

## Définition

- En anglais: neonatal sepsis
- Situation clinique systémique d'origine bactérienne, virale ou fongique, associant des changements hémodynamiques et d'autres manifestations cliniques pouvant aboutir à une morbidité et à une mortalité importante
- Infection impliquant le sang, le LCR, les urines, ou d'autres sites tissulaires stériles

## Epidémiologie

- L'incidence est variable : 1 à 4 pour mille naissances vivantes aux USA
- Prédominance masculine pour les nouveau-nés à terme
- Incidence inversement proportionnelle au poids de naissance et à l'âge gestationnel
- La mortalité est importante : 10 – 20% des infections post-natales, jusqu'à 50% des infections materno-fœtale (IMF)

## Classification

- Les infections bactériennes néonatales sont séparées selon l'âge
  - précoces (IMF) : 1 à 7 jours (souvent avant 72h)
  - tardives : > 7 jours et selon leur caractère
  - primitif
  - communautaire
  - nosocomial
- Cette classification permet de séparer des infections très hétérogènes au plan épidémiologique, physiopathogénique et microbiologique

## Infection précoce

- Ou infection materno-fœtale (IMF)
- Infection du sang ou des méninges prouvée par la culture
- Généralement acquise avant ou durant l'accouchement, verticalement de la mère à l'enfant et se manifeste peu de temps après la naissance
- L'incidence est de 1–2 / 1000 NV, avec une mortalité de 3% parmi le NNés à terme et de 16% des NNés pesant moins de 1250g

## Infection tardive

- Se manifeste après l'âge de 3 à 7 jours
- A l'âge de 7 j à 3 mois pour le SGB
- Attribuable à des micro-organismes acquis suite à l'interaction avec l'environnement hospitalier ou communautaire. Rarement à des germes acquis au moment de l'accouchement

## Pathogénie des infections précoces

- La mère peut être:

- infectée (infection urinaire, infection génitale, etc)
- ou colonisée (flore cervico-vaginale)
- Les germes en cause sont généralement ceux de la flore vaginale maternelle
- L'infection est transmise de la mère à l'enfant soit:
  - avant l'accouchement (*in utéro*)
  - pendant l'accouchement (*per partum*)
- **L'infection in utéro**
- La voie hématogène
  - passage direct du sang maternel au sang fœtal
  - ouverture d'un abcès placentaire dans le flux sanguin fœtal
  - ouverture de l'abcès placentaire dans le liquide amniotique
- La voie génitale ascendante : (80%)
  - après rupture des membranes
  - avec des membranes intactes → infection du pôle inférieur de l'œuf
- **L'infection en per partum**
- Contamination par inhalation de sécrétions vaginales contenant la flore génitale
- Favorisée par un travail prolongé, une RPM prolongée
- Infections nosocomiales (liées aux soins) ou communautaires
- Les prématurés et très petits poids de naissances sont les plus concernés
- Avancées thérapeutiques → amélioration de la survie au prix d'hospitalisations plus longues et de procédures plus invasives → facteurs de risque d'infection
- 70% d'infections dûes à des bactéries Gram+, et 48% sont attribuable au Staphylocoque coagulase négatif
- 18% sont dûes à des germe Gram-
- 12% d'infections fongiques
- Le contact avec le personnel hospitalier, la famille, les sources nutritionnelles et les équipement contaminés représente autant d'opportunités d'exposition à des pathogènes.
- La contamination par **les mains** est la source de contamination la plus commune à l'hôpital, d'où l'importance capitale de l'hygiène des mains.
- La plupart des méningites sont des infections tardives
- Elles sont dûes à la propagation hématogène par le plexus choroïde vers le SNC
- Moins souvent, elles résultent de la propagation par contiguité d'une contamination d'un défaut du tube neural ou d'une valve
- La survenue de complications type abcès, ventriculite, infarctus septique, hydrocéphalie ou effusion sous-durale, est plus fréquente chez les nouveau-nés.

