique est choisi en fonction de l'individu :

- Chez un nouveau-né : clarithromycine 15mg/kg/jour en deux prises pendant 7 jours ou azithromycine 20 mg/kg/jour en une prise pendant 3 jours
- Chez l'adulte : érythromycine 40 ou 60 mg/jour pendant 14 jours

L'efficacité de l'antibiotique est plus importante lors de la phase catarrhale. Cependant la prise pendant la phase paroxystique permet de diminuer la transmission de la

bactérie. De même la prise d'antibiotique permet de diminuer la contagiosité plus rapidement et de diminuer la durée de l'éviction scolaire :

- 3 semaines d'éviction scolaire après le début de la toux si aucun traitement antibiotique efficace
- 5 jours si traitement à la clarithromycine
- 3 jours si traitement à l'azithromycine

## V. Conseils à la femme enceinte par le pharmacien

### A. Prévention

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la prévention englobe les mesures permettant d'empêcher l'apparition de la maladie, de réduire la gravité de la maladie et ses conséquences. Pour cela l'OMS distingue trois types de prévention :

- La prévention primaire : « Ensemble des actes visant à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population et à donc réduire, autant que faire se peut les risques d'apparition de nouveaux cas. » (55). Cette prévention fait appel à des mesures individuelles (hygiène corporelle, alimentation, activité physique, vaccinations, ...) et collective (vaccinations, hygiène de l'habitat et du lieu de travail, ...).
- La prévention secondaire : « Diminuer la prévalence d'une maladie dans une population. Ce stade recouvre les actes destinés à agir au tout début de l'apparition du trouble ou de la pathologie afin de s'opposer ou encore pour faire disparaître les facteurs de risque »(55). Elle prend en compte le dépistage précoce et le traitement des premières atteintes.
- La prévention tertiaire : « Diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récives dans une population et de réduire les complications, invalidité ou rechutes consécutives à la maladie » (55). Elle s'étend au domaine de la réadaptation en favorisant la réinsertion professionnelle et sociale après la maladie.

Concernant les infections néonatales, les principaux types de prévention utilisés sont la prévention primaire et la prévention secondaire.

## 1. Prévention primaire

### a) *La vaccination*

#### (1) *Streptococcus agalactiae*

Actuellement, il n'existe pas encore de vaccin pour la prévention des infections dues à *S. agalactiae*. Cependant, l'antibioprophylaxie utilisée de nos jours pour prévenir les INP à *S. agalactiae*, n'est pas efficace pour prévenir les INT. Ainsi le développement d'un vaccin suscite un grand intérêt chez les chercheurs. De même, l'émergence de souches résistantes principalement aux macrolides, renforce cet intérêt. Actuellement plusieurs essais cliniques sont en cours de réalisation. Ils se basent principalement sur la capsule des différents sérotypes de SGB. Cependant la synthèse d'un vaccin efficace contre tous les sérotypes reste un problème. Avant que ces vaccins puissent obtenir une autorisation de mise sur les marché différentes analyses doivent être effectuées. Il existe quatre phases lors des essais cliniques :

- La phase I : les essais sont réalisés chez des sujets volontaires sains. Ils permettent de s'assurer que les résultats concernant la toxicité lors de l'étude pré-clinique sont comparables. Ils déterminent aussi la dose maximale du médicament tolérée chez l'homme. Dans un troisième temps ils mesurent le devenir du médicament au sein de l'organisme en fonction de son mode d'administration.
- La phase II : Une fois que la phase I a donné des résultats probants, la phase II est initiée sur plus de volontaires (une centaine) dans la population cible. Cette phase a pour but de déterminer la posologie optimale en termes d'efficacité et de tolérance.
- La phase III : Ces essais sont réalisés sur plusieurs milliers de personnes, représentatifs de la population cible. Cette étude a pour but de comparer le produit avec des traitements commercialisés ou avec un placebo. Cette phase est souvent réalisée en double aveugle, c'est-à-dire que ni le patient, ni le médecin ne sont au courant du traitement attribué. A l'issue de cette phase, les résultats sont soumis aux Autorités européennes de santé (EMA) pour obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).
- La phase IV : cette phase a lieu après l'AMM, elle permet d'approfondir les connaissances sur le médicament. La pharmacovigilance permet de détecter

les effets indésirables qui n'ont pas été mis en évidence lors des essais cliniques (56).

Actuellement, trois laboratoires réalisent des essais cliniques sur un vaccin contre l'infection à SGB. Dans le tableau 12 sont répertoriées les différentes études en cours sur ces vaccins, disponibles sur le site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Tableau 12 : Répertoires des différents essais cliniques en cours sur la vaccination contre *S. agalactiae* chez les femmes enceinte. (Liste non exhaustive).

Laboratoires	Candidat	Préclinique	Phase I	Phase II	Références des essais cliniques en cours
Novartis / GSK	Vaccin trivalent conjugué <sup>1</sup>	X	X	X	NCT02046148 NCT01193920 NCT01446289
NIAID du NIH	Vaccin SGB sérotype III T-T (Tetanus Toxoid)	X	X	X	NCT00128219
Minervax	Vaccin SGB-NN	X	X		NCT02459262

Légende : GSK : GlaxoSmithKline, NIAID : National Institutes of Allergy and Infectious diseases, NIH : National Institutes of Health, 1 : Vaccin trivalent contenant les polysaccharides capsulaires des serotypes Ia, Ib et III de SGB, conjugué à la protéine CRM197. Les essais cliniques sont disponibles sur le site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Ces différents vaccins sont toujours en cours d'études cliniques, mais les premiers résultats publiés sont encourageants. En effet la vaccination de la mère au cours de la grossesse permettrait la transmission d'anticorps contre SGB au fœtus lors de la grossesse. Les études actuelles recherchent la dose à administrer pour être efficace avec un minimum d'effets indésirables, le nombre d'administrations et la durée de vie des anticorps (57–61).

## (2) *Bordetella pertussis*

La coqueluche est l'une des premières causes de décès chez les nouveau-nés de moins de trois mois. L'immaturation du système immunitaire du nourrisson fait que la vaccination n'est envisageable qu'à partir de deux mois. Ainsi entre zéro et deux mois le nourrisson est sensible à tout agent microbien. Les recommandations vaccinales sont mises à jour tous les ans et sont présentées sur le site [vaccination-info-service.fr](http://vaccination-info-service.fr). Pour la coqueluche la première injection est à réaliser à l'âge de deux mois puis une

autre injection à 4 mois et 11 mois. Le premier rappel a ensuite lieu à l'âge de 6 ans. Le calendrier vaccinal de la coqueluche est détaillé dans le tableau 13.

Tableau 13 : Calendrier vaccinal de la coqueluche pour 2019 (62).

Vaccins	Âge	Dénomination	Composition
Obligatoire	2 mois	Infanrixhexa®	DTCaPolio, Hib, HepB
	4 mois	Vaxelis®	
	11 mois	Hexyon®	
Recommandé	6 ans	Tetravac® Infanrixtetra®	DTCaPolio
	11-13 ans	Repevax®	dTcaPolio
	25 ans	Boostrixtetra®	

Légende : D : Diphtérie dose entière, d : Diphtérie dose réduite (anatoxine), Ca : Coqueluche dose entière, ca : Coqueluche dose réduite (Antigène : anatoxine, hémagglutinine filamentaire, pertactine, fimbriae type 2 et 3), T : Tétanos (anatoxine), Hib : Haemophilus influenzae de type B (Polyoside conjugué à l'anatoxine tétanique), HepB : Hépatite B (Antigène de surface), Polio : Poliomyélite (Virus inactivé).

La coqueluche se transmet principalement par un adulte contaminé, pour lequel la vaccination n'est plus à jour. A savoir que la coqueluche n'est pas immunisante et la durée de protection du vaccin dure entre 5 et 10 ans. La principale prévention de la coqueluche chez les nouveau-nés est la méthode de vaccination dite « cocooning ». Cette méthode concerne :

- Les adolescents et adultes de l'entourage du nourrisson de moins de six mois
- Si la vaccination date de plus de dix ans :
  - Adulte avec projet d'enfant
  - Entourage de la famille de la femme enceinte ou au plus tard à la naissance du bébé (frère et sœur, grands-parents et oncle et tante)
  - Femme enceinte venant d'accoucher si elle n'était pas vaccinée avant la grossesse. En France la vaccination contre la coqueluche n'est pas actuellement recommandée chez la femme enceinte. Cependant le vaccin est compatible avec l'allaitement.

Les vaccins contre la coqueluche n'ont pas de contre-indications particulières, ni d'effets indésirables spécifiques. Une réaction au site d'injection est fréquemment



retrouvée quel que soit le vaccin. Les vaccins contre la coqueluche peuvent être prescrits par un médecin généraliste ou par une sage-femme pour l'entourage de la femme enceinte et du nouveau-né jusqu'à huit semaines (63).

### (3) *Conseils pour la vaccination du nouveau-né*

La vaccination chez un nouveau-né peut être angoissante pour le nouveau-né comme pour la maman. Pour cela, il faut le rassurer en lui parlant doucement, sans manifester d'appréhension. Pour le mettre en confiance, la mère peut le tenir dans ces bras ou assis sur ses genoux. De même, le nourrisson peut être mis au sein afin de le rassurer ou il est possible de lui donner une boisson sucrée 2 minutes avant la vaccination. D'autres méthodes de distraction peuvent être utilisées comme le doudou, un jouet ou de la musique. L'injection est très rapide et non douloureuse, la piqûre ne dure que quelques secondes, il est donc inutile de donner du paracétamol au nourrisson avant le vaccin. Cependant une application locale d'un patch anesthésiant, réduisant la douleur liée à la pénétration de l'aiguille, peut être proposée par le médecin. Le patch est uniquement disponible sur prescription médicale et doit s'appliquer une heure avant l'injection soit sur le haut de la cuisse, soit sur le bras (64).

