

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2025

Thèse N°076/25

**STATUT DU PORTAGE INTESTINAL ET BACTÉRIÉMIES ULTÉRIEURES À KLEBSIELLA
PNEUMONIAE MULTIRÉSISTANTE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ LES NOUVEAUX
NÉS PRÉMATURÉS EN RÉANIMATION NÉONATALE
(à propos de 339 cas)**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/02/2025

PAR

Mme. FARRAT IMANE

Née le 04 Janvier 1996 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Prématurés – Klebsiella pneumoniae productrice de BLSE
colonisation intestinale – BAH – résistance aux antibiotique

JURY

Mme. CHAARA HEKMATPRÉSIDENT

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. OUMOKHTAR BOUCHRARAPPORTEUR

Professeur de Microbiologie

M. SBITI MOHAMMED}

Professeur de Microbiologie

Mme. HMAMI FOUZIA} JUGES

Professeur de Pédiatrie

Mme. YAHYAOUI GHITA}

Professeur de Microbiologie

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
LISTE DES TABLEAUX	3
LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	8
INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE	13
I. Nouveau-nés prématurés :	14
1. Généralités :	14
2. Etude clinique de prématurité :	14
3. Complication de la prématurité :	17
II. <i>Klebsiella pneumoniae</i> :	17
1. Généralités :	17
III. Microbiote :	19
1. Microbiote et antibiotiques	19
2. Microbiote, prématurité et faible poids de naissance	19
IV. La colonisation intestinale par BLSE	21
1. Le microbiote intestinal est un épicode de la résistance bactérienne	23
2. L'effet des antibiotiques sur la flore digestive	24
3. Infections associées aux soins de santé avec des bactéries résistantes	24
V. Fardeau de l'infection	25
1. Syndromes infectieux	25
2. Facteurs de risque	27
3. Voies d'acquisition	29
OBJECTIFS	32

MATÉRIELS ET MÉTHODES	34
I. Protocole de dépistage rectal des nouveau-nés prématurés	38
II. Protocole de prise des hémocultures	39
III. Population d'étude	39
IV. Recueil des données:.....	40
V. Définitions de l'étude	41
VI. Analyse statistique	42
VII. Aspects éthiques.....	44
RÉSULTATS	45
I. Caractéristiques socio-démographiques de la population	46
II. Groupe de patients et facteurs de risque	48
III. Sensibilité aux antimicrobiens des isolats de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	51
IV. Résultats cliniques et mortalité en cas de bactériémies à KP-BLSE : ..	53
DISCUSSION	57
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	62
RECOMMANDATIONS	66
RÉSUMÉS	70
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	76
ANNEXE.....	93

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Critères morphologiques de maturation, selon Valérie Farr.....	16
Tableau 2: Facteurs de risque des infections néonatales dans les pays en développement.....	28
Tableau 3: Caractéristiques et données évolutives des nouveau-nés prématurés (n=339).....	47
Tableau 4: Caractéristiques cliniques de base des nouveau-nés prématurés et régression logistique du portage intestinal de <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLSE.	50
Tableau 5: Schémas de résistance et des isolats de <i>Klebsiella pneumoniae</i> producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu (E) provenant de cultures sanguines et de colonisation intestinale.	52
Tableau 6: Caractéristiques cliniques, marqueurs sériques et complications des prématurés atteints de bactériémie tardive à KP-BLSE en fonction du statut de colonisation intestinale.	55
Tableau 7: Survie des prématurés atteints de bactériémie tardive KP-BLSE, selon les catégories de prématurité et les complications cliniques	56

LISTE DES FIGURES

Figure 1:Facteurs modulant le microbiote intestinal de l'enfant selon les différents stades de la vie.	20
Figure 2: Sources de la transmission microbienne mère au nouveau-né ,....	31
Figure 3:La procedure de prelevement rectal	38

LISTE DES ABREVIATIONS

AG	: Âge gestationnel
APP	: âge post partum
APP	: Âge postpartum
ARR	: risque relative ajusté
ATB	: antibiotique
BGN	: bacilles gram négatif
BIP	: diamètre bipariétal
BLSE	: Les bêtalactamases à spectre élargi
BMR	: bactéries multi-résistantes aux ATB
C3G	: céphalosporines de 3eme génération
CRP	: Protéine C-réactive
DBP	: Dysplasie broncho-pulmonaire
E.coli	: Escherichia coli
ECUN	: l'entérocolite ulcéro-nécrosante
EOS	: sepsis a début précoce
Hgb	: Hémoglobine
HIV	: hémorragies intra-ventriculaires
HMOs	: Human Milk Oligosaccharides
IAS	: infections associées aux soins
IC	: intervalles de confiance
ID	: immunodéprimée
IN	: Infections nosocomiales

ISO	: Infections du site opératoire
IVD	: injection intraveineuse directe
KP	: <i>Klebsiella pneumoniae</i>
KT	: Cathéter
LOS	: sepsis a début tardif
MMH	: maladie des membranes hyalines
NDM-1	: New Delhi metallo- β -lactamase 1
OMS	: Organisation mondiale de santé.
OR	: odds ratio
PAVM	: pneumopathie acquise sous ventilation mécaniques
PCA	: Persistance du canal artériel
PCR	: Polymerase chain reaction
PEC	: prise en charge
PLP	: protéines de liaison des pénicillines
PPME	: promotion de la peau à peau entre la mère et l'enfant
PRFI	: pays à revenu faible et intermédiaire
P-valeur	: p-valeur
RCIU	: retard de croissance intra-utérin
RPM	: rupture prématuré des membranes
RR	: risque relative
SA	: semaine d'aménorrhée
BAH	: bactériémie acquise à l'hôpital
SARM	: Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
SG	: sérum glucosé

- SNDT : Sepsis néonatal à début
TD : tube digestive
TRT : Traitement
USIN : unités de soins intensifs néonatales
VRS : Virus respiratoire syncytial

INTRODUCTION

Les infections néonatales, particulièrement chez les nouveau-nés prématurés, représentent un enjeu majeur de santé publique en raison de leur impact significatif sur la morbidité et la mortalité. Ces infections, souvent d'origine nosocomiale, se manifestent principalement dans les unités de soins intensifs, où les prématurés sont particulièrement vulnérables à cause de leur immaturité physiologique et immunitaire (1) (2). En effet, leur système immunitaire étant encore en développement, ils ont une capacité réduite à combattre les agents pathogènes. De plus, ils produisent moins d'anticorps maternels (IgG) et la fonction de leur système immunitaire, notamment celle des neutrophiles et des macrophages, est altérée, ce qui accroît leur exposition aux infections (3) (4) (5). Par ailleurs, une perméabilité intestinale accrue peut permettre la migration de bactéries de l'intestin vers le sang (6).

Parmi ces infections, la bactériémie néonatale définie comme une maladie grave dans laquelle un nourrisson de moins de 28 jours présente une réaction potentiellement mortelle à une infection, généralement bactérienne (9) (10). Cette condition implique la présence de bactéries dans la circulation sanguine, provoquant une inflammation systémique et un dysfonctionnement potentiel. Les signes cliniques peuvent varier de manifestations subtiles, telles que l'irritabilité et une mauvaise alimentation, à des symptômes plus graves, comme la détresse respiratoire, l'hypotension et la défaillance de plusieurs organes (9) (10).