### Microorganismes associés aux infections précoces

- Bactéries +++, champignons, virus ou parasites
- *Streptococcus agalactiae* (SGB) et *Escherichia coli* sont les agents les plus

- fréquents
- Suivis par *Listeria monocytogènes*, *Streptocoque pyogènes*, *streptocoques Viridans*, *Streptocoque pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus (S.) aureus*, Enterocoques et *Pseudomonas aeruginosa*
- Streptocoque du groupe B (SBG) est le germe le plus fréquent malgré l'utilisation de l'antibioprophylaxie maternelle
- Il est recommandé de dépister les femmes colonisées par SBG en réalisant un prélèvement vaginal systématique entre 35 et 37 SA et de les traiter par pénicilline
- Un vaccin contre SBG est en cours de validation
- *Escherichia coli* est une bactérie Gram- qui colonise les voies uro-génitales et digestives
- 2<sup>ème</sup> germe en fréquence
- Agent le plus fréquent chez les prématurés et les très petits poids de naissance
- Résistant à l'ampicilline dans 85% des cas
- Les infections à *Escherichia coli* et SBG représentent 70% des infections précoces
- *L. monocytogenes* est une bactérie Gram+ anaérobie facultative qui colonise le tube digestif. Elle peut entraîner des infections invasives, des avortements spontanés ou des mort-nés.
- *Streptocoques pyogenes* et *viridians*, *Streptocoque pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, Enterocoques, et *P.aeruginosa* sont rarement à l'origine d'infections précoces.

### Microorganismes associés aux infections tardives

- Staphylocoque coag neg est le germe le plus fréquemment identifié dans les infections nosocomiales
- Ce germe colonise la peau et les muqueuses
- Il est connu pour sa résistance aux antibiotiques (MRSE)
- Les Nnés immunodéprimés et les prématurés sont les plus susceptibles à ce germe
- Autres germes:
  - ✓ Bactéries Gram-(*E.coli*, *Klebsielle*, *pseudomonas*, *Entérobacter* et *Serratia*)
  - ✓ Champignons (*Candida albicans*): surtout si petit poids, genre masculin, traitement antibiotique notamment par céphalosporines
- La mortalité est élevée
- Les infections à BGN sont le plus souvent transmises par le personnel hospitalier, les sondes urinaires, les catéthers veineux, les solutions parentérales et les formules infantiles.

### Facteurs de risque d'infections précoces

#### Facteurs maternels

- Rupture des membranes de plus de 18 heures
- Chorioamniotite (fièvre, frissons, douleurs abdominales)

- Infection urinaire
- Bactériurie à GBS
- Gestes invasifs

### **Facteurs néonataux**

- Prématurité
- Faible poids de naissance
- Faible taux d'hydroxyvitamine D
- Réanimation en salle de naissance avec intubation ou pose d'un KT ombilical

### **Facteurs de risque d'infections tardives**

- Faible poids de naissance
- Prématurité
- Corticothérapie maternelle
- Présence de catéthers centraux
- Ventilation mécanique
- Nutrition parentérale
- Hémorragie intraventriculaire

### **Manifestations cliniques**

#### *Infection précoce*

- *Tout nouveau-né symptomatique de façon inexpliquée est suspect d'IMF jusqu'à preuve du contraire*
- Aucun signe clinique n'est spécifique d'IMF
- Les signes cliniques observés:
  - cutanés : purpura, exanthème, ictère précoce, pustules, omphalite, sclérème
  - généraux : hypothermie, hyperthermie
  - circulatoires : cyanose, TRC > 3 sec, hypotension, tachycardie, arythmie
  - respiratoires : tachypnée, gémissement expiratoire, battement des ailes du nez, tirage, apnée
  - abdominaux : hépatomégalie, splénomégalie
  - digestifs : difficultés alimentaires, résidus gastriques, ballonnement, vomissements, diarrhée
  - neurologiques : convulsions, hypotonie, hypertonie, bombement de la fontanelles antérieure, apathie, irritabilité, trémulations, mouvements anormaux des yeux
- Manque de spécificité → *sur*-traitement de l'IMF

#### **Infection tardive**

- *Toute dégradation inexpliquée chez un nouveau-né hospitalisé est une infection nosocomiale jusqu'à preuve du contraire*
- Signes totalement aspécifiques
  - Bradycardie, changement de teint (gris)
  - Tachycardie, instabilité hémodynamique.
  - Apnées, désaturations.
  - Augmentation des besoins en oxygène.