#### b) *L'hygiène alimentaire*

L'hygiène alimentaire est l'une des méthodes de prévention des infections néonatales à *L. monocytogenes* et *Toxoplasma gondii*. Cette catégorie regroupe les aliments à risque, la préparation et la conservation des aliments. Les infections dues à *L. monocytogenes* se transmettent par la consommation d'aliments contaminés, il faut donc que la femme enceinte surveille son alimentation, notamment les aliments à risque. Cette bactérie est principalement retrouvée dans les charcuteries cuites ou crues telles que les rillettes, le pâté, le foie gras ou bien encore le jambon. Les produits de la mer crus sont aussi des aliments à risque comme le poisson fumé ou les coquillages crus. La dernière catégorie d'aliments à prendre en compte sont les produits laitiers. À savoir que cela concerne principalement les laitages ne subissant pas de chauffage lors de leur fabrication comme le lait cru ou les fromages à pâte molle. Attention ces produits ne sont pas à exclure de la consommation, cela entraînerait une carence en vitamines. Le tableau 14 regroupe l'ensemble des aliments à risque lors de la grossesse notamment pour les infections dues à *L. monocytogenes* et les recommandations associées.

Tableau 14 : Répertoire des aliments déconseillés lors de la grossesse à cause de *Listeria monocytogenes*

Catégories d'aliments	Aliments déconseillés	Alternatives
Viandes et charcuteries	Charcuterie artisanale (rillettes, pâtés, andouille, saucisson) Foie gras Produit en gelée	Congeler la viande et/ou la cuire (Cuisson bien cuite)
Poissons, produit de la mer	Le cru (sushi, huître, ...) et fumé (saumon fumé) Ne pas acheter les produits déjà cuits	Poisson cuit au four ou à la vapeur dépasser les 70° pour la cuisson
Légumes et fruits	Graine germée crue (soja)	
Produits laitiers	Fromage à pâte molle, à croûte fleurie (camembert, brie, ...) Croûte lavée : croûte humide propice au développement des bactéries (munster, pont l'évêque) Pas de lait cru, ni de fromages râpés industriels	Fromage frais aux herbes ou chèvre sans croûte fleurie Fromage à pâte dure de préférence pasteurisé (emmental, gouda, ...) Retirer la croûte de tous les fromages.

Pour la préparation des aliments, il est important de bien se laver les mains avant, pendant et après la manipulation de tout type d'aliments. De même les ustensiles de cuisine et le plan de travail doivent être propres avant de rentrer en contact avec des aliments non cuits. Les mêmes ustensiles ne doivent pas être utilisés lors de la préparation d'aliments crus et cuits. L'une des actions la plus importante est de laver à grande eau les légumes, les fruits, les herbes aromatiques avant leur utilisation et surtout avant de les ranger dans le réfrigérateur. Concernant la cuisson, les aliments d'origine animale doivent être cuits à une température supérieure à 70°C, de même pour les plats réchauffés. Concernant la consommation de fromage, il est préférable de retirer la croûte avant de le consommer.

La conservation des aliments joue aussi un rôle dans le développement de la bactérie. En effet cette bactérie se développe à de faible température supérieure à 4°C. C'est pourquoi la température du réfrigérateur doit être comprise entre 0° et 4°C. Les aliments crus sont à conserver séparément des aliments cuits pour éviter une

contamination croisée. Malgré tout, il faut éviter de conserver trop d'aliments dans le réfrigérateur, de garder les restes de plus de trois jours et surtout jamais au-delà de la date limite de consommation. Le nettoyage du réfrigérateur est à réaliser régulièrement à l'aide d'eau savonneuse et rincer avec de l'eau légèrement javellisée (19,65).

### *c) L'hygiène corporelle*

Les règles d'hygiène sont les principales lignes de prévention des infections qu'elles soient virales ou bactériennes. Beaucoup d'agents microbiens se transmettent par contact ou par l'air, c'est pourquoi il est nécessaire de se laver régulièrement les mains (eau et savon ou gel hydro-alcoolique), d'éternuer dans son coude, de porter un masque si nécessaire. De même, pour les femmes enceintes il faut éviter tout contact direct avec une personne malade pour diminuer le risque de transmission.

Au comptoir, l'infection urinaire est l'une des pathologies que l'on retrouve régulièrement que ce soit chez la femme enceinte ou non. Pour les femmes non enceintes des conseils en phytothérapie peuvent être apportés, notamment par l'utilisation de plantes diurétiques et/ou antiseptiques urinaires (bruyère cendrée, busserole, ...) ou en prévention la canneberge. Cependant chez la femme enceinte, il est déconseillé d'utiliser des plantes comme moyen de prévention, il est préférable d'orienter vers des méthodes d'hygiène. Les conseils décrits dans la suite du document sont valables pour toutes les femmes quel que soit leur statut. Il est conseillé à la femme enceinte ou non de boire plus 1,5L d'eau par jour et de ne pas se retenir d'uriner. En effet une vidange trop rare entraîne une stagnation des urines dans la vessie et ainsi une prolifération des bactéries. Il faut qu'elle évite l'utilisation de café, de thé mais aussi d'épices, ce sont des boissons et des aliments qui peuvent irriter la vessie. Une bonne hygiène des parties intimes est aussi importante, il faudra conseiller des gels lavant doux, sans savon, sans parfum. L'utilisation excessive de produits de toilette avec parfum peut être agressive pour la flore vaginale et faciliter la prolifération des micro-organismes. Il est fortement déconseillé de réaliser des douches vaginales car cela détériore la flore vaginale et augmente le risque d'infection urinaire ou mycosique. Si la patiente se plaint de cystite à répétition, il faudra lui conseiller d'uriner après un rapport sexuel afin d'éliminer une partie des bactéries. Lors de la miction, il est conseillé de s'essuyer d'avant en arrière en direction de l'anus afin de ne pas contaminer les voies génitales avec les microorganismes éliminés par les selles. D'un

point de vue vestimentaire la femme doit porter des sous-vêtements en coton et éviter de porter des vêtements trop serrés.

La stagnation des selles favorise le développement de bactérie qui peuvent ensuite migrer vers les parois urinaires. La constipation peut donc précéder une infection urinaire, il est alors conseillé de traiter cette constipation par un laxatif. Chez la femme enceinte l'utilisation d'un laxatif doux (osmotique) est à privilégier pour ne pas être trop agressif au niveau intestinal, tel que macrogol ou lactulose. La prise sera d'un sachet le matin sur une courte durée.

Pour finir il peut être proposé aux femmes enceintes une auto surveillance, par utilisation de bandelettes urinaires. Cependant il faudra orienter la patiente sur son utilisation, et l'importance de contacter le médecin en cas de doutes sur les résultats ou de résultat positif. Cette auto surveillance s'ajoute aux analyses d'urine effectuées tous les mois (BU et ECBU) jusqu'à l'accouchement (66).

## 2. Prévention secondaire par antibioprofylaxie

En 2001, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande le dépistage systématique du portage de *S. agalactiae* chez les femmes enceintes entre les 34 et 38ème semaines d'aménorrhée. Le dépistage est réalisé par un prélèvement vaginal à l'aide d'un écouvillon sur l'ensemble de cavité vaginale. C'est un test non traumatisant, fiable et peu coûteux permettant la recherche isolée de SGB. Les tests de diagnostic rapide (TDR) pour la recherche d'antigènes de SGB ne sont pas recommandée en début de travail mais ils peuvent être réalisés chez la femme enceinte non dépistée, hospitalisée pour une RPM. Chez les femmes ayant des antécédents d'infections materno-fœtales à SGB ou ayant présenté une bactériurie positive au cours de la grossesse, le dépistage n'est pas nécessaire. En effet, l'antibioprofylaxie est systématiquement mis en place dans ces conditions. L'antibioprofylaxie est recommandée chez les femmes enceintes d'après certains critères :

- Diagnostic d'un portage de SGB au cours de la grossesse
- Bactériurie à SGB au cours de la grossesse
- Antécédents d'infections néonatales à SGB

- Absence de prélèvement vaginal de dépistage SGB et si un des facteurs suivants est présent : prématuré inférieur à 37 SA, RPM supérieure à 12h ou température supérieure à 38° lors du travail.

L'antibioprophylaxie per-partum consiste en une injection de pénicilline G (Benzylpénicilline) à la dose de 5 millions d'UI, puis de 2,5 millions d'UI en intraveineuse toutes les 4 heures jusqu'à la délivrance. La pénicilline G peut être remplacée par l'amoxicilline à la dose de 2 g puis de 1g toutes les 4h. La première injection doit débiter le plus précocement possible au cours du travail car l'efficacité n'est optimale qu'à partir de la deuxième dose d'injection. Si la patiente est allergique à la pénicilline, l'utilisation de macrolides est possible après réalisation de l'antibiogramme car certaines souches sont résistantes aux macrolides. Les alternatives sont l'érythromycine voire une céphalosporine, malgré le risque d'allergie croisée (67).

### *B. Fiches récapitulatives pour les pharmaciens*

Les documents présentés ci-dessous (figure 13 à 16) sont des fiches récapitulatives à destination du pharmacien concernant les différentes bactéries en cause lors des infections néonatales. Elles permettent aux pharmaciens d'avoir un support afin de donner des conseils adaptés au comptoir à la femme enceinte. Ces fiches décrivent les quatre bactéries citées précédemment : *S. agalactiae*, *E. coli*, *L. monocytogenes* et *B. pertussis*. Chacune des fiches possède quatre parties. Trois de ces parties permettent de mieux connaître la bactérie et les principales pathologies dont elle peut être responsable chez la femme enceinte et le nouveau-né. La dernière partie concerne les conseils que le pharmacien peut donner au comptoir aux femmes enceintes.

## Streptococcus agalactiae

### Généralités

*Streptococcus agalactiae* est une bactérie à Gram positif, aussi nommée Streptocoque de groupe B (SGB). Celle-ci se présente sous la forme de cocci encapsulés, en chaînettes plus ou moins longs. C'est une bactérie pyogène, non mobile et aérobie-anaérobie tolérante.

D'un point de vue phénotypique, elle se sépare en dix sérotypes, nommés : Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII.

### Epidémiologie

L'ensemble des données épidémiologiques concernant *S. agalactiae* sont retrouvées sur le site du Centre National de Référence des Streptocoques (CNR-Strep). Depuis la mise en place des recommandations par l'ANAES concernant la prise en charge des infections néonatales bactériennes chez les nouveau-nés, le nombre d'infections néonatales **précoces** (INP entre J0 et J3) dues à *S. agalactiae* a diminué. Cependant le nombre d'infections néonatales **tardives** (INT entre J4 et J28) a, quant à lui, augmenté au cours des dernières années. En 2017, 33 cas d'INP et 85 cas d'INT ont été diagnostiqués. Parmi les différents sérotypes retrouvés, le sérotype III prédomine et plus précisément le complexe clonal **CC-17** lors de méningite.