L'incidence de la bactériémie chez les nouveau-nés prématurés peut être jusqu'à 1 000 fois plus élevée par rapport aux nourrissons à terme, une partie

notable d'entre eux connaissant au moins un épisode d'infection sanguine durant leur hospitalisation (11) (12). Le taux de mortalité peut atteindre 50 % chez ceux nés extrêmement prématurément (avant 28 semaines de gestation), en raison de leur système immunitaire immature et des difficultés de diagnostic et de gestion des infections (11) (12).

Klebsiella pneumoniae et *Escherichia coli*, sont les pathogènes Gram-négatifs les plus courants responsables de la bactériémie néonatale. Chez les nourrissons prématurés, l'incidence de ces infections dues à ces pathogènes est particulièrement élevée, avec une proportion substantielle de cas de bactériémie néonatale associée notamment à des *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE (4).

Les BLSE sont un ensemble d'enzymes plasmidiques qui confèrent une résistance notable aux antibiotiques bêta-lactamines, notamment les pénicillines, les céphalosporines et les monobactames, en dégradant même certaines céphalosporines de troisième génération comme l'aztréonam (18). Ces enzymes sont souvent codées par des gènes présents sur de grands plasmides, pouvant également transporter des gènes de résistance à d'autres antimicrobiens, menant ainsi à une résistance généralisée(19).

Un des principaux facteurs augmentant le risque de bactériémie due aux BLSE chez les nouveau-nés prématurés est la forte prévalence de *Klebsiella pneumoniae* et d'*Escherichia coli* dans leur microbiome intestinal. Ces pathogènes opportunistes peuvent coloniser l'intestin de manière rapide, particulièrement en cas de traitement antibiotique perturbant la flore

intestinale normale. Des études ont révélé qu'entre 12 % et 50 % des nouveau-nés prématurés colonisés par des bactéries productrices de BLSE développent une bactériémie confirmés par des hémocultures positives (1).

La colonisation intestinale par les BLSE chez les prématurés suscite un intérêt croissant dans le cadre de la recherche. Ces nourrissons, nés avant d'atteindre un terme complet, font face à des défis uniques pour s'adapter à leur environnement, ce qui rend cruciale la compréhension des dynamiques de colonisation microbienne dans leur système gastro-intestinal fragile. La prévalence et le type de bactéries multirésistantes colonisant l'intestin des nouveau-nés prématurés varient considérablement entre les pays en développement et ceux à revenu élevé (20) (21) (22).

Ce phénomène de portage intestinal est influencé par plusieurs facteurs liés aux conditions physiologiques et environnementales particulières des nouveau-nés prématurés. En effet, ils ont une barrière intestinale sous-développée, ce qui les rend plus sensibles à la colonisation par des bactéries pathogènes. L'immaturité de leur muqueuse intestinale permet une translocation plus facile des bactéries de la lumière intestinale vers la circulation sanguine, ce qui peut entraîner des infections (26) (27). De plus, ils présentent souvent une diversité microbienne plus faible et une colonisation retardée par des bactéries bénéfiques. Ce profil microbien altéré peut créer un environnement propice à la colonisation de pathogènes opportunistes, notamment de bactéries productrices de BLSE (28) (27) .

L'environnement de l'unité de soins intensifs néonataux, notamment l'utilisation d'antibiotiques et de procédures invasives, perturbe davantage la colonisation microbienne normale. L'exposition aux antibiotiques peut éliminer la flore non pathogène, permettant ainsi à des souches résistantes comme les bactéries BLSE de proliférer.

Les infections à bactéries productrices de BLSE chez les nouveau-nés prématurés peuvent entraîner des complications graves, telles que la bactériémie, la méningite et l'entérocolite nécrosante (35). Les complications associées à la bactériémie BLSE, notamment les retards cognitifs et de développement, les maladies pulmonaires chroniques et les problèmes respiratoires et gastro-intestinaux, soulignent l'importance d'une détection précoce et d'une prise en charge efficace (7) (8).

Dans cette étude rétrospective, nous explorons l'hypothèse d'une relation entre la colonisation intestinale et le développement d'infections ultérieures chez les nouveau-nés prématurés hospitalisés en unité de soins intensifs néonataux (USIN). Nous analysons d'abord les données du dépistage rectal actif de *Klebsiella pneumoniae* BLSE afin d'évaluer la prévalence, la dynamique et Facteurs de risque du portage. Ensuite, nous rapportons les premiers cas de bactériémie associée aux soins de santé ultérieures ainsi que l'évolution clinique des nouveau-nés prématurés inclus dans cette étude.

INTRODUCTION

BIBLIOGRAPHIQUE

I. Nouveau-nés prématurés :

1. Généralités :

On appelle accouchement prématuré toute naissance qui se produit avant 37 semaines d'aménorrhée révolues (259 jours). Selon l'OMS On distingue actuellement la faible prématurité (naissance pré-terme) de 35 semaines à 36 semaines + 6 jours, la prématurité moyenne de 33 semaines à 34 semaines + 6 jours, la grande prématurité de 28 semaines à 32 semaines + 6 jours, la très grande prématurité de 26 semaines à 27 semaines + 6 jours, et la prématurité extrême de 22 semaines à 25 semaines + 6 jours (37)

2. Etude clinique de prématurité :

-Détermination de l'âge gestationnel :

La détermination courante de l'âge gestationnel d'un nouveau-né repose sur 3 ordres de critères : chronologiques, morphologiques et neurologiques.

1) Les critères chronologiques sont au nombre de 2 :

1. La date des dernières règles de la parturiente est un élément essentiel, mais les causes d'erreur sont nombreuses : métrorragies simulant des règles en début de grossesse, cycles irréguliers, retour de couches, fécondation intervenue au cours du cycle suivant les règles de privation d'une contraception oestroprogestative
2. L'échographie précoce précise la date de début de la grossesse à 3-5 jour près entre la 7ème-8ème et la 12ème semaine d'aménorrhée (par mesure de la longueur crânio-caudale de l'embryon, corrélée au diamètre bipariétal à partir de 10 SA, date à laquelle : longueur crânio-caudale = 30 mm et BIP = 10 mm), et à 7-10 jours près entre la 12ème

et la 19ème semaine (par mesure du diamètre bipariétal et de la longueur du fémur) ; cette datation échographique est plus aléatoire après 20 SA.

2) Les critères morphologiques sont tirés de l'inspection du nouveau-né :

Ils sont habituellement dérivés du score de Valérie FARR (tableau 1).