- Météorismes, résidus gastriques.
- Hypo ou hyperglycémie.
- Instabilité thermique.

## Diagnostic

### Marqueurs inflammatoires sériques

- Aucun test diagnostique n'est suffisant à lui seul pour porter un diagnostic définitif
- Des retards diagnostiques peuvent en résulter
- Conséquences: antibiothérapies inutiles prolongées, émergence de germes résistants, augmentation des dépenses de la santé, majoration du risque de complications telles que paralysie cérébrale ou hémorragie ventriculaire
- Plusieurs tests devraient être combinés
- Des scores biologiques combinant plusieurs paramètres sont parfois utilisés

### Marqueurs inflammatoires sériques

- NFS
  - GB  $< 5000/\text{mm}^3$  ou  $> 25\,000/\text{mm}^3$
  - formes jeunes  $> 10\%$  (méta-myélocytes, myélocytes et promyélocytes)
  - plaquettes  $< 150\,000\ \text{mm}^3$ .
- Les bio-marqueurs sériques
  - CRP +++
    - test biologique le plus utilisé pour le diagnostic de sepsis néonatal
    - pathologique si  $> 20\ \text{mg/L}$  (selon les laboratoires)
    - Augmente 6 à 12 H après le début de l'infection, max après 24 à 48 H
    - Principal intérêt: arrêter l'antibiothérapie probabiliste à 48 heures
  - Autres marqueurs :
    - La procalcitonine :
      - marqueur précoce, sensible et spécifique d'infection bactérienne
      - Interprétation difficile dans les premiers jours de vie
    - Interleukine 6 et 8, TNF  $\alpha$  : peu compatibles avec une pratique de routine

### Bactériologie

- Le diagnostic microbiologique constitue le diagnostic définitif de l'infection et demeure l'examen de référence pour la détection des infections néonatales
- Il s'agit de la culture de prélèvement de sang, de LCR, urines, péritoine, articulation, etc
- Il est limité par sa faible sensibilité et par le temps nécessaire à l'obtention des résultats (48 à 72 h)
- Tout Nné suspect d'infection devrait recevoir une ponction lombaire (manque total de spécificité des signes de méningite)
- Le prélèvement d'urine ne devrait pas être fait devant une infection précoce survenant avant 72 h
- PCR (polymerase chain reaction) sur des prélèvements de culture positives :
  - Amplification de l'ADN bactérien, viral ou fongique
  - meilleure méthode pour l'identification des germes

→ Limites: la charge; le coût

## Traitement

### • Règles d'or:

- Le souci majeur est de stopper l'infection bactérienne le plus rapidement possible et d'éviter les dommages irréversibles secondaires à l'infection, en particulier méningée
- Tout nouveau-né suspect d'infection bactérienne doit être hospitalisé

### Traitement symptomatique

Selon gravité clinique et symptômes présents, il comporte :

- Apport calorique et hydro électrolytique adéquat selon l'âge et le poids
- Maintien d'une bonne hématoxémie : oxygénothérapie, assistance respiratoire en cas de détresse respiratoire
- Maintien d'un bon état hémodynamique :
  - remplissage vasculaire par du sérum physiologique ou de l'albumine en présence d'un état de choc
  - perfusion de dopamine ou d'épinéphrine
- Maintien d'une bonne hémostasie : administration systématique de vitamine K ; plasma frais congelé en cas de CIVD
- Transfusion sanguine en cas d'anémie sévère

### Traitement empirique

- Débuté le plus rapidement possible par voie IV
- Idéalement après les prélèvements bactériologiques
- Infection précoce  
ampicilline + aminoglycoside (efficacité contre SBG et E.coli)  
associer une C3G (céfotaxime) si suspicion de méningite à BGN
- Infection tardive hospitalière  
vancomycine + aminoglycoside  
C3G ou Imipénème si écologie microbienne en faveur d'un germe sensible uniquement à ces ATB