### Physiopathologie et signes cliniques

*S. agalactiae* est un germe **commensal** du **tractus digestif** et des **voies génitales** de l'Homme. Une fois contaminée la maman transmet la bactérie au fœtus *via* le placenta ou lors de l'accouchement par voie basse. La femme enceinte est le plus souvent asymptomatique, cependant une infection due à *S. agalactiae* chez celle-ci peut entraîner des risques d'**accouchements prématurés**, de **morts in-utero** ou d'**infections** chez le nouveau-né. Chez le nouveau-né deux types d'infections existent : précoce et tardif. Les infections précoces sont caractérisées par un **sepsis néonatal** plus ou moins sévère et une **infection pulmonaire**. Lors des infections tardives, une **méningite** avec parfois des risques de séquelles neuro-sensorielles ou psychomotrices, est principalement présente.

## DÉPISTAGE ET ANTIBIOPROPHYLAXIE

En 2001, la Haute Autorité de Santé a mis en place des recommandations concernant le dépistage systématique du portage de *S. agalactiae* chez la femme enceinte entre la **34 et 38ème semaine d'aménorrhée**. Une **antibioprophylaxie** est mise en place selon certains critères :

- Diagnostic du portage de SGB au cours de la grossesse
- Bactériurie à SGB au cours de la grossesse
- Antécédents d'infections néonatales dues à SGB
- Absence de prélèvement vaginal de dépistage de SGB et si un des facteurs suivants est présent : prématuré inférieur à 37 SA, RPM supérieure à 12h ou température supérieure à 38°C lors du travail.

L'antibioprophylaxie consiste en une injection de **pénicilline G** à la dose de 5 millions d'UI puis 2,5 millions d'UI en IV toutes les 4h jusqu'à la délivrance. La pénicilline G peut être remplacée par de l'amoxicilline à 2 g puis 1 g toutes les 4h. Lors d'allergie l'utilisation de macrolides tels que l'érythromycine peut être donnée.

Il faut rassurer la femme enceinte concernant le dépistage :

- Prélèvement vaginal à l'aide d'un écouvillon
- Test non traumatisant
- Fiable

De même pour l'antibioprophylaxie → L'antibiotique n'est pas nocif pour le bébé

À savoir que des vaccins sont en cours d'essais cliniques (phase I et II) pour prévenir les INP et les INT.

Figure 13 : Fiche récapitulative sur *Streptococcus agalactiae*, à destination du pharmacien.

## *Escherichia coli*

### Généralités

*Escherichia coli* est un bacille à Gram négatif, aussi nommée colibacille. Elle se présente sous la forme de petit bâtonnet nommé bacille. C'est une bactérie commensale du microbiote intestinal humain et animal, capsulée, non sporulée et parfois mobile. Elle représente 80% de la flore aérobie-anaérobie. D'un point de vue phénotypique, il existe de nombreux sérotypes différenciés par les antigènes somatiques, flagellaires et capsulaires. Le sérotype le plus fréquemment retrouvé lors de méningites est O18:K1:H7.

### Epidémiologie

Les infections urinaires néonatales ont une prévalence de 0,7 à 1%, voire 3% chez les prématurés. La colonisation urinaire au cours de la grossesse est, quant à elle, comprise entre 2 à 10%. *E. coli* est retrouvé dans 90% des infections urinaires.

L'observatoire national des méningites bactériennes en France désigne *E. coli* comme le deuxième agent microbien responsable de méningites chez le nourrisson après *Streptococcus agalactiae*. Il représente environ 30% des cas de méningites chez les nouveau-nés de moins d'un mois. *E. coli* est plus particulièrement présent lors des infections néonatales tardives et chez les prématurés.

Le sérotype O18:K1:H7 est responsable de méningite dans 85% des cas.

### Physiopathologie et signes cliniques

*E. coli* est naturellement présent dans le tube digestif. La colonisation de l'aire péri-urétrale a lieu grâce à certains facteurs de virulence ou via la flore rectale. Chez la mère les pathologies observées sont :

- Une cystite avec les signes cliniques suivants : brûlure mictionnelle, pollakiurie, mictions impérieuses, urines troubles.
- Une pyélonéphrite avec les mêmes symptômes mais présence de fièvre et de douleur lombaire.

Le nouveau-né se contamine via la voie ascendante ou lors de l'accouchement. Les pathologies retrouvées sont une infection urinaire (avec une fièvre, des troubles digestifs, une polyurie), une méningite et un sepsis néonatal.

## DÉPISTAGE ET PRÉVENTION

Le dépistage des infections urinaires chez la femme enceinte se fait tous les mois à partir du 4ème mois de grossesse par bandelette urinaire (BU) et examen cytot bactériologique urinaire (ECBU).

L'hygiène corporelle est le meilleur moyen de prévenir les infections urinaires dues à *E. coli*. Quelque soit le statut de la femme (enceinte ou non) ces règles d'hygiène peuvent s'appliquer :

- Boire 1,5L d'eau par jour
- Ne pas se retenir d'uriner
- Éviter café, thé, épice qui peuvent entraîner une irritation de la vessie
- Hygiène intime : gel lavant doux, sans parfum, sans savon. Pas de douche vaginale
- Uriner après un rapport sexuel
- Lors de la miction, s'essuyer d'avant en arrière pour éviter une contamination via la flore rectale
- Porter des sous-vêtements en coton et éviter les vêtements trop serrés
- Traiter les autres pathologies :
  - La constipation peut être responsable d'infection urinaire → laxatif osmotique

Une autosurveillance par BU peut être proposée à la femme enceinte, mais il faut l'orienter vers un médecin en cas de doute ou de positivité des résultats.

Figure 14 : Fiche récapitulative sur *Escherichia coli*, à destination du pharmacien.

## *Listeria monocytogenes*

### Généralité

*Listeria monocytogenes* est un bacille court à Gram positif, en amas ou en chaînette. C'est une bactérie dite intracellulaire facultative, lui permettant de survivre et de croître à l'intérieur des cellules de l'hôte. Elle a la capacité d'être aérobie micro-aérophile et anaérobie facultative. D'un point de vue phénotypique *L. monocytogenes* possède treize sérovars différents, définis en fonction des antigènes cellulaires (O) et flagellaires (H). Ils sont répartis en 5 sérogroupes dont le **Ila, I Ib et IVb**, qui sont les plus fréquemment retrouvés lors de pathologie humaine.

### Epidémiologie

Les infections néonatales dues à *L. monocytogenes* ont fortement diminué au cours des dernières années. En 2017, **32 cas** de listérioses materno-néonatales ont été diagnostiqués dont 29 concernaient des nouveau-nés vivants. D'après les données du Centre national de référence de *Listeria* (CNRL), les sérogroupes les plus présents lors de ces infections sont les **sérogroupes Ila et IVb**. Une étude, menée de 1999 à 2011, a montré que parmi 509 cas de listérioses néonatales, **404 femmes** avaient **consommé des aliments à risque** lors de leurs grossesses.

Concernant les méningites néonatales et les bactériémies dues à *L. monocytogenes*, Epibac a répertorié en 2017, **17 cas d'infections invasives** chez les nouveau-nés de moins d'un an.

### Physiopathologie et signes cliniques

*L. monocytogenes* contamine tout aussi bien l'homme que les animaux. Grâce à sa capacité de se développer à des températures entre 4 et 45°C, elle est retrouvée dans les sols, les végétations, les lacs,... . L'homme se contamine principalement par l'ingestion de la bactérie présente dans les **produits laitiers** n'ayant pas subi de traitement listericide (pasteurisation). Cependant elle peut aussi être présente dans **la viande, les produits de la mer ou les végétaux souillés**. Le fœtus quant à lui se contamine *via* le placenta. Chez la femme enceinte les symptômes sont non spécifiques (pseudo-grippal) voir non présents. Tandis que chez le nouveau-né plusieurs pathologies peuvent être observées telles qu'un **sepsis néonatal** ou une **méningite**. Dans les cas les plus graves une **granulomatose septique infantile** pouvant être létale pour le nouveau-né peut se manifester.

## PRÉVENTION

La femme enceinte se contamine principalement par l'alimentation. Quelques règles alimentaires doivent être expliquées à celle-ci :

- Concernant les aliments à risque, se référer à la fiche « Conseils alimentaires pour la femme enceinte » (figure 19 de la thèse).
- Préparation des aliments :
  - Se laver les mains, ainsi que le plan de travail et les ustensiles de cuisines avant et après utilisation.
  - Ne pas utiliser les même ustensiles pour les produits crus et cuits
  - Laver à grande eau les végétaux
  - Cuisson supérieure à 70°C même pour les plats réchauffés
  - Retirer la croûte des fromages.
- Conservation des aliments :
  - Température du réfrigérateur comprise entre 0° et 4°C.
  - Conserver les aliments crus et cuits séparés
  - Ne pas garder les restes plus de trois jours et ne pas dépasser la date limite de consommation.
  - Nettoyage du réfrigérateur régulier à l'aide d'eau savonneuse.

Figure 15 : Fiche récapitulative sur *Listeria monocytogenes*, à destination du pharmacien.



## Bordetella pertussis

### Généralité

*Bordetella pertussis* est un coccobacille à Gram négatif, aussi nommée bacille de Bordet et Gengou. C'est un micro-organisme aérobic strict, spécifique de l'homme. Il a la capacité de produire des **toxines extracellulaires** responsables de sa pathogénicité (toxine pertussique, adénylate invasive et la toxine cytotrachéale).

### Epidémiologie

Depuis le premier janvier 2017, le **réseau Sentinelles** a mis en place une surveillance des cas de coqueluche confirmés, vus en consultation de médecine générale. En France, **RENACQ** analyse l'incidence des cas de coqueluche. Le nombre de cas de coqueluche chez les nourrissons a diminué au fil des années, passant de 184 cas en 1996 à **47 cas en 2015**. Parmi ces cas aucun décès n'a été référencé, cependant **38%** des nourrissons ont eu besoin d'une **réanimation** et **62 %** ont eu une **toux** qui a duré plus de 21 jours.

### Physiopathologie et signes cliniques

*B. pertussis* est un **agent pathogène respiratoire** qui se transmet par voie aérienne, notamment lors d'un contact rapproché avec une personne contaminée qui tousse. La transmission se fait par l'intermédiaire de gouttelettes en suspension dans l'air.