3) Les critères neurologiques de maturation :

Sont les plus fidèles, car la maturation neurologique, au cours du 3ème trimestre de la grossesse, s'effectue sensiblement de la même manière chez un fœtus eutrophique et chez un fœtus dysmature. Elle progresse dans le sens caudo-céphalique pour le tonus musculaire, et dans le sens inverse pour les automatismes primaires (réflexes archaïques). Les résultats de l'examen neurologique sont habituellement comparés au diagramme établi par C. Amiel-Tison

Y a des risques d'erreur : anesthésie ou calmants reçus par la mère,
Présentation du siège (qui diminue le tonus des membres inférieurs),
Asphyxie périnatale. (37)

Tableau 1: Critères morphologiques de maturation, selon Valérie Farr

Âge gestationnel	Avant 36 semaines	37-38 semaines	39-40 semaines	41-42 semaines
Vernix	Épais et diffus	Diffus	Moins abondant	Absent
Aspect cutané	Peau transparente avec nombreuses veinules sur l'abdomen	Rose, veines moins apparentes et plus grosses Rose pâle et réseau veineux non visible Lanugo Disparition Progressive	Rose pâle et réseau veineux non visible	
Lanugo	Disparition Progressive	Fin, limité aux épaules	Absent	Absent
Consistance de la Peau	Fine	Douce, de + en + Epaisse		Desquamation
Striation plantaire	1 ou 2 plis au 1/3 Antérieur	Plis plus nombreux sur les 2/3 antérieurs	Nombreux plis sur toute la plante	
Cheveux	Laineux, cornes frontales non dégagées	Intermédiaires	Soyeux, cornes frontales dégagées	
Pavillon de l'oreille	Pliable, cartilage Absent	Pliable, cartilage Présent	Raide, cartilage bien palpable	
Diamètre Mamelonnai	2 mm	4 mm	••7 mm	

Fille	Grandes lèvres très distantes, clitoris saillant	Grandes lèvres recouvrant presque les petites lèvres	Petites lèvres et clitoris recouverts
Garçon	Testicules en position haute à la sortie du canal inguinal, scrotum peu plissé	Intermédiaires	Testicules au fond scrotum plissé des bourses,

3. Complication de la prématurité :

Le prématuré est caractérisé par l'immaturation de toutes les fonctions de l'organisme, ce qui l'expose à de multiples complications tel que : L'hypothermie , Les complications respiratoires (La maladie des membranes hyalines ,Le syndrome apnéique du prématuré , Dysplasie broncho-pulmonaire DBP) ; cardiaques : Persistance du canal artériel (PCA) ; digestives :Entérocolite ulcère-nécrosante ;métaboliques :Hypoglycémie ,Hyperglycémie transitoire du prématuré ; neurologiques :Les hémorragies intra-ventriculaires (HIV) ,la leucomalacie péri-ventriculaire

II. Klebsiella pneumoniae :

1. Généralités :

Klebsiella pneumoniae appartient à la famille des *Enterobacteriaceae*. C'est une bactérie Gram négatif, ubiquitaire, retrouvée dans les sols, sur les végétaux et dans les milieux aqueux. (11)

C'est un pathogène opportuniste mais qui peut être à l'origine d'infections pulmonaires communautaires (12)

Chez l'Homme, elle appartient au microbiote des flores commensales et elle est communément retrouvée au niveau de la peau, de la bouche, des muqueuses digestive et naso pharyngée.

Le taux de détection dans au niveau naso pharyngée varie entre 1% et 6% tandis que dans les selles ce taux oscille entre 5% et 38%. Plusieurs études montrées que le taux de portage de *Klebsiella* parmi les patients hospitalisés était beaucoup plus élevé (19% nasopharynx, 42% au niveau des mains) (13) (14)

Les principaux réservoirs pathogènes de *Klebsiella* se trouvent au niveau du tractus gastro-intestinal et au niveau des mains du personnel hospitalier (13)

La transmission de cette bactérie se fait uniquement par contact et les patients hospitalisés, équipés de cathéters, intubés ou présentant des blessures chirurgicales sont particulièrement exposés.

L'espèce *K.p* est subdivisée en 3 sous espèces : *K. pneumoniae* subsp *pneumoniae*, *K. pneumoniae* subsp *ozaenae* et *K. pneumoniae* subsp *Rhinoscleromatis* (39)

-Manifestation clinique :

Klebsiella pneumoniae est une bactérie bien connue pour ses diverses manifestations cliniques, principalement en tant qu'agent pathogène opportuniste dans les infections nosocomiales.

Les manifestations cliniques courantes associées à *Klebsiella pneumoniae* : Pneumonie Infections urinaires, Infections des plaies et des tissus mous Infections intra-abdominales, Infections septiques.

III. Microbiote :

1. Microbiote et antibiotiques

L'impact des antibiotiques sur la perturbation du microbiote soulève des préoccupations tant pour leur administration chez les nouveau-nés que chez les femmes enceintes, comme le révèle l'étude approfondie de Mueller et al. (40). Roesch et al. ont mené une étude au Brésil comparant le microbiote vaginal de femmes enceintes exposées au risque de transmission du Streptocoque B ayant reçu une antibioprophylaxie per-partum à un groupe témoin. Ils ont constaté une faible diversité microbienne chez les femmes enceintes en bonne santé, dominée par Lactobacillus. En revanche, celles porteuses du Streptocoque B ayant reçu une antibioprophylaxie présentaient une diversité microbienne significativement plus faible ($p < 0,05$ pour Lactobacillus) (41). Les conséquences de cette perturbation du microbiote maternel sur le nouveau-né sont démontrées par l'étude d'Azad et al., où l'antibioprophylaxie per-partum a induit une altération significative du microbiote ($p < 0,001$ à 3 mois et $p < 0,05$ à un an). Bien que cette différence diminue avec le temps, elle demeure significative à l'âge d'un an (42).

2. Microbiote, prématurité et faible poids de naissance

Gregory et al. (43)(44) ont observé une disparité significative dans la composition du microbiote entre les nouveau-nés eutrophes et ceux de très faible poids de naissance ($p < 0,001$). Les nourrissons de très faible poids de

naissance présentent une séquence de familles bactériennes inhabituelles, telles que le Streptocoque du groupe B, Escherichia Coli, et d'autres bactéries anaérobies strictes censées apparaître ultérieurement après l'implantation de bactéries aérobies et anaérobies facultatives. Cette succession atypique expose ces nourrissons à un risque accru d'infections, notamment l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN). Le très faible poids de naissance et la prématurité sont ainsi liés à une dysbiose, phénomène qui peut être multifactoriel et résulter de plusieurs autres facteurs de risque précédemment mentionnés et fréquemment observés chez ces enfants.