### Traitement orienté

- Le traitement doit être adapté aux résultats des examens microbiologiques
- SBG est sensible à l'ampicilline et à la pénicilline
- E.coli: ampicilline (si sensible) et aminoside (si méningite C3G type cefotaxime)
- Listeria monocytogène est sensible à l'ampicilline
- Entérocoques: ampicilline+ aminoside si sensible, sinon vancomycine
- Staph coag neg: vancomycine
- Pseudomonas aeruginosa: ceftazidime
- Anaérobies: métronidazole ou clindamycine

### Durée du traitement

- Au moins jusqu'à rémission clinique et négativation des cultures

- Minimum 7 j pour une septicémie
- 14 j pour une méningite à BG+
- 21 j pour méningite à BGN
- Discontinuer l'aminoglycoside une fois la méningite écartée (LCR stérile) ou après amélioration clinique (2 à 5j)

### L'infection écartée

- A chaque fois que l'évolution clinique, les résultats de la culture et de la biologie sont rassurants, il faut interrompre le traitement après 48 ou 72 H, surtout si la **CRP reste négative**

### Posologies des antibiotiques les plus utilisés

- Ampicilline :
  - Doses: 50 mg/ kg /dose, 100 mg/ kg /dose en cas d'atteinte méningée
  - Intervalle : 12 heures entre 0 et 7 jours. 8 heures si > 7 jours
- Céfotaxime :
  - Doses : 50 mg/ kg /dose, 100 mg/ kg /dose en cas d'atteinte méningée
  - Intervalle : 12 heures entre 0 et 7 jours, 8 heures si > 7 jours
- Gentamycine :
  - Doses:
  - Nouveau-né de plus de 36 SA : 5 mg/ kg / 24 heures
  - Prématuré : 2,5 mg/ kg /dose
  - Intervalle : 34 SA : 14h ; 32 SA : 16 h ; 30 SA ou moins : 18 h

### Prévention des IMF

- Dépistage et antibioprophylaxie du portage vaginal du Streptocoque B par l'administration de 2 doses ou plus de pénicilline à la parturiente avant l'accouchement (au moins 4h)
- Allaitement maternel

### Prévention des infections liées aux soins

- Allaitement maternel
- Le lavage des mains avant et après chaque contact avec le malade.
- L'organisation des soins (protocoles écrits de soins afin d'uniformiser les techniques, formation de tout le personnel soignant).
- Bon usage des antibiotiques
- Mesures d'isolement

### Conclusion

- L'infection néonatale demeure une cause importante de morbi-mortalité néonatale
- Le diagnostic précoce est difficile malgré les progrès réalisés
- L'augmentation des résistances microbiennes aux antibiotiques est une préoccupation majeure dans la prise en charge des nouveau-nés suspects d'infections

## Hépatite virale B congénitale

### Hépatite virale B congénitale

- La transmission materno-fœtale de l'HVB concerne dans l'immense majorité des cas, des femmes asymptomatiques
- Le dépistage est obligatoire dans les pays développés au 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse
- Ag HBs: principal marqueur utilisé. Si positif → recherche de l'ADN viral par PCR
- Contamination: périnatale, en particulier perinatale; postnatale (allaitement maternel sans chimioprophylaxie)
- Enfant infecté: asymptomatique mais présente un risque élevé de portage chronique de l'HVB (90% en cas d'infection néonatale versus 10% à l'âge adulte)

### Prise en charge à la naissance du NN de mère Ag HBs +

- La césarienne ne protège pas contre l'HVB
- Eviter tout geste invasif risquant de contaminer l'enfant
- Séroprophylaxie : Ig anti-HBs : 15-30 UI/kg en IM dès la salle de naissance (avant H12 impérativement)
- Vaccination: le lendemain au plus tard par voie IM
- Allaitement maternel possible dès que l'enfant a reçu une séroprophylaxie
- Vaccination poursuivie ensuite selon le calendrier vaccinal (3 doses au total)
- A 12 mois, vérifier l'absence d'Ag HBs et la présence d'Ac HBs

## Hépatite virale C congénitale

### Hépatite virale C congénitale

- L'HVC est une maladie asymptomatique dans la majorité des cas
- Particularités:
  - important passage à la chronicité (80%)
  - 20% des formes chroniques sont à risque d'évoluer vers la cirrhose et éventuellement l'hépatocarcinome
- Dépistage durant la grossesse: pas obligatoire; recommandé aux femmes à risque (HIV +, ATCD de transfusion, toxicomanes, personnel de santé exposé, etc)
- La transmission durant la grossesse est possible dès que la mère est virémique (PCR positive)
  