*B. pertussis* est responsable de la coqueluche. La coqueluche se caractérise par quatre phases : l'incubation, la phase catarrhale, la phase paroxysmale et la convalescence. Le principal symptôme de la coqueluche est une toux caractérisée en « **chant de coq** ».

Chez les nourrissons, les symptômes peuvent être plus graves. La coqueluche provoque des toux sévères (non paroxystique) entraînant souvent une **asphyxie** chez le nouveau-né. Cette asphyxie provient de la toux épuisante, de l'apnée prolongée avec une cyanose. Elle peut avoir pour conséquence une **perte de connaissance**, l'absence de reprise spontanée respiratoire, des **convulsions** et un risque de **décès** sans stimulation respiratoire immédiate et énergétique.

## PRÉVENTION

La principale prévention de la coqueluche chez les nouveau-nés est la stratégie de **vaccination dite « cocooning »**. Cette méthode concerne :

- Les adolescents et adultes de l'entourage du nourrisson de moins de six mois
- Si la vaccination date de plus de dix ans :
  - Adulte avec projet d'enfant
- Entourage de la famille de la femme enceinte ou au plus tard à la naissance du bébé (oncles et tantes, grands-parents, frères et sœurs)
- Femme enceinte venant d'accoucher si elle n'était pas vaccinée avant la grossesse.

En France la vaccination contre la coqueluche n'est pas actuellement recommandée chez la femme enceinte. Cependant le vaccin est compatible avec l'allaitement.

Calendrier vaccinal de la coqueluche pour 2019.

Vaccins	Âge	Dénomination	Composition
Obligatoire	2 mois	Infanrixhexa®	DTCaPolio, Hib, HepB
	4 mois	Vaxelis®	
	11 mois	Hexyon®	
Recommandé	6 ans	Tetravac® Infanrixtetra®	DTCaPolio
	11-13 ans	Repevax®	dTcaPolio
	25 ans	Boostrixtetra®	

Légende : D : Diphtérie dose entière, d : Diphtérie dose réduite (anatoxine), Ca : Coqueluche dose entière, ca : Coqueluche dose réduite (Antigène : anatoxine, hémagglutinine filamentaire, pertactine, fimbriae type 2 et 3), T : Tétanos (anatoxine), Hib : Haemophilus influenzae de type B (Polyoside conjugué à l'anatoxine létanique), HepB : Hépatite B (Antigène de surface), Polio : Poliomyélite (Virus inactive).

Figure 16 : Fiche récapitulative sur *Bordetella pertussis*, à destination du pharmacien.

### C. Documents conseils pour la femme enceinte

Dans le cadre de cette thèse, j'ai réalisé un fascicule à destination des femmes enceintes (figure 17 et 18). Il a pour but d'informer sur les différentes méthodes de prévention des infections néonatales. J'ai rajouté dans ce fascicule des infections néonatales non traitées dans cette thèse telles que la toxoplasmose, l'infection au cytomégalovirus et la rubéole. Malgré qu'elles soient dues à des parasites ou des virus, cela reste des infections pouvant être prévenues par de simple geste au quotidien. Il me semble important de généraliser pour la femme enceinte l'ensemble des gestes de préventions à réaliser au cours de leur grossesse et non de les informer seulement sur une partie. Dans une première partie est défini le terme d'infection néonatale. Ensuite sont détaillées les préventions nécessaires pour éviter les différentes pathologies. Elles se divisent en trois parties :

- Prévention par antibiothérapie
- Prévention par l'hygiène alimentaire et personnelle
- Prévention par la vaccination

La prévention par l'antibiothérapie est la partie la moins développée, elle permet d'informer la femme enceinte sur les examens réalisés lors de sa grossesse concernant le portage vaginal de *S. agalactiae* et les risques pour elle et son bébé. La prévention par l'hygiène alimentaire et personnelle regroupe l'ensemble des conseils en rapport avec la listériose, la toxoplasmose, les infections urinaires et l'infection au cytomégalovirus. En plus des informations détaillées précédemment, des conseils alimentaires concernant la toxoplasmose ont été rajoutés. *Toxoplasma gondii* est un parasite qui se transmet par l'intermédiaire du chat mais aussi d'aliments contaminés. Quant au cytomégalovirus il se transmet lors de contact direct avec un individu contaminé, il faut donc veiller à se nettoyer régulièrement les mains et éviter le contact avec des personnes malades. La prévention par la vaccination concerne la coqueluche et la rubéole. Le vaccin vivant atténué contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) est contre-indiqué lors de la grossesse. Il est donc important que la femme en perspective de grossesse ait connaissance de son statut sérologique. Sinon elle devra respecter certaines règles d'hygiène lors de la grossesse afin d'éviter d'être contaminée.

Un deuxième document à fournir aux femmes enceintes est disponible en figure 19. Celui-ci regroupe les différents aliments déconseillés au cours de la grossesse et les alternatives possibles afin d'éviter d'éventuelle carence en vitamine. Au cours de leur grossesse différents professionnels de santé informent les jeunes femmes sur les aliments à éviter au cours de la grossesse, du fait des risques de contamination par *L. monocytogenes* et/ou *Toxoplasma gondii*. Malgré la connaissance de ces aliments beaucoup de femmes enceintes ne savent pas quels fromages elles peuvent manger, si elles peuvent manger du poisson ou autres aliments. C'est pourquoi j'ai voulu regrouper dans ce document les différentes possibilités s'offrant aux femmes enceintes et ainsi les aider dans leur alimentation au quotidien.

### Généralités

Les infections néonatales peuvent être dues à différents micro-organismes (bactéries, virus, parasites ou champignons). Elles peuvent avoir des conséquences pour votre grossesse ou pour votre bébé. Certains symptômes sont visibles dès les premiers jours de vie du bébé et d'autres peuvent apparaître jusqu'à un mois après l'accouchement.

Les principales infections néonatales peuvent être évitées grâce à différents moyens de prévention.

#### Prévention par antibiothérapie

Chez la femme la bactérie, **Streptocoque B**, peut coloniser la muqueuse vaginale. En l'absence d'antibiothérapie la bactérie pourra entraîner des avortements ou des infections invasives chez le nouveau-né. Ces infections se caractérisent par une pneumonie, une bactériémie et parfois une méningite.

- La plupart des mamans est porteuse de la bactérie de façon asymptomatique (5 à 35% des femmes).
- Un **dépistage** est réalisé entre la **34<sup>ème</sup>** et **38<sup>ème</sup>** semaine d'aménorrhée même s'il n'y a pas de symptômes.
- Le dépistage se fait par un prélèvement vaginal indolore
  - Si le résultat est positif : mise en place d'une antibiothérapie avant l'accouchement en intraveineux (IV) dès le début du travail.
  - Ce traitement empêchera le passage de la bactérie vers le bébé lors de la délivrance.

#### Prévention par l'hygiène alimentaire et personnelle

- La **Listériose** est due à une bactérie qui se développe à faible température  $\geq 4^{\circ}$ . Lors de la grossesse les symptômes ressemblent à la grippe (courbatures, fièvres)
  - Risques lors de grossesse
    - Avortement ou accouchement prématuré
  - Risques pour le nouveau-né
    - Listériose néonatales infections généralisées graves, méningites, détresse respiratoire

La **toxoplasmose** est due à un parasite présent dans la nature mais aussi chez de nombreuses espèces animales telles que le chat.  
Le parasite peut être responsable d'avortement mais aussi d'atteinte du système nerveux central chez le nouveau-né.  
Un **dépistage** est réalisé lors de la première consultation de grossesse afin de savoir si vous êtes immunisée.  

- Si vous n'êtes pas immunisée → prise de sang tous les mois pour vérifier l'immunité.

Recommandations	Listériose	Toxoplasmose
Hygiène personnelle	Se laver les mains avant et après manipulations de tous types d'aliments	
Hygiène domestique		Port de gants pour jardiner ou tout contact avec la terre, faire laver chaque jour la litière à l'eau bouillante par une autre personne ou porter des gants.
Hygiène alimentaire	Laver les ustensiles de cuisine et ne pas utiliser les légumes crus et cuits, laver les plans de travail en contact avec les légumes crus. Laver à grande eau les légumes, plantes aromatiques surtout si terreux ou crus. Nettoyer le frigo à l'eau de javel régulièrement.	
Aliments déconseillés	Préférer les produits préemballés, bien cuire les aliments crus d'origine animale, enlever la croûte des fromages.	Bien cuire tout type de viande. Eviter crudités et préférer les légumes cuits.
Conservation des aliments	Charcuterie crue ou cuite (rillettes, pâtés,..), produits de la mer, produits laitiers (lait cru, fromage à pâte molle ,..)	Lait de chèvre cru, viande (cochon, bœuf, mouton, volaille), fruits de mer et poissons, eau contaminée.
	Respecter les dates limites de consommation, conserver les aliments crus et cuits séparément, conserver les restes au réfrigérateur moins de 3 jours et réchauffer à $>70^{\circ}$ .	
	T° du réfrigérateur $<4^{\circ}$	Congélation à $-20^{\circ}$ pendant 48h-72h

D'autres infections peuvent être prévenues avec des règles d'hygiène :

Les **infections urinaires** peuvent se compliquer en pyélonéphrites qui peuvent être responsables d'accouchement prématuré ou de méningites chez le nouveau-né.  

- **Suivi lors de la grossesse** : ECBU tous les mois à partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse. Surveiller la survenue de fièvre et/ou de douleur lombaire.
- **Prévention** : boire plus d'1,5L d'eau par jour, ne pas se retenir d'uriner, hygiène intime avec un savon à pH neutre, uriner après les rapports sexuels.

Le **Cytomégalovirus** est un virus qui entraîne des retards de croissance chez le fœtus, ainsi que des atteintes pluriviscérales après la naissance (surdité, signes neurologiques, atteinte hépatique,...).  
**Prévention** si la maman n'est pas immunisée :
 

- Précautions transfusionnelles
- Contrôle du statut sérologique avant un travail en collectivité avec des enfants
- **Règles d'hygiène** : lavages des mains, surtout après contact avec un enfant.

Figure 17 : Intérieur du fascicule sur la prévention des infections néonatales.

• Prévention par la vaccination :

La **rubéole** est une infection virale dangereuse pendant la grossesse. Les risques sont l'avortement et des malformations (oculaires, auditives,...)