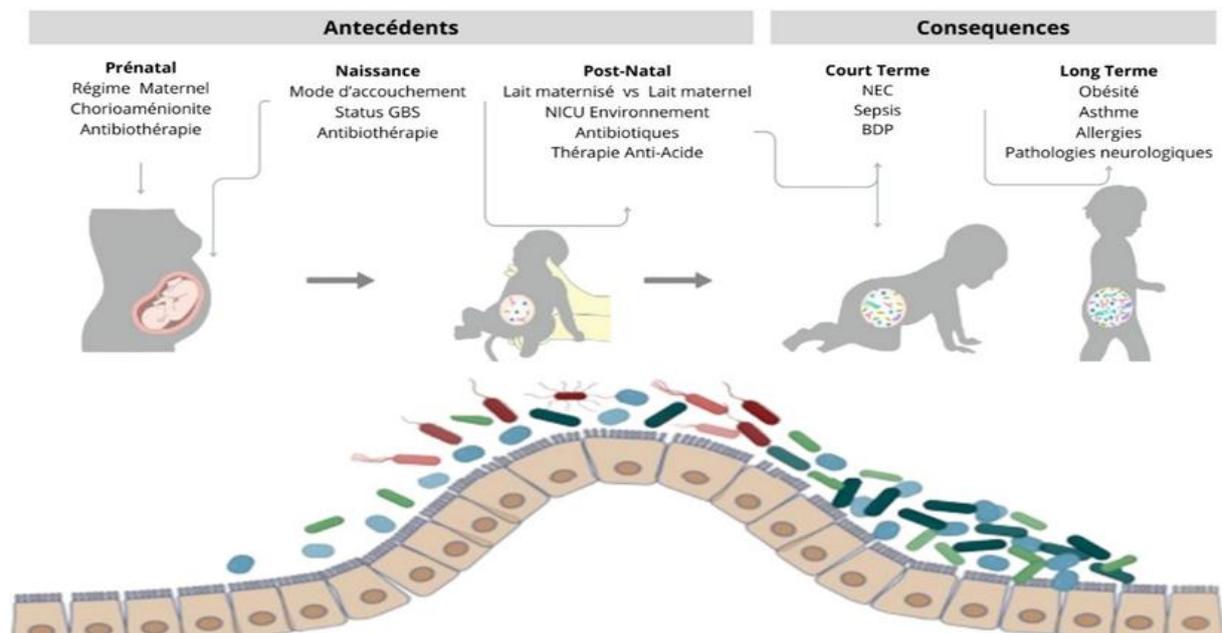


Figure 1: Facteurs modulant le microbiote intestinal de l'enfant selon les différents stades de la vie.

Cette figure Résume les antécédents et les conséquences de la dysbiose intestinale chez les prématurés. Plusieurs facteurs prénataux, à la naissance et postnataux ont un impact négatif sur le microbiote intestinal en

développement du prématuré. Les communautés microbiennes intestinales dysbiotiques qui en résultent durant cette période critique de développement ont été associées à des morbidités à la fois à court et à long terme. Met en avant les facteurs considérés comme ayant un impact relativement plus important que les autres (45).

IV. La colonisation intestinale par BLSE

La colonisation intestinale de BLSE (bêta-lactamase à spectre étendu) chez les nouveau-nés prématurés est une préoccupation importante en raison de son association avec une morbidité et une mortalité accrue. Des études ont montré une prévalence élevée de colonisation de BLSE dans les unités de soins intensifs néonataux, *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli* étant des agents pathogènes courants. Des facteurs tels que l'immaturité, les procédures invasives, l'hospitalisation prolongée et l'utilisation d'antibiotiques contribuent à la colonisation. Les souches productrices de BLSE présentent des modèles de multirésistance aux médicaments, ce qui pose des problèmes de traitement. Comprendre les mécanismes de colonisation intestinale par les souches de BLSE est crucial pour développer des stratégies de prévention et de gestion efficaces.

Les revues de littérature portant sur la colonisation intestinale des BLSE chez les nouveau-nés prématurés devraient aborder les points clés suivants :

- Prévalence de la colonisation de BLSE chez les nouveau-nés prématurés
- Identification des agents pathogènes prédominants et des modèles de résistance

- Facteurs de risque associés à la colonisation de BLSE

1. Le microbiote intestinal est un épicode de la résistance bactérienne

La connaissance du microbiome intestinal, une communauté extrêmement complexe d'organismes, s'est considérablement améliorée depuis l'introduction de la métagénomique (46). De nombreux transferts horizontaux de gènes se produisent parmi les Enterobacteriaceae (47) (48) et entre les agents pathogènes et la flore intestinale, notamment lorsque la barrière intestinale est altérée (49).

Le résistome va également être mieux compris. Dans des conditions normales, l'intestin "reçoit" une grande quantité de bactéries des mains, des sécrétions pharyngées et nasales, de l'eau, de la nourriture et des boissons. Les nouveau-nés acquièrent rapidement la flore environnementale après la naissance (50) et dans quelques cas développent une bactériémie après la translocation de cette nouvelle flore (51). L'ingestion de grands inoculums de bactéries hautement pathogènes (par exemple, *Vibrio cholerae*, *Salmonella* spp ou Staphylocoques) ou de virus (par exemple, des entérovirus tels que l'échovirus) peut déstabiliser le microbiome intestinal normal, submerger les mécanismes de défense naturelle et induire divers symptômes cliniques. Les antibiotiques déstabilisent également très efficacement le microbiome intestinal (52) (53) . Des études génétiques montrent que même un traitement antibiotique extrêmement bref, tel que les macrolides, peut induire des changements très durables dans la flore intestinale, jusqu'à 4 ans (54).

2. L'effet des antibiotiques sur la flore digestive

La plupart des antibiotiques exercent un effet extrêmement perturbateur sur le microbiome intestinal (52) (53). Les antibiotiques tuent très rapidement les bactéries sensibles, y compris *E. coli* et les micro-organismes principalement anaérobies responsables de la fonction barrière (54). Les antibiotiques peuvent sélectionner des micro-organismes intestinaux initialement présents en très faibles quantités, tels que *Clostridium difficile*, *E. coli* sécréteurs de BLSE (jusqu'à 6 % des individus normaux sont colonisés en France (55), *P. aeruginosa*, *Candida*, voire même *Acinetobacter* (56) (57). Les dommages collatéraux sont plus importants avec les antibiotiques à large spectre et/ou largement éliminés par la bile et l'intestin (par exemple, la céftriaxone) (58).

3. Infections associées aux soins de santé avec des bactéries résistantes

La résistance aux antibiotiques peut survenir dans des foyers d'infection pendant un traitement antibiotique ou dans la flore commensale, notamment dans l'intestin. La sélection de micro-organismes résistants peut se produire dans l'intestin même après un traitement réussi du foyer d'infection primaire (59).

Chez les patients les plus gravement malades (souvent en soins intensifs) et chez les patients neutropéniques, certains des micro-organismes intestinaux (principalement ceux présents en grande quantité) peuvent provoquer des infections associées aux soins de santé telles que la pneumonie

ou se transloquer à travers la barrière intestinale, provoquant une bactériémie et/ou une candidémie. Une bactériémie potentiellement mortelle peut se développer chez les patients les plus gravement immunodéprimés ou neutropéniques (60).

V. Fardeau de l'infection

1. Syndromes infectieux

Les infections néonatales englobent plusieurs syndromes infectieux pendant la période néonatale spécifiquement; la bactériémie, la méningite et la pneumonie (61).

Fournir des définitions standardisées des infections néonatales est pertinent pour les efforts mondiaux visant à lutter contre la mortalité néonatale, et diverses définitions ont été proposées et appliquées dans des études communautaires et hospitalières (61). Les définitions standardisées pour une utilisation mondiale doivent être pertinentes pour toutes les populations et tous les environnements, en particulier dans les pays en développement où les services de diagnostic sont limités et où la majorité des décès de nouveau-nés surviennent.