- la contamination de l'enfant se fait surtout à la naissance (risque estimé à 5%, supérieur si coinfection HIV ou HBV)
- Il n'existe à ce jour aucune prévention efficace
- Recherche du virus chez l'enfant: PCR entre 3 et 6 mois puis à 1 an puis 1fois/ an si positive
- La PCR peut se négativer après 1 an → guérison spontanée
- La moitié des enfants infectés développent une infection clinique et des lésions hépatiques qui semblent peu sévères
- Leur devenir à long terme, n'est cependant pas connu
- L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué



## Infection néonatale à HIV

### Infection congénitale à HIV

#### Transmission materno-fœtale

- Elle se fait surtout en fin de grossesse ou pendant l'accouchement (deux tiers de transmission à la naissance). Elle est également possible par l'allaitement
- Le risque de transmission varie selon l'âge maternel, la gravité clinique et biologique de sa maladie, et surtout l'état immunitaire maternel, lui-même corrélé à la charge virale. Il est plus important en cas de prématurité
- Pendant la grossesse, il existe un risque de mort fœtale in utero et d'hypotrophie fœtale. Les effets secondaires sur le fœtus des thérapeutiques antivirales maternelles sont mal connus

#### Limitation du risque de transmission materno-fœtale

- *Sur le plan obstétrical*
  - Eviter toute manœuvre invasive (amniocentèse, amnioscopie, etc)
  - Prévenir la prématurité
  - Déclencher en cas de RPM
  - Antisepsie vaginale
  - AZT ou Zidovudine (Rétrovir) orale chez la femme enceinte HIV positive entre 14 et 34 SA
  - Perfusion per partum d'AZT
  - Césarienne non nécessaire si AZT durant la grossesse et/ou charge virale indétectable
- *Sur le plan pédiatrique*
  - Pas de geste invasif
  - Lavage antiseptique de la peau du nouveau-né
  - AZT orale pendant 4 à 6 semaines puis bactrim
  - L'allaitement maternel est contre-indiqué.

#### Statut HIV de l'enfant

- Le diagnostic sérologique est ininterprétable durant les 15 premiers mois de vie en raison de la présence des anticorps maternels
- Des techniques de mise en évidence directe du virus comme la PCR HIV dans le sang sont nécessaires, ainsi que des cultures lymphocytaires

#### Statut HIV de l'enfant

- Test virologique HIV: entre j14 et j 21, puis entre 1 et 2 mois, puis encore entre 4 et 6 mois.
- 2 tests négatifs sont nécessaires pour écarter l'infection.
- 2 tests positifs nécessaires pour confirmer l'infection.
- Si l'infection est confirmée: switcher le traitement vers une combinaison de drogues anti HIV

## Signes cliniques de l'enfant infecté

- 90% des enfants infectés sont symptomatiques la première année de la vie
- Deux formes évolutives sont possibles :
  - *Forme rapidement évolutive* : (20%)
    - Encéphalopathie spastique, anomalies hématologiques, déficit immunitaire profond, syndrome cachectique, diarrhée
    - Décès dans les 4 premières années
  - *Forme lentement évolutive* :
    - L'enfant peut rester asymptomatique plusieurs années
    - Complications les plus fréquentes: pneumopathie interstitielle lymphoïde et cardiomyopathie dilatée
    - Evolution sans traitement: sida maladie puis décès après plusieurs années