- Avant une grossesse il faut vérifier son immunité contre la rubéole
- Si vous êtes non immunisée
  - Vaccin ROR → 1 mois avant la grossesse (Contre indiqué lors de grossesse)
  - Si grossesse → contrôle sérologique jusqu'à la 20ème semaine d'aménorrhée.
    - Règles d'hygiène tout au long de la grossesse.
      - Eviter le contact avec des enfants ou adultes malades.
      - Bien se laver les mains
      - Eviter de toucher des objets contaminés

Après l'accouchement le nouveau-né possède très peu de défenses immunitaires, il est ainsi vulnérable à de nombreuses infections.

La **Coqueluche** est une infection des voies aériennes supérieures : toux, rhinite, éternuement, suivie de quintes de toux pendant 6 semaines. C'est une pathologie très épuisante pour le nouveau-né, pouvant être responsable du décès de celui-ci.

- La **vaccination** contre la coqueluche n'est réalisable qu'à partir de 2 mois.
- La méthode du « coconing » c'est à dire la vaccination de l'entourage proche du nouveau-né lors des premiers mois de vie
  - Vaccination de la famille et du père peut être fait pendant la grossesse
  - Pour la maman elle est à réaliser de préférence après l'accouchement sans contre-indication avec l'allaitement

- Consulter votre médecin traitant ou sage femme
  - Pour toute fièvre
  - Brûlure lorsque vous urinez
  - Autres symptômes inhabituels

Numéro important :

Sage femme :	Gynécologue :
•	•
Médecin traitant :	Pompier : 18 Urgence portable : 112 Samu : 15 ou
•	
Pharmacie :	
•	



Vaccination



Laver les aliments



Frijo < 4°



Cuire > 70°



Viandés crus



Lait cru



Fruits de mer



Litière

• Sources : Anses.fr, Pasteur.fr

• Livre : Infections néonatales de Yannick Aujard  
• Maladie infectieuses et tropicales (E.Pilly)

Fascicule réalisé dans le cadre d'une thèse d'exercice en pharmacie sur « Infections néonatales bactériennes et conseils à l'officine » par Loritte Marie

# Préventions des Infections néonatales



Figure 18 : Extérieur du fascicule sur la prévention des infections néonatales.

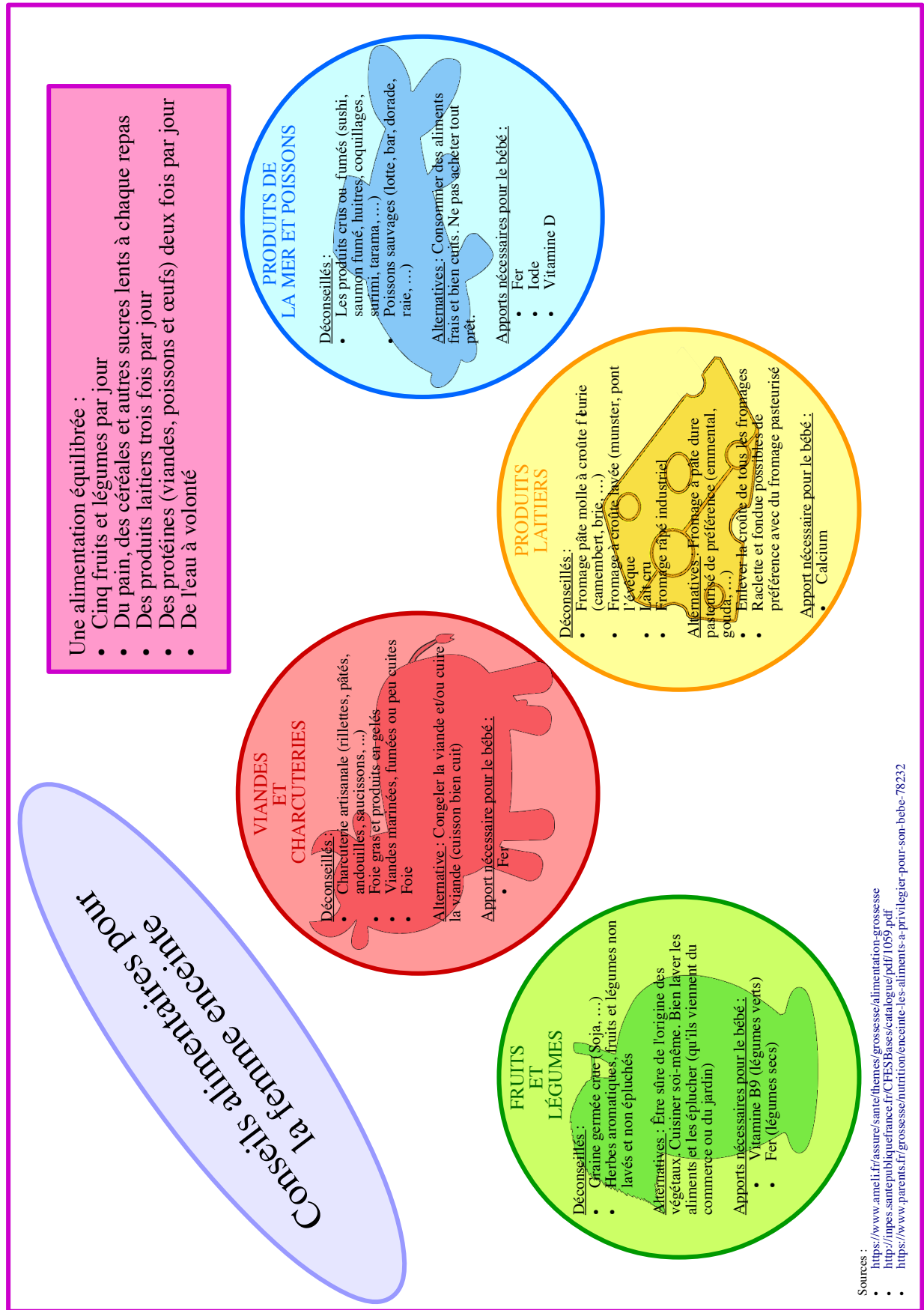


Figure 19 : Conseils alimentaires pour la femme enceinte

## VI. Conclusion

Au cours de la grossesse, la femme enceinte est sensible aux micro-organismes qui l'entourent. Ces micro-organismes sont un risque d'infection pour le fœtus du fait de son système immunitaire affaibli. Les infections néonatales sont nombreuses et peuvent être dues à des bactéries, des virus, des champignons ou des parasites. La liste des infections néonatales et des bactéries décrites dans cette thèse n'est pas exhaustive. Chaque infection au cours de la grossesse peut avoir de graves conséquences, comme un avortement, une fausse couche, un accouchement prématuré ou une infection du nouveau-né (sepsis néonatal, pneumonie, méningite, listériose, infections urinaires et coqueluche, ...). Les deux principales bactéries responsables d'infections néonatales sont *S. agalactiae* et *E. coli*. La plupart des infections néonatales peut être évitée grâce à de simples gestes au quotidien. Pour cela, la femme enceinte doit surveiller son alimentation, prendre soin de son corps et avoir connaissance de son carnet de vaccination.

Les professionnels de santé comme les médecins généralistes, sages-femmes ou gynécologues informent leurs patientes des différentes méthodes de prévention. Cependant, je pense que le pharmacien a un rôle important à jouer auprès de ces futures mamans. Grâce à une relation de confiance qui s'installe souvent entre le patient et le pharmacien, celui peut plus facilement informer la femme enceinte des éventuels risques d'infections au cours de leur grossesse mais surtout sur les différentes actions permettant de les prévenir. Malgré le manque de temps au quotidien et les nombreuses missions que doit réaliser le pharmacien, il est important que celui-ci soit à l'écoute de sa patientèle. Certaines patientes peuvent penser que nous n'avons pas de rôle à jouer au cours de leur grossesse à la différence d'un médecin ou d'une sage-femme. À nous de les orienter pour leur montrer que l'on peut répondre à leurs éventuelles questions. Pour cela il est possible de mettre à disposition des documents présentant ces méthodes de prévention ou de proposer des petits entretiens. Le métier de pharmacien évolue au fil des années, en effet le manque de médecin dans les milieux ruraux oriente les patients vers le professionnel de santé le plus proche qui est le pharmacien. Les horaires d'ouverture de la pharmacie et la disponibilité du pharmacien font que celui-ci est régulièrement sollicité au quotidien pour des maux divers. Il ne faut pas oublier que notre rôle ne concerne pas seulement

la délivrance des médicaments, mais qu'il est aussi de sensibiliser et d'informer la population ainsi que de promouvoir la prévention et le dépistage.



## VII. Annexes

Annexe 1 : Répartition des bactéries isolées dans les méningites précoces et tardives entre janvier 2011 et décembre 2011, pour un total de 638 individus (23).

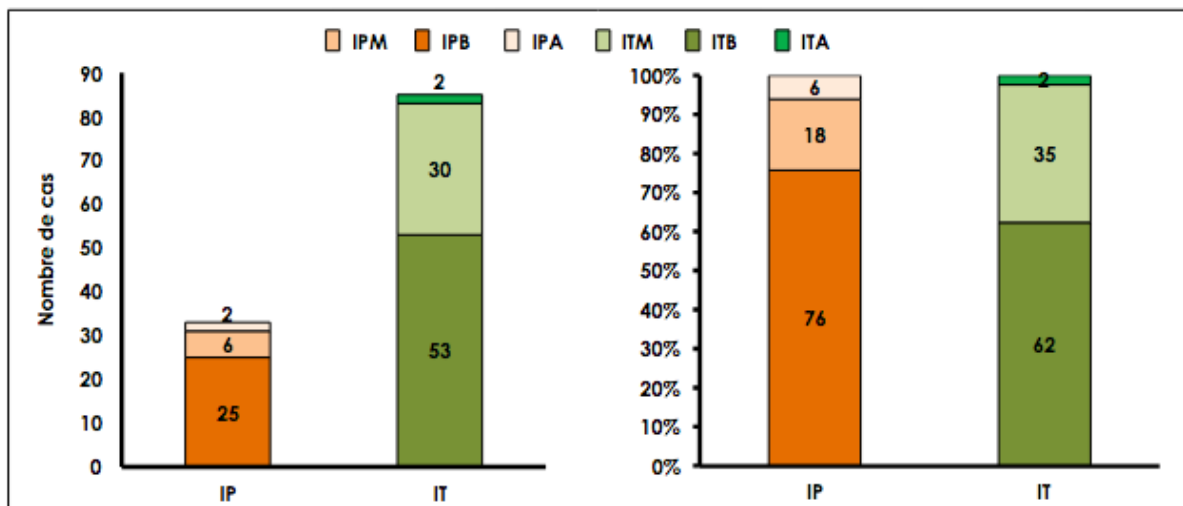
	Méningites néonatales n (%)	Méningites précoces n (%)	Méningites tardives n (%)
<b>Strepto B</b>	<b>367 (58)</b>	<b>131 (75)</b>	<b>236 (51)*</b>
<b>E. coli</b>	<b>180 (28)</b>	<b>33 (19)</b>	<b>147 (32)*</b>
<b>Autres bactéries</b>	<b>91 (14)</b>	<b>10 (6)</b>	<b>81 (17)*</b>
Autres bacilles gram négatif	29†	1	28
Autres cocci gram positif	31‡	6	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14	4	10
<i>Streptococcus bovis</i>	11	2	9
<i>Neisseria meningitidis</i>	16	0	16
groupe B	13	0	13
<i>Listeria monocytogenes</i>	12	3	9

\*p < 0,01 pour la comparaison des proportions de SGB, E. coli et autres bactéries entre les méningites précoces et tardives.