La définition proposée par le Groupe d'Étude des Signes Cliniques du Jeune Nourrisson de l'OMS (YICSSG) est la plus largement appliquée dans les pays en développement (62). Elle comprend sept signes cliniques "de danger", qui, utilisés seuls ou en combinaison avec les autres, prédisent de manière fiable la nécessité d'hospitalisation chez les jeunes nourrissons se présentant dans les établissements de santé, en particulier au cours de la première

semaine de vie (sensibilité 85%, spécificité 75%). Ces signes ont servi de base à l'algorithme de décision de référence de la Gestion Intégrée des Maladies de l'Enfance (IMCI) de l'OMS utilisé au niveau des soins primaires dans les environnements à faible revenu (63). La présence de l'un de ces signes et symptômes signale la présence d'une maladie grave ou d'une infection bactérienne grave possible (IBP), incitant ainsi les agents de santé à initier un traitement antibiotique empirique à large spectre avant de référer au niveau de soins suivant. Bien que cette approche privilégie la sensibilité au détriment de la spécificité, elle est justifiée dans les environnements des pays en développement où les taux de mortalité néonatale sont élevés et où la majorité de ceux qui s'occupent des nouveau-nés, même au niveau hospitalier, sont des agents de santé avec une formation et des compétences limitées (64). La spécificité limitée de ces signes rend cependant difficile la distinction de l'IBP par rapport aux troubles superposés, y compris les infections respiratoires virales et autres infections, ainsi que les syndromes non infectieux ne nécessitant pas de traitement antibiotique (65).

Les infections néonatales sont traditionnellement classées en infections précoces et en infections tardives, selon le moment et le mode de début. Les opinions diffèrent quant à l'âge approprié pour les différencier, la fourchette étant de 2 à 7 jours (68) (69). Dans les pays développés, les infections précoces sont souvent causées par des agents pathogènes acquis par transmission verticale de la mère, tandis que les infections tardives sont causées par des agents pathogènes acquis verticalement ou par transmission horizontale à partir du domicile ou de l'environnement hospitalier (68).0

La distinction en termes de voie d'acquisition est floue dans les pays en développement où l'hygiène et les mesures aseptiques insuffisantes pendant l'accouchement et les soins initiaux du bébé dans les établissements de santé contribuent aux infections précoces ainsi qu'à la transmission des agents pathogènes d'une mère en travail à une autre (68).

Dans ces contextes, les infections précoces peuvent donc être "acquises maternellement" ou "acquises à l'hôpital". Faire la distinction entre les sources possibles d'acquisition est souvent difficile et a conduit certains à classer les infections chez les nouveau-nés dans les pays en développement en fonction du lieu de naissance, quel que soit le moment du début; ainsi, toute infection chez un bébé né à l'hôpital est considérée comme une infection nosocomiale et toute infection chez un bébé né à domicile est considérée comme communautaire (68).

2. Facteurs de risque

Les facteurs maternels, hôtes et environnementaux déterminent quel nourrisson exposé à un organisme potentiellement pathogène développera une bactériémie. Environ 30 à 40 % des infections conduisant à des décès par bactériémie néonatale sont transmises au moment de l'accouchement et présentent un début précoce des symptômes, soulignant la nécessité de s'attaquer aux sources d'infection maternelles et environnementales (70) (71). Plusieurs complications obstétricales pré-partum et intra-partum ont été associées à un risque accru d'infection chez le nouveau-né ; les plus significatives étant le début prématuré du travail, la rupture prolongée des

membranes, la chorioamniotite et la fièvre maternelle. Le système immunitaire immature du nouveau-né est moins bien équipé pour fournir une défense robuste contre les organismes virulents, en particulier chez les nourrissons prématurés et de faible poids à la naissance en raison du manque d'anticorps maternels protecteurs, de l'immunité innée sous-développée et d'une peau fragile et facilement endommagée (72). Dans les pays en développement, la probabilité d'infection est augmentée en raison d'autres facteurs de risque supplémentaires (Tableau 2).(73)

Tableau 2: Facteurs de risque des infections néonatales dans les pays en développement

Facteurs Maternels ^a	Facteurs Environnementals ^a	facteurs Neonatals ^a
Mauvais soins prénatals - Infections maternelles - Vaginose bactérienne - Infection des voies urinaires - Colonisation du tractus génital - Malnutrition maternelle (surtout carence en micronutriments) Rupture prématurée ou prolongée des membranes Mauvais soins obstétriques et hygiène Événements liés à l'accouchement (y compris l'asphyxie à la naissance)	Contamination environnementale Mauvais soin du cordon Mauvais lavage des mains Alimentation artificielle Surpeuplement Mauvaises pratiques de soins du nouveau-né (par exemple, bain précoce, retrait du vernix caseosa, alimentation précoce, rejet du colostrum)	Complications de la prématurité et du faible poids à la naissance

^aAdapté de Bhutta ZA et al. (73)

Les pratiques d'accouchement non sécurisées sont courantes ; alors que dans les autres régions de l'OMS, plus de 70 % à 99 % de toutes les naissances sont assistées par du personnel de santé qualifié, seulement 50 % des naissances dans la région d'Afrique subsaharienne sont assistées par un accoucheur qualifié (74) , ce qui entraîne souvent des pratiques non hygiéniques telles que l'accouchement sur un sol non stérile, la coupe du cordon ombilical non stérile et potentiellement des coutumes culturelles non sûres telles que l'application de fumier sur le nombril du nouveau-né (75). Bien que ces facteurs de risque aient été liés à de mauvais résultats néonataux en Afrique subsaharienne (76), ils n'ont pas été étudiés en relation avec la bactériémie bactérienne néonatale à début précoce dans le contexte de taux élevés de VIH, de sous-nutrition maternelle, d'anémie fœtale et de paludisme placentaire.

3. Voies d'acquisition

Transmission maternelle

La relation étroite entre les mères et leurs nouveau-nés entraîne des facteurs de risque et étiologies communs des maladies infectieuses. Les bactéries endogènes (ou flore) qui colonisent couramment le tractus génital maternel, et qui peuvent ou non causer des maladies chez la mère, peuvent provoquer une infection "verticale" à début précoce chez le nouveau-né (77) (78) . La flore du tractus génital maternel comprend normalement plusieurs

espèces bactériennes, notamment *Bacteriodes*, les espèces de *Lactobacillus*, les espèces de *Bifidobacterium*, *E. coli*, le GBS, les Streptocoques, les Staphylocoques, les espèces de *Klebsiella* et d'*Enterobacter* (79). Les nouveau-nés entrent en contact direct avec la flore bactérienne dans le canal vaginal et le périnée lors de l'accouchement, au cours duquel les nouveau-nés peuvent contracter une infection par les yeux (par exemple, la conjonctivite gonococcique), la bouche, l'ombilic ou une lésion cutanée (80). Des infections ascendantes de la mère au fœtus peuvent survenir pendant l'accouchement, lorsque les organismes colonisés du périnée maternel se propagent à travers le canal vaginal jusqu'au placenta, et dans le liquide amniotique autrefois stérile (77). Le liquide amniotique, qui baigne le fœtus, circule également à travers ses poumons et son tractus intestinal, qui sont des points chauds potentiels de translocation bactérienne (81).