## Infection materno-fœtale herpétique

### Infection materno-fœtale herpétique

- La transmission est dans 90% des cas perinatale, mais peut être postnatale (herpès virus de type 2)
- Trois formes cliniques sont possibles :
  - Forme localisée : cutanée, muqueuse ou oculaire. De bon pronostic
  - Forme neuro-méningée : de pronostic sévère
  - Forme systémique : tableau de défaillance multi-viscérale de pronostic grave avec 50% de décès
- Modalités de naissance en cas d'herpès génital
  - En cas de primo-infection : Traitement de la mère par aciclovir peros durant le dernier mois de grossesse et naissance par césarienne
  - En cas de récurrences : Traitement de la mère par aciclovir peros durant 5 jours et naissance le plus souvent par voie basse
- La preuve de l'infection du nouveau-né est apporté par les cultures virales (sang, urine, selles, œil, vésicule, etc) et la PCR HSV dans le LCR et le sérum
- Traitement postnatal curatif
  - Aciclovir 60 mg/ kg / j en trois injections intraveineuses pendant 14 jours pour les formes localisées et 21 jours pour les formes graves.
  - Aciclovir en collyre en cas de conjonctivite.
- Les nouveau-nés infectés doivent être isolés si possible.
- L'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué

## Infection materno-fœtale à VZV

### Infection congénitale à VZV

- Transmission materno-fœtale du VZV: in utéro ou périnatale
- Si la varicelle maternelle survient dans les 5 jours précédant la naissance et les 2 jours suivant la naissance, l'enfant développe une infection disséminée grave
- Si l'infection maternelle survient plus de 5 jours après la naissance, l'enfant développe une forme atténuée
- Les complications maternelles (pulmonaires et encéphalitiques) sont fréquentes

- Le tableau foetal comporte des anomalies cutanées, oculaires musculo-squelettiques ou neurologiques.
- Le tableau néonatal:
  - varicelle congénitale néonatale (3 à 10 j après la naissance) grave avec atteinte multi-viscérale
  - varicelle postnatale (10 à 28 j après la naissance) de moindre gravité
- Traitement de la varicelle congénitale ou postnatale: aciclovir 20mg/ kg / 8 h en perf IV pendant 8 j
- Traiter également les nouveau-nés asymptomatiques dont la mère a présenté l'éruption entre les 5 jours précédant et les 2 jours suivant la naissance (même traitement pendant 10 à 15 jours)
- L'allaitement maternel est possible

## Toxoplasmose congénitale

### Introduction

- La toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*) concerne environ 1,5 cas pour 1000 naissances. Il s'agit d'une infection potentiellement grave à l'origine d'atteintes neurologiques ou ophtalmiques récidivantes

### Contamination

- Elle a lieu par ingestion de viande mal cuite, ou d'aliments contaminés par de la terre ou encore par contact avec les chats, hôtes définitifs du parasite, d'où l'importance capitale des conseils hygiéno-diététiques aux femmes enceintes

### Diagnostic chez la mère

- La séroconversion toxoplasmique est asymptomatique dans 85% des cas
- Le diagnostic est fait le plus souvent lors de la surveillance sérologique systématique des femmes enceintes séronégatives sur l'augmentation des IgM spécifiques et l'augmentation progressive des IgG

### Signes chez l'enfant

- Dans 70% des cas, l'enfant est asymptomatique, le risque étant alors l'apparition de lésions ultérieures (en particulier chorioretinite à l'adolescence)
- Dans les autres cas, *in utéro*, l'échographie peut retrouver une hépatosplénomégalie, une hyperéchogénicité du foie et du tube digestif, une ascite, un épanchement pleural, une hydrocéphalie, des calcifications parenchymateuses, une microcéphalie

### Preuve de l'atteinte fœtale

- Surveillance échographique, PCR sur le liquide amniotique, inoculation de liquide amniotique à la souris
- Chez le nouveau-né : sérologie de la toxoplasmose sur sang du cordon et sur sang du nouveau-né entre j 4 et j 10, inoculation du placenta à la souris, radiographies de crâne, échographie transfontanellaire, fond d'œil, oto-émissions acoustiques

## Traitement

- PCR négative : Spiramycine à la mère jusqu'à la naissance. L'enfant n'est traité que si le bilan néonatal est en faveur d'une contamination.
- PCR positive :
  - Traitement maternel : pyriméthamine + sulfadiazine + acide folique. 2 cures de 4 semaines. Entre les cures, spiramycine.
  - Traitement de l'enfant : pyriméthamine + sulfadiazine + acide folique à poursuivre pendant un an si les bilans confirment l'infection.
- L'enfant doit être suivi sur le plan neurologique et ophtalmologique jusqu'à l'adolescence