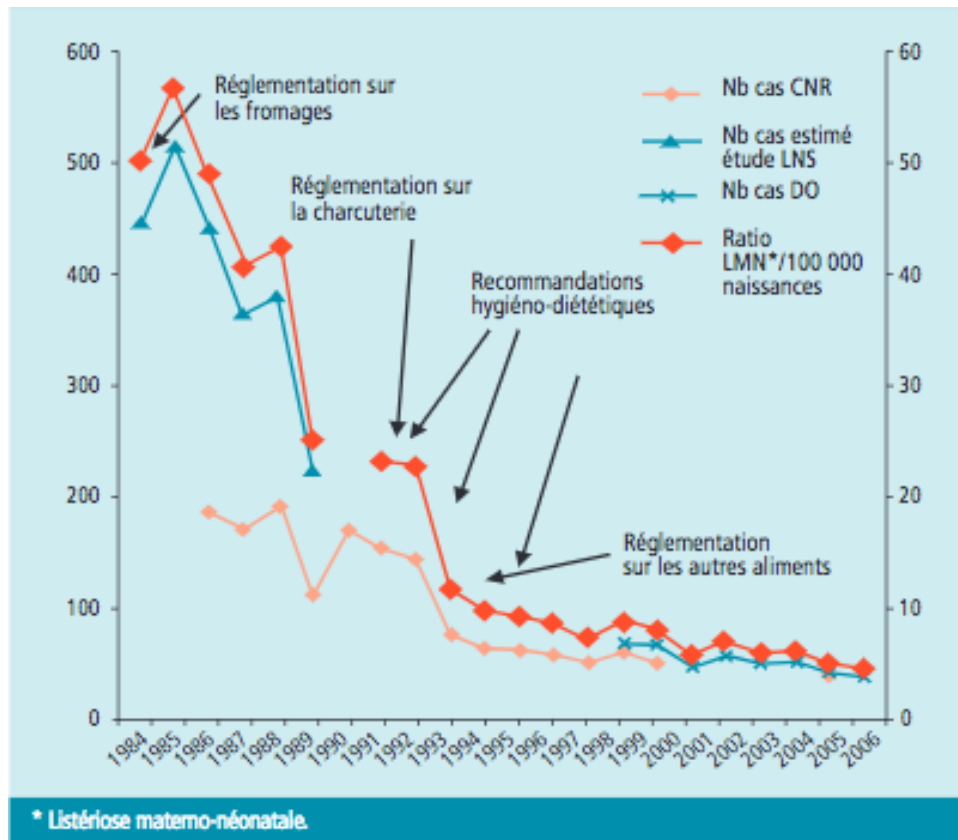
† *Citrobacter koseri* 4, *Citrobacter diversus* 2, *Salmonella enteritidis* 2, *Campylobacter fetus* 1, *Enterobacter cloacae* 6, *Enterobacter sakazakii* 1, *Proteus mirabilis* 4, *Pseudomonas aeruginosa* 2, *Serratia liquefaciens* 1, *Serratia marcescens* 3, *Klebsiella pneumoniae* 1

‡ *Enterococcus faecalis* 1, *Streptococcus salivarius* 1, *Streptococcus gallolyticus* 1, *Streptococcus du groupe D* 1, *Streptococcus pasteurianus* 1, *Staphylococcus aureus* 2, *staphylococcus epidermidis* 1

Annexe 2 : Répartition des infections néonatales précoces IP et tardives IT à SGB en 2017 en fonction de la symptomatologie clinique (IPB ou ITM : Bactériémie ; IPM ou ITM : Méningites ; IPA ou ITA : Autres), d'après les données du CNR-Strep (33).



Annexe 3 : Evolution de la listériose materno-néonatale en France de 1984 à 2006. CNR : centre national de référence, LNS : laboratoire national de santé, DO : maladie à déclaration obligatoire. En ordonnée à gauche nombre de cas pour 100 000 naissances, en ordonnée à droite nombre de cas, en abscisse les années. D'après l'article de Goulet Véronique (InVS) (68).



Annexe 4 : Données épidémiologiques du nombre de cas de listériose déclarés par an en France de 1999 à 2017 (Source : Institut de veille sanitaire (47))

Données épidémiologiques

Nombre de cas de listérioses à *L. monocytogenes* déclarés par an en France de 1999 à 2017

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nb de cas - France entière	269	263	188	220	209	236	221	290	319	276	328	312	282	346	369	373	413	375	371
Nb de cas - Métropole	254	257	173	206	196	220	204	268	307	265	320	305	274	339	364	363	408	368	359
Incidence - France entière <sup>(1)</sup>	4,5	4,3	3,1	3,6	3,4	3,8	3,5	4,6	5,0	4,3	5,1	4,8	4,3	5,3	5,6	5,6	6,2	5,6	5,5
Incidence - Métropole <sup>(1)</sup>	4,3	4,4	2,9	3,5	3,3	3,6	3,3	4,4	5,0	4,3	5,1	4,9	4,3	5,3	5,7	5,7	6,3	5,7	5,5
Age, médiane, (min-max)	63 (7m-95)	63 (2m-95)	66 (1m-93)	59 (1m-96)	65 (3-96)	66 (2-103)	66 (1-96)	68 (2-94)	68 (8m-96)	71 (4-98)	67 (2m-102)	68 (2m-100)	72 (3-107)	71 (11-98)	70 (1-96)	71 (1m-95)	74 (6m-99)	76 (5-98)	76 (7m-98)
Sexe (% femme)	54%	52%	53%	57%	58%	53%	52%	52%	47%	50%	49%	48%	47%	49%	49%	47%	47%	44%	49%
Pathologies sous-jacentes	64%	65%	73%	67%	68%	75%	78%	81%	80%	80%	81%	82%	83%	83%	81%	76%	79%	80%	79%
<b>Formes materno-néonatales</b>	<b>67 (25%)</b>	<b>64 (24%)</b>	<b>44 (23%)</b>	<b>55 (25%)</b>	<b>47 (22%)</b>	<b>49 (21%)</b>	<b>39 (18%)</b>	<b>36 (12%)</b>	<b>46 (14%)</b>	<b>31 (11%)</b>	<b>50 (15%)</b>	<b>43 (14%)</b>	<b>35 (12%)</b>	<b>38 (11%)</b>	<b>41 (11%)</b>	<b>49 (13%)</b>	<b>37 (9%)</b>	<b>33 (9%)</b>	<b>32 (9%)</b>
Nouveau-né vivant	43 (64%)	34 (53%)	29 (66%)	30 (55%)	30 (64%)	31 (63%)	19 (49%)	20 (56%)	25 (54%)	12 (39%)	31 (62%)	26 (60%)	21 (60%)	23 (61%)	29 (71%)	29 (59%)	17 (46%)	18 (56%)	23 (72%)
Maternelle isolée	11 (16%)	9 (14%)	5 (11%)	6 (11%)	7 (15%)	5 (10%)	10 (26%)	6 (17%)	8 (17%)	8 (26%)	5 (10%)	4 (9%)	5 (14%)	4 (11%)	6 (15%)	11 (22%)	10 (27%)	5 (16%)	3 (9%)
Avortement <sup>(2)</sup>	8 (12%)	14 (22%)	5 (11%)	11 (20%)	5 (11%)	6 (12%)	6 (15%)	8 (22%)	6 (13%)	7 (23%)	9 (18%)	4 (9%)	6 (17%)	9 (24%)	3 (7%)	4 (8%)	8 (22%)	8 (25%)	4 (13%)
Mort-né <sup>(3)</sup>	5 (8%)	7 (11%)	5 (11%)	8 (15%)	5 (11%)	7 (14%)	4 (10%)	2 (6%)	7 (15%)	4 (13%)	5 (10%)	9 (21%)	3 (9%)	2 (5%)	3 (7%)	5 (10%)	2 (5%)	1 (3%)	2 (6%)
Létalité foeto-néonatale <sup>(4)</sup>	13 (19%)	21 (33%)	10 (23%)	19 (35%)	10 (21%)	13 (27%)	10 (26%)	10 (28%)	13 (28%)	11 (35%)	14 (28%)	13 (30%)	9 (26%)	11 (29%)	6 (15%)	9 (18%)	10 (27%)	9 (27%)	6 (19%)
<b>Formes non materno-néonatales</b>	<b>202 (75%)</b>	<b>199 (76%)</b>	<b>144 (77%)</b>	<b>165 (75%)</b>	<b>162 (78%)</b>	<b>187 (79%)</b>	<b>182 (82%)</b>	<b>254 (88%)</b>	<b>273 (86%)</b>	<b>245 (89%)</b>	<b>278 (85%)</b>	<b>269 (86%)</b>	<b>247 (88%)</b>	<b>308 (89%)</b>	<b>328 (89%)</b>	<b>324 (87%)</b>	<b>376 (91%)</b>	<b>342 (91%)</b>	<b>339 (91%)</b>
Décès, létalité (%)	47 (23%)	35 (18%)	46 (32%)	35 (21%)	27 (17%)	38 (20%)	31 (17%)	56 (22%)	59 (22%)	39 (16%)	68 (24%)	53 (20%)	50 (20%)	60 (19%)	64 (20%)	51 (16%)	75 (20%)	53 (15%)	58 (17%)
Bactériémies	117 (43%)	106 (40%)	85 (45%)	87 (40%)	99 (47%)	124 (53%)	113 (51%)	170 (59%)	173 (54%)	159 (58%)	173 (53%)	168 (54%)	171 (61%)	182 (53%)	210 (57%)	219 (68%)	221 (59%)	210 (61%)	206 (61%)
Neuroméningées	70 (26%)	78 (30%)	51 (27%)	70 (32%)	55 (26%)	54 (23%)	62 (28%)	67 (23%)	86 (27%)	70 (25%)	87 (27%)	78 (25%)	68 (24%)	102 (29%)	100 (27%)	84 (26%)	110 (29%)	97 (28%)	100 (29%)
Autres	15 (6%)	15 (6%)	8 (4%)	8 (4%)	8 (4%)	9 (4%)	7 (3%)	17 (6%)	14 (4%)	16 (6%)	18 (5%)	23 (7%)	8 (3%)	24 (7%)	18 (5%)	21 (6%)	45 (12%)	35 (10%)	33 (10%)