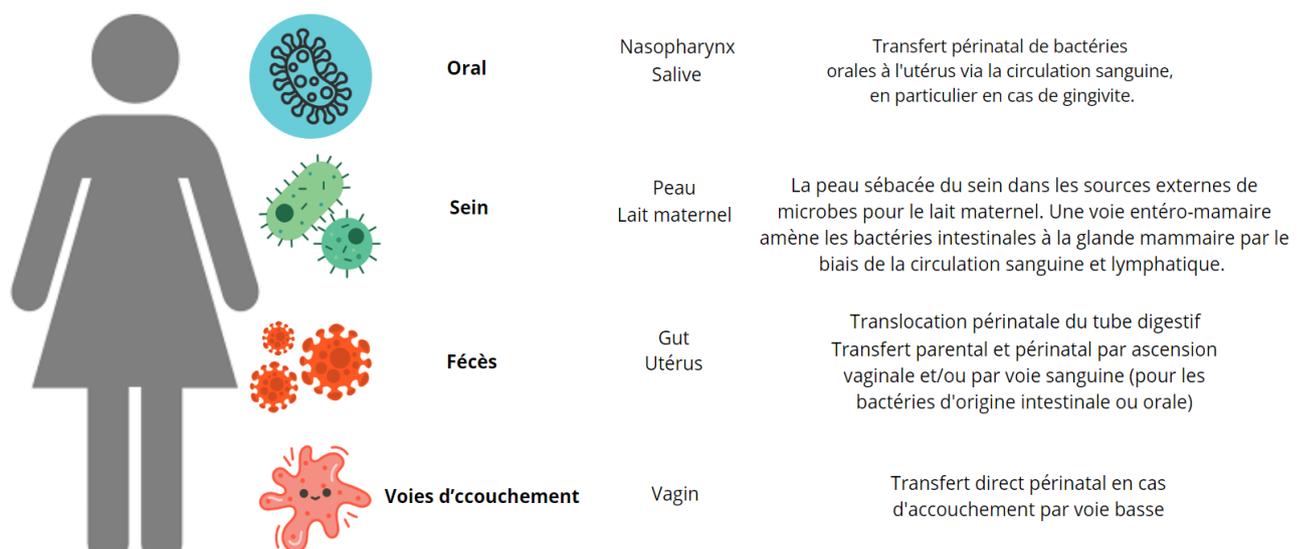


Figure 2: Sources de la transmission microbienne mère au nouveau-né ,

Source : adaptée de Funkhouser,et Bordenstein et al (82).

Dans les pays à revenu élevé, la colonisation maternelle par le GBS (groupe B streptococcus) est la plus étudiée en relation avec l'infection chez le nouveau-né (83) (84). Environ 10 % à 35 % des femmes sont des porteuses asymptomatiques de GBS dans les voies génitales et gastro-intestinales (85). À la naissance, 1 nouveau-né sur 2 nés de mères colonisées sera lui-même colonisé sur la peau ou les surfaces muqueuses (86) . Environ 98 % des nouveau-nés colonisés sont sans symptômes, mais 1 % à 2 % développent une maladie à début précoce, caractérisée par une bactériémie, une pneumonie ou une méningite survenant au cours de la première semaine après la naissance. Les chances d'une infection confirmée en laboratoire par le GBS chez les nouveau-nés de mères colonisées par le GBS sont plus de neuf fois supérieures à celles des nouveau-nés de mères non colonisées (78).

OBJECTIFS

Dans cette étude rétrospective, nous analysons la colonisation intestinale et l'évolution des bactériémies chez les nouveau-nés prématurés colonisés par des isolats de *Klebsiella pneumoniae* productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). L'objectif est d'examiner rétrospectivement la prévalence, les facteurs de risque et les implications cliniques de la colonisation intestinale et les bactériémies ultérieures à *K. pneumoniae* BLSE. L'analyse des données issues d'un dépistage systématique, couplée à une évaluation approfondie des dossiers cliniques et données microbiologiques, permettra d'apporter des éléments clés pour l'optimisation des stratégies de prévention et l'amélioration de la prise en charge des infections dans cette population vulnérable."

Dans cette perspective, cette thèse s'articule autour de trois objectifs spécifiques :

- Déterminer la prévalence du portage intestinal de *Klebsiella pneumoniae* BLSE chez les nouveau-nés prématurés hospitalisés.
- Définir la prévalence des bactériémies associées aux soins de santé causées par *Klebsiella pneumoniae* BLSE
- Comparer la prévalence des bactériémies associées aux soins de santé causées par *Klebsiella pneumoniae* BLSE entre groupe des NNP colonisés et groupe des NNP non colonisés), et identifier les facteurs de risque ainsi que les implications cliniques.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Les nouveau nés prématurés hospitalise au sein de service néonatalogie et de réanimation néonatale du CHU Hassan II de Fès

Cette étude rétrospective, descriptive a été menée entre janvier 2023 et janvier 2024 au sein du service de Néonatalogie et de Réanimation Néonatale du Centre Hospitalo–Universitaire Hassan II de Fès, au Maroc.

L'étude s'appuie dans une première partie sur l'analyse des données et des résultats microbiologiques issus d'un programme de dépistage mis en place dans les unités de soins intensifs entre 2020 et 2023. Son objectif est d'évaluer la dynamique de portage intestinal des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (E-BLSE).

Ce programme reposait sur un dépistage rectal actif, avec des prélèvements réalisés dès l'admission, puis à intervalles réguliers (au cinquième jour et après dix jours d'hospitalisation). Ce suivi systématique permettait de détecter précocement la colonisation intestinale par les BLSE. Par ailleurs, l'évolution de cette colonisation était rigoureusement surveillée afin d'analyser son lien avec les facteurs cliniques et thérapeutiques auxquels les patients étaient exposés tout au long de leur hospitalisation. Cette approche contribue à une meilleure compréhension des dynamiques de colonisation et de leurs implications cliniques, tout en facilitant l'adaptation des stratégies de prise en charge et de prévention.

Dans la deuxième partie, nous effectuons une analyse rétrospective des résultats microbiologiques des bilans infectieux, en particulier des hémocultures, chez les nouveau-nés prématurés hospitalisés en unité de soins intensifs néonataux sur la même période. Cette analyse vise à explorer le lien entre la colonisation intestinale par *Klebsiella pneumoniae* BLSE et la survenue ultérieure de bactériémies associées aux soins de santé. Les données recueillies sont comparées aux résultats du dépistage intestinal systématique afin d'estimer la prévalence de ces infections et de mieux comprendre leur dynamique d'apparition. En identifiant les cas où une bactériémie survient après une colonisation intestinale par la même espèce, nous cherchons à préciser le lien et les facteurs favorisant cette progression vers l'infection systémique. L'étude permet également d'évaluer l'impact des caractéristiques cliniques des patients, telles que le poids de naissance, le degré de prématurité, l'exposition aux antibiotiques, ainsi que l'usage de dispositifs médicaux invasifs (cathéters veineux centraux, ventilation mécanique, alimentation parentérale). En analysant ces éléments, nous visons à identifier les principaux facteurs de risque de bactériémie et à dégager des pistes pour améliorer la prévention et la prise en charge des infections nosocomiales chez les nouveau-nés prématurés.