<sup>(1)</sup> : par million d'habitants

<sup>(2)</sup> : mort *in utero* et terme de grossesse ≤ 22 SA

<sup>(3)</sup> : mort *in utero* et terme de grossesse > 22 SA

<sup>(4)</sup> : mort-nés + avortements

Annexe 5 : Caractéristiques des cas de coqueluche survenant chez les enfants de moins de 6 mois en France entre 1996 et 2015. Données analysées par RENACOQ.

RENACOQ	>03/96	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Suivi des tendances*</b>																				
< 17 ans	198	391	133	268	466	249	127	97	255	333	226	118	120	299	157	234	472	428	239	128
< 3 mois	33%	32%	41%	37%	41%	43%	49%	49%	50%	51%	46%	49%	44%	30%	31%	42%	32%	36%	29%	32%
<b>Cas de moins de 6 mois documenté par une fiche pédiatrique</b>																				
Nombre	184	338	181	192	277	121	63	59	100	173	132	62	56	83	49	89	200	165	84	47
Cas cliniques	31%	25%	28%	13%	7%	6%	11%	5%	4%	1%	1%	0%	2%	1%	2%	2%	1%			
Cas biologiques	66%	70%	67%	85%	92%	93%	89%	95%	96%	99%	100%	98%	99%	98%	98%	98%	100%	100%	100%	100%
Cas épidémiologiques	3%	6%	5%	2%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Sexe	45%	49%	51%	53%	53%	45%	46%	51%	54%	45%	47%	47%	52%	52%	51%	51%	54%	50%	54%	53%
H/F																				
Cas documentés < 3 mois	59%	58%	60%	59%	65%	64%	65%	66%	79%	74%	77%	79%	54%	61%	49%	70%	64%	68%	69%	66%
<b>Biologie</b>																				
Demandée	86%	85%	77%	66%	55%	56%	44%	63%	64%	66%	52%	69%	52%	49%	45%	51%	44%	42%	39%	36%
Positive	34%	41%	35%	35%	38%	34%	43%	43%	67%	64%	62%	44%	52%	51%	55%	64%	59%	58%	70%	47%
Demandée	47%	50%	61%	81%	89%	90%	90%	97%	97%	90%	98%	100%	98%	100%	100%	97%	100%	100%	100%	100%
Positive	93%	88%	79%	95%	93%	96%	95%	96%	96%	98%	97%	100%	96%	99%	98%	100%	99%	99%	100%	100%
Demandée	27%	23%	24%	16%	12%	14%	19%	8%	9%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3%	2%			
Séroconversion	60%	58%	68%	48%	76%	85%	25%	67%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Description clinique</b>																				
Quintes	99%	96%	98%	96%	96%	87%	84%	85%	92%	83%	72%	67%	81%	75%	83%	80%	72%	72%	69%	62%
Toux de plus de 21 jours	92%	90%	90%	87%	86%	86%	86%	73%	77%	74%	74%	52%	57%	63%	68%	65%	72%	58%	67%	62%
Hospitalisation	92%	96%	94%	95%	96%	98%	98%	98%	94%	98%	96%	95%	100%	99%	94%	95%	94%	94%	95%	89%
En réanimation	16%	17%	18%	17%	24%	14%	16%	13%	12%	16%	17%	17%	21%	18%	11%	27%	23%	30%	20%	38%
Décès	1%	1%	1%	2%	3%	2%	0%	7%	1%	3%	2%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	3%	1%	0%
<b>Présence d'un contaminateur</b>																				
Type de contaminateurs	98	169	85	105	146	60	36	25	64	92	94	23	30	48	23	56	117	99	49	25
Parents	44%	56%	53%	55%	52%	60%	53%	72%	67%	58%	54%	65%	70%	48%	52%	61%	63%	67%	57%	56%
Fratrie	35%	27%	27%	22%	31%	22%	25%	4%	17%	23%	16%	13%	13%	21%	22%	27%	27%	27%	20%	40%
Grand-parents	21%	17%	20%	18%	14%	18%	19%	24%	16%	18%	28%	22%	17%	31%	26%	13%	9%	19%	20%	4%
Autres	0%	0%	0%	5%	3%	0%	3%	0%	0%	1%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Inconnu	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Statut vaccinal recueilli dans le carnet de santé</b>																				
0 dose	160	295	158	156	236	101	51	42	85	117	110	54	49	59	35	72	165	121	66	33
1 dose	73%	77%	75%	76%	81%	81%	86%	74%	79%	81%	78%	89%	73%	71%	71%	76%	69%	71%	70%	64%
2 doses	21%	17%	20%	19%	14%	14%	14%	14%	12%	11%	15%	7%	24%	24%	26%	19%	19%	21%	23%	24%
3 doses	6%	5%	3%	5%	4%	5%	0%	10%	7%	6%	5%	4%	2%	5%	3%	3%	5%	8%	5%	3%
	1%	0%	2%	0%	1%	0%	0%	2%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	2%	2%	0%	0%

\* Pour tenir compte des changements de surveillance depuis 1996, ont été retenus pour suivre les tendances les cas de coqueluche confirmés bactériologiquement pour les moins de 17 ans déclarés au moins par les laboratoires et pour les moins de 6 mois déclarés par les pédiatres seuls

## VIII. Bibliographie

1. Jost C, Mariani-Kurkdjian P, Biran V, Boissinot C, Bonacorsi S. Intérêt des prélèvements périnataux dans la prise en charge des nouveau-nés suspects d'infections bactériennes précoces. *Rev Francoph Lab.* mars 2015;(470):43-53.
2. Haute Autorité de Santé - Prévention [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_410178/fr/prevention](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_410178/fr/prevention)
3. Aujard Y. Chapitre 1 : Classification et physiopathologie des infections néonatales. In: *Infections néonatales.* 2015.
4. Nouveau-nés : réduire la mortalité [Internet]. WHO. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>
5. OMS | La mortalité néonatale baisse trop lentement, surtout en Afrique [Internet]. WHO. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/newborn\\_deaths\\_20110830/fr/](https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/newborn_deaths_20110830/fr/)
6. Aujard Y, Bottineau M-C. Chapitre 2 : Epidémiologie mondiale des infections néonatales. In: *Infections néonatales.* 2015.
7. Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes / Infections invasives d'origine bactérienne - Réseau EPIBAC / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. *invs.santepubliquefrance.* [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes>
8. The structure of the placenta. - Biology Forums Gallery [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://biology-forums.com/index.php?action=gallery&sa=view&id=1263>
9. Encha-Razavi F, Escudier E. Chapitre 6 : Mise en place du placenta. In: *Unité foeto-placentaire.* 2011. p. 64-78. (Pass'Santé).
10. Encha-Razavi F, Escudier E. Chapitre 7 : Fonction du placenta. In: *Unité foeto-placentaire.* 2011. p. 79-92. (Pass'Santé).
11. Robbins JR, Bakardjiev AI. Pathogens and the Placental Fortress. *Curr Opin Microbiol.* févr 2012;15(1):36-43.

12. ANAES. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce [Internet]. 2001 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention\\_antenatale\\_du\\_risque\\_infectieux\\_bacterien\\_-\\_rec.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_rec.pdf)
13. HAS. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. Arch Pédiatrie. 2009;10(5):489-96.
14. Société Française de Néonatalogie, Société Française de Pédiatrie. Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (> 34SA) [Internet]. 2017 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.societe-francaise-neonatalogie.fr/wp-content/uploads/2017/02/LABEL-HAS-RECOMMANDATIONS-INBP.09.2017.pdf>
15. Sepsis néonatal - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/infections-chez-le-nouveau-n%C3%A9/sepsis-n%C3%A9onatal>
16. Pneumonie néonatale - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/infections-chez-le-nouveau-n%C3%A9/pneumonie-n%C3%A9onatale>
17. Aujard Y. Chapitre 7 : Infections primitives systémiques et focales bactériennes : diagnostic, pronostic et traitement. In: Infections néonatales. 2015. p. 16.
18. Listériose néonatale - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/infections-chez-le-nouveau-n%C3%A9/list%C3%A9riose-n%C3%A9onatale>
19. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Tattevin P, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Maladies infectieuses et tropicales / E. Pilly [Internet]. Édition Alinéa Plus. Paris; 2017 [cité 19 févr 2018]. 1 vol. (720 p.); ill. en coul., fotogr., fig.couv. ill. en coul.; 27 cm; br. Disponible sur: <http://documentation.unicaen.fr/Default/doc/FLORA/785137/maladies-infectieuses-et-tropicales-e-pilly>
20. Aujard Y, Bingen E. Chapitre 8 : Méningites bactériennes néonatales. In: Infections

néonatales. 2015. p. 10.