Objectif	<p>Déterminer la prévalence du portage intestinal, ainsi que la prévalence des bactériémies associées aux soins de santé ultérieures à <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLSE chez les nouveau-nés prématurés causées.</p> <p>Comparer les groupes des NNP colonisés et non colonisés et identifier les facteurs de risque et leurs implications cliniques.</p>
Méthode et conception	Étude rétrospective descriptive
Population	Nouveau-nés prématurés (N=339)
Collecte des données	<ol style="list-style-type: none"> 1. Données et résultats microbiologiques issus d'une politique de dépistage Mise en place dans les unités de soins intensifs entre 2020 et 2023, visant à évaluer la dynamique de portage intestinal des entérobactéries productrices de β-lactamases à spectre étendu (E-BLSE). 2. Résultats microbiologiques et bilans infectieux, notamment les Hémocultures, afin d'identifier les infections associées aux soins de santé, notamment les bactériémies à <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLSE. 3. Données sociaux démographiques, données cliniques et évolutives de la population étudiée
Analyse	Analyse statistique des relations entre le portage intestinal et les bactériémies à <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLSE. (Modèles de risque).

I. Protocole de dépistage rectal des nouveau-nés prématurés

Une fois le consentement obtenu, des écouvillons rectaux ont été prélevés à l'admission, au cinquième jour, et après plus de 10 jours d'hospitalisation. Après avoir vérifié l'identité, le nouveau-né est positionné de manière sûre et confortable, le bas du corps exposé mais maintenu au chaud. Après avoir effectué l'hygiène des mains et enfilé des gants, les fesses sont délicatement séparées et l'écouvillon stérile est soigneusement inséré de 0,5 à 1 cm dans le rectum. L'écouvillon est ensuite tourné à 360 degrés pendant 10 secondes pour recueillir un échantillon adéquat avant d'être retiré et placé dans le milieu de transport. L'échantillon est immédiatement étiqueté et documenté, et rapidement transporté au laboratoire de microbiologie de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et de Médecine Dentaire de Fès pour d'éventuelles analyses microbiologiques.

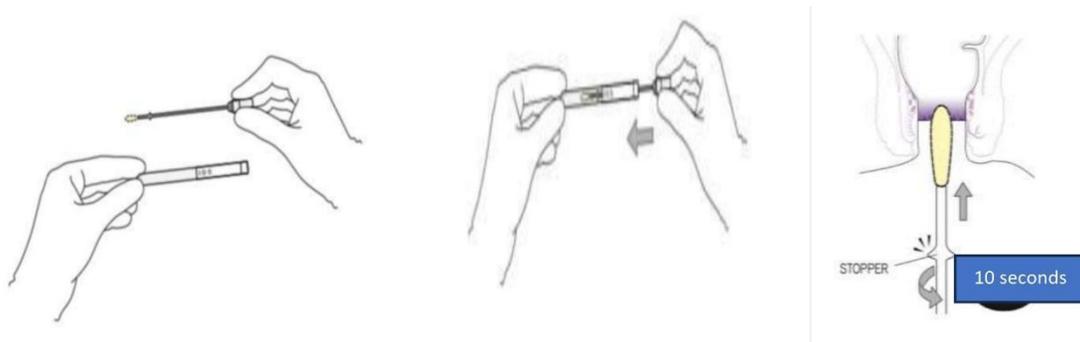


Figure 3:La procédure de prélèvement rectal

II. Protocole de prise des hémocultures

En cas d'épisode suspect de bactériémie, des hémocultures ont été réalisées pour diagnostiquer les bactériémies. Les isolats identifiés comme *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE ont été récupérées et conservées à -80 °C pour une éventuelle caractérisation phénotypique. Les résultats de l'antibiogramme des isolats *Klebsiella pneumoniae* ont été recueillies du registre du laboratoire central de microbiologie médicale du centre hospitalier HASSAN II de Fès.

III. Population d'étude

1. Critères d'inclusion :

Tous les nouveau-nés prématurés répondant aux critères définis par l'Organisation mondiale de la santé ont été inclus, à savoir les prématurés nés avant 37 semaines d'aménorrhée. Ces nouveau-nés étaient hospitalisés dans le service de Réanimation néonatale et de Néonatalogie du CHU Hassan II de Fès. L'âge gestationnel a été déterminé en s'appuyant sur la meilleure estimation des dernières règles, les données du dossier obstétrical et l'examen clinique des nouveau-nés.

L'étude a inclus aussi les nouveau-nés prématurés présentant des bactériémies à *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE survenues au cours de leur hospitalisation. La bactériémie tardive a été définie par l'isolement d'un

agent pathogène bactérien dans les hémocultures et/ou dans les cultures de liquide céphalorachidien, réalisées après 48 à 72 heures ou entre trois et quatre jours après l'admission. Certaines définitions reposaient sur des indicateurs cliniques spécifiques pour diagnostiquer le sepsis, tandis que d'autres se basaient uniquement sur une hémoculture positive (91),(92).

2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de l'analyse les observations suivantes : (1) les nourrissons décédés dans les 24 premières heures de vie et pour lesquels aucun dépistage rectal n'a été effectué, (2) les nourrissons présentant des pathologies de mal formation congénitale. (3) Des taux de protéine créatinine faibles en série (taux sériques inférieurs à 10 mg/l) permettent d'exclure le diagnostic de bactériémie néonatale chez un nouveau-né dont l'hémoculture est négative (92).

IV. Recueil des données:

La collecte rétrospective des données a été réalisée à partir du système informatique hospitalier HOSix du Centre Hospitalo-Universitaire Hassan II de Fès notamment : Les informations complémentaires, comprenant les données anamnestiques et cliniques évolutives ;

1. **Données anamnestiques maternelles** : L'âge gestationnel, La rupture prématurée des membranes (RPM), La chorioamniotite, L'antibiothérapie administrée à la mère, L'anémie pendant la grossesse.

2. **Données cliniques à l'admission** : Le poids de naissance, Le motif d'hospitalisation, Les pathologies associées, Le niveau de prématurité.
3. **Données cliniques évolutives pendant l'hospitalisation** : L'âge à l'admission, La durée d'hospitalisation, La survenue de pneumopathies, Les interventions invasives (chirurgie, dispositifs vasculaires, sonde d'alimentation entérale, cathéter ombilical, tube endotrachéal, voie veineuse périphérique, ventilation en pression positive continue, intubation), Les marqueurs d'infection (protéine C-réactive, procalcitonine, plaquettes, globules blancs), Le régime alimentaire, L'antibiothérapie et les complications cliniques notées à la sortie .
4. **Données microbiologiques** : Données et résultats de l'analyse microbiologique des isolats *Klebsiella pneumoniae* issues du dépistage intestinal et du bilan infectieux (hémocultures).