21. Gaschignard J, Levy C, Romain O, Cohen R, Bingen E, Aujard Y, et al. Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. *Pediatr Infect Dis J.* mars 2011;30(3):212-7.
22. Gaschignard J, Levy C, Bingen E, Cohen R. Épidémiologie des méningites néonatales à *Escherichia coli*. *Arch Pédiatrie.* nov 2012;19:S129-34.
23. Bidet P, Mariani-Kurkdjian P, Bonacorsi S. Méningites néonatales. *Rev Francoph Lab.* mars 2015;2015(470):55-63.
24. Aujard Y. Chapitre 92 - Méningites bactériennes néonatales. :5.
25. Agence de la santé publique du Canada. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – *Bordetella pertussis* [Internet]. aem. 2011 [cité 20 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/bordetella-pertussis.html>
26. Bompard P. Le dossier du mois : Coqueluche : du diagnostic à la surveillance. 2017;8.
27. Six A, Joubrel C, Tazi A, Poyart C. Infections materno-fœtales à *Streptococcus agalactiae*. *Presse Médicale.* juin 2014;43(6):706-14.
28. Quentin R, Morange-Saussier V, Watt S. Prise en charge de *Streptococcus agalactiae* en obstétrique. 2019;31:9.
29. El Anbassi S, Duployez N, Bianchi V. Bactériologie, virologie [Internet]. De Boeck. Bruxelles; 2013 [cité 31 janv 2019]. 1 vol. (XII-173 p.); fig.graph., tabl. 30 cm; br. (Préparapharma ; Prépa Pharma (Bruxelles)). Disponible sur: <http://documentation.unicaen.fr/Default/doc/FLORA/671524/bacteriologie-virologie-vincent-bianchi-sarra-el-anbassi-nicolas-duployez>
30. Biomérieux. Galerie API 20 Strep [Internet]. 2009 [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: [http://www.biologiemarine.com/\\_\\_\\_fiches/APIpdf/API%2020%20Strep-\\_07625\\_-\\_K\\_-\\_20600.pdf](http://www.biologiemarine.com/___fiches/APIpdf/API%2020%20Strep-_07625_-_K_-_20600.pdf)
31. Centre Nationale de Référence des Streptocoques. CNR strep année d'exercice 2017 [Internet]. 2017 [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: [https://cnr-strep.fr/images/CNR-STREP/rapport/RA\\_CNR\\_Strep\\_2017\\_SITE\\_WEB.pdf](https://cnr-strep.fr/images/CNR-STREP/rapport/RA_CNR_Strep_2017_SITE_WEB.pdf)
32. Streptocoque du groupe B [Internet]. [cité 11 avr 2019]. Disponible sur: <https://cnr->

[strep.fr/index.php/infections-a-streptocoque/infection-neonatale-a-streptococcus-agalactiae](http://strep.fr/index.php/infections-a-streptocoque/infection-neonatale-a-streptococcus-agalactiae)

33. Denis F. Bactéries, champignons et parasites transmissibles de la mère à l'enfant [Internet]. John Libbey Eurotext. Paris; 2002 [cité 9 mars 2019]. 1 vol. (XII-484 p.); couv. ill. en coul.; 25 cm; br. (Denis F. Médecine science sélection ; MS. Médecine sciences. Sélection). Disponible sur: <http://documentation.unicaen.fr/Default/doc/FLORA/216409/bacteries-champignons-et-parasites-transmissibles-de-la-mere-a-l-enfant-sous-la-direction-scientifiq>
34. Bidet P, Bonarcorsi S, Bingen E. Facteurs de pathogénicité et physiopathologie des *Escherichia coli* extra-intestinaux. Arch Pédiatrie. nov 2012;19:S80-92.
35. Kim KS, Itabashi H. The KI Capsule Is the Critical Determinant in the Development of *Escherichia coli* Meningitis in the Rat. :9.
36. Parent I. Epidémiologie des méningites aiguës en France. avr 2012;21.
37. Blond M-H, Gold F, Pierre F, Quentin R, Aujard Y. Infection bactérienne néonatale par contamination materno-foetale : pour un changement de paradigme ? /data/revues/03682315/00300006/533/ [Internet]. 8 mars 2008 [cité 13 févr 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/114221>
38. HAS. Fiche mémo : Femme enceinte : colonisation urinaire et cystite [Internet]. 2016 [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm\\_cystite-femme\\_enceinte\\_cd-151116.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_cystite-femme_enceinte_cd-151116.pdf)
39. Cohen R, Raymond J, Faye A, Gillet Y, Grimprel E. Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. Recommandations du groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie et de la Société de pathologie infectieuse de langue française. Arch Pédiatrie. juin 2015;22(6):665-71.
40. Les tests de dépistage des cystites [Internet]. EurekaSanté. 2018 [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/infection-urinaire-cystite.html>
41. Se préparer à l'ECBU et lire ses résultats [Internet]. 2017 [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/analyse/preparer-ecbu-lire-resultats>
42. Larpent J-P. Listeria [Internet]. Tec & Doc. Paris ; Éd. médicales internationales. Cachan; 2004 [cité 19 févr 2018]. 1 vol. (VIII-239 p.); couv. ill. en coul.; 25 cm; br.



(Monographies de microbiologie ; Monographies de microbiologie). Disponible sur: <http://documentation.unicaen.fr/Default/doc/FLORA/217449/listeria-jean-paul-larpent>

43. Charlier-Woerther C, Lecuit M. Listériose et grossesse. Presse Médicale. juin 2014;43(6):676-82.
44. ADJOINT R, LECLERCQ A, CHERCHEUR M, CHARLIER-WOERTHER C, MORVAN A, CANTINELLI T, et al. Centre National de Référence des Listeria. 2010;
45. ANSES. Listeria monocytogenes [Internet]. ANSES; 2011 [cité 20 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/file/3252/download?token=nuSFUB9S>
46. Physiopathologie des méningites purulentes [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 3 sept 2018]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/physiopathologie-et-diagnostic-des-infections/plan-lcr/physiopathologie-des-meningites-purulentes/>
47. Données épidémiologiques / Listériose / Risques infectieux d'origine alimentaire / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Listeriose/Donnees-epidemiologiques>
48. Girard D, Leclercq A, Laurent E, Lecuit M, de Valk H, Goulet V. Pregnancy-related listeriosis in France, 1984 to 2011, with a focus on 606 cases from 1999 to 2011. Eurosurveillance. 25 sept 2014;19(38):20909.
49. Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique. Guide de prescription d'antibiotique en pédiatrie. 2016.
50. Bordetella [Internet]. [cité 20 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/bordet.html>
51. Guide Coqueluche [Internet]. [cité 20 févr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/guides/renacoq/page.html>
52. Coqueluche et autres bordetelloses [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/coqueluche-et-autres-bordetelloses>
53. Coqueluche : informations et traitements [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 20 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coqueluche>
54. Lévy-Bruhl D. Actualités épidémiologiques. 2017.

55. Santé / Prévention - Définition du concept de « Prévention en Santé Publique » | AP-HM [Internet]. [cité 17 mars 2019]. Disponible sur: <http://fr.ap-hm.fr/sante-prevention/definition-concept>
56. Les différentes phases d'un essai clinique | Novartis Belgique [Internet]. [cité 17 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.novartis.be/fr/nos-activites/essais-cliniques/les-differentes-phases-d-un-essai-clinique>
57. Immune Response Induced by a Vaccine Against Group B Streptococcus and Safety in Pregnant Women and Their Offsprings - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01446289>
58. Prevention of GBS Colonization Via Immunity - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00128219>
59. Safety and Immunogenicity of a Group B Streptococcus Vaccine in Non Pregnant and Pregnant Women 18-40 Years of Age - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01193920>
60. Safety and Immunogenicity of a Group B Streptococcus Vaccine in Non-pregnant Women 18-40 Years of Age. - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02459262>
61. Safety and Immunogenicity of a Trivalent Group B Streptococcus Vaccine in Healthy Pregnant Women - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02046148>
62. Calendrier vaccinal 2019 [Internet]. 2019 [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_mars\\_2019.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf)
63. La vaccination contre la coqueluche. inpes. mars 2016;4.
64. Préparation et déroulement de la vaccination [Internet]. [cité 20 mars 2019]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-pratiques/Preparation-et-deroulement-de-la-vaccination2>
65. Listériose [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2015 [cité 22 févr 2018]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/listeriose>

66. Les causes et la prévention des cystites [Internet]. EurekaSanté. 2018 [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/infection-urinaire-cystite.html>
67. prevention\_antenatale\_du\_risque\_infectieux\_bacterien\_-\_rec.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention\\_antenatale\\_du\\_risque\\_infectieux\\_bacterien\\_-\\_rec.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_rec.pdf)
68. Goulet V, Laurent E. La listériose de la femme enceinte et du nouveau-né en France : évolution de 1984 à 2006. BEH [Internet]. avr 2008 [cité 20 janv 2018]; Disponible sur: [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=3285](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3285)



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

**U.F.R. Santé**

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

## TITRE

### INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES ET CONSEILS À L'OFFICINE

---

#### Résumé

Les infections néonatales bactériennes sont les infections néonatales les plus fréquentes en France. Les principaux agents microbiens responsables sont *Streptococcus agalactiae* et *Escherichia coli*. D'autres bactéries sont aussi en cause comme *Listeria monocytogenes* et *Bordetella pertussis*. Ces quatre bactéries peuvent engendrer des pathologies différentes : sepsis néonatal, pneumonie, méningite, infections urinaires, listériose et coqueluche. Ces pathologies ont des conséquences plus ou moins graves chez le nouveau-né. Leur prévention nécessite l'application de mesures prophylactiques, telles que la vaccination, le dépistage, l'antibioprophylaxie et des règles hygiéno-diététiques. Toutes les informations relatives à ces infections néonatales bactériennes et à leur prophylaxie ont été répertoriées dans un fascicule destiné aux femmes enceintes et disponible auprès des pharmaciens d'officine qui pourront utiliser ce support pour prodiguer des conseils adaptés.

---

## TITLE

### NEONATAL BACTERIAL INFECTIONS AND ADVICE AT THE PHARMACY

---

#### Summary

Bacterial neonatal infections are the most common neonatal infections in France. The main microbial agents to blame are *Streptococcus agalactiae* and *Escherichia coli*. Other bacteria are also involved, such as *Listeria monocytogenes* and *Bordetella pertussis*. These four bacteria may cause different pathologies such as neonatal sepsis, pneumonia, meningitis, urinary tract infections, listeriosis and whooping cough. These pathologies have more or less serious consequences for newborn children. Their prevention requires the application of prophylactic measures, such as vaccination, screening, antibioprophylaxis and dietary and hygiene rules. All information relating to these bacterial neonatal infections and their prophylaxis is listed in a booklet for pregnant women and available from dispensing druggists who will use this document for providing some appropriate advice.

---

#### Mots-clés

Infections néonatales, Infections néonatales bactériennes, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Bordetella pertussis*, Prévention.