V. Définitions de l'étude

Bactériémie néonatale (ou infection sanguine) : La bactériémie néonatale a été définie selon les critères des Centres de contrôle et la prévention des maladies. (CDC) (87).

Sepsis à début tardif : Le sepsis est défini comme une dysfonction organique mettant en danger la vie, causée par une réponse inadaptée de l'hôte à une infection. Dans le contexte des nouveau-nés, le sepsis à début tardif (LOS) se distingue du sepsis à début précoce (EOS), qui se produit dans les 48 à 72

heures suivant la naissance. La LOS est spécifiquement définie comme un sepsis qui se manifeste après 72 heures post-accouchement et peut s'étendre jusqu'à 28 jours de l'âge gestationnel corrigé (10,88).

Bactériémie acquise à l'hôpital : La bactériémie a été classée en bactériémie acquise dans la communauté (BAC) ou bactériémie acquise à l'hôpital (BAH/BAS). Nous avons défini la BAH comme une infection positive par hémoculture acquise après au moins 48 heures d'admission à l'hôpital. Nous avons également défini la BAH/BAS comme des cas où les patients ont été transférés dans un hôpital pour examen et traitement depuis d'autres hôpitaux où ils avaient été hospitalisés pendant plus de 48 heures, et où l'hémoculture réalisée dans les 48 heures était positive. Le reste a été classé comme bactériémies communautaires (89).

Résultats néonataux défavorables : Les résultats néonataux défavorables sont définis comme tout problème de santé significatif survenant pendant la période néonatale. Les principaux indicateurs incluent : Faible poids de naissance , Accouchement prématuré, Scores d'Apgar faibles, Décès néonatal, bas âge gestationnel, Conditions néonatales graves, telles que le syndrome de détresse respiratoire, les infections ou d'autres morbidités importantes (90)

VI. Analyse statistique

Une étude cas-témoins imbriquée a été réalisée afin d'identifier les facteurs de risque potentiels associés au développement d'une bactériémie

nosocomiale à *Klebsiella pneumoniae* productrice de β -lactamases à spectre étendu (BLSE-Kp). Les caractéristiques des patients colonisés ayant développé une bactériémie (cas) ont été comparées à celles des patients atteints de bactériémie sans colonisation préalable par BLSE-Kp (témoins).

Les variables continues ont été analysées à l'aide du test t de Student, tandis que les variables catégorielles ont été évaluées au moyen du test du chi-deux ou du test exact de Fisher, selon le cas. Toutes les variables ont été intégrées dans un modèle de régression logistique avec une sélection pas à pas en arrière, en utilisant un seuil de signification de $P = 0,05$ pour l'inclusion d'une variable et $P = 0,10$ pour son exclusion, afin d'identifier les facteurs associés aux événements de colonisation par BLSE-Kp.

Les rapports de cotes (OR) ajustés et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC) ont été calculés en contrôlant des facteurs tels que le sexe, le poids de naissance, le mode d'accouchement, le degré de prématurité, la durée d'hospitalisation et les antécédents de rupture prématurée des membranes avant terme (PPROM). Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 23.

L'analyse de Kaplan-Meier a été utilisée pour évaluer les courbes de survie de la colonisation intestinale par BLSE-Kp et des bactériémies associées aux soins (BAS). Cette méthode a également permis d'analyser la fonction de risque, en se

concentrant sur l'acquisition intestinale de BLSE-Kp dans différents groupes exposés à divers schémas antibiotiques, notamment les céphalosporines de troisième génération et les carbapénèmes.

VII. Aspects éthiques

Approbation éthique : Le Comité d'éthique local de la FMPF de Fès Maroc, a approuvé cette étude menée au niveau du service de Néonatalogie et de Réanimation Néonatale du centre Hospitalo-Universitaire HASSAN II de Fès. L'autorisation dudit comité est enregistrée sous le numéro : n°25/24

Consentement des parents : les informations écrites sur l'étude ont été fournies aux parents en arabe et un consentement verbal a été obtenu et consigné dans le dossier médical du patient selon la procédure standard du comité. Un consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les parents des nouveau-nés inclus

Confidentialité et anonymat : Une étude simultanée des registres et des dossiers médicaux a été menée, et qui s'étend sur la période de l'étude. Aucune donnée identifiable n'a pu être liée à un sujet d'étude, les données ont été gérées dans le respect de confidentialité et d'anonymat.

RÉSULTATS

I. Caractéristiques socio-démographiques de la population

Trois cent trente-neuf nourrissons prématurés ont été recrutés prospectivement pendant trois ans. Parmi eux, 159 (46,9 %) étaient de sexe féminin, tandis que 180 (53,1 %) étaient de sexe masculin. Sur les 339 nouveau-nés prématurés, 141 (41,6 %) sont nés par césarienne. L'âge gestationnel moyen était de 32,71 semaines avec un écart-type de 2,88, et le poids à la naissance moyen était de 1842,63 g avec un écart-type de 819 g. L'étude incluait 99 nouveau-nés très prématurés (29,2 %), 232 nourrissons prématurés modérés à tardifs (68,43 %) et 8 nouveau-nés de très grande prématurité (< 28 semaines) représentant 2,3 % (Tableau 3).

La majorité des nouveau-nés prématurés, soit 294 (86,7 %), ont été admis pour des problèmes de détresse respiratoire, 89 (26,3 %) pour une infection materno-fœtale et 64 (18,9 %) pour un ictère et/ou une souffrance néonatale. La durée moyenne d'hospitalisation était de 9,49 jours avec un écart-type de 1 à 51 jours. Durant leur séjour, 157 (46,3 %) des nourrissons prématurés étaient sous lait maternisé et 159 (46,9 %) étaient sous lait maternel (Tableau 3).

**Tableau 3:Caractéristiques et données évolutives des nouveau-nés
prématurés (n=339)**

Caractéristiques	Nouveau-nés prématurés (n, %)
Age à l'admission (Heure)	29,62:94,95
Genre (Femelle)	159 (46,9%)
Genre (Male)	180 (53,1%)
Poids à la naissance (g)	1842,63:819
Mode d'accouchement (Césarienne)	141(41,6%)
Mode d'accouchement (voie basse)	198 (58,4%)
Age Gestationnel (Semaine)	32,71:2,88
Niveau de prématurité	
- Très grande prématurité (< 28 S)	08 (02,35%)
- Grande prématurité (28 à < 32 S)	99 (29,20%)
- Prématurité moyenne/tardive (32 à 37 S)	232 (68,43%)
Associated pathology	
- Détresse respiratoire	294 (86,7%)
- Ictère et /ou souffrance néonatale	64 (18,9)
- Pathologie nécrosante intestinal	02 (0,6%)
- Infection maternofoetal	89 (26,3%)
Procédures Invasives et abords vasculaires	
- Catheter veineux périphérique	327 (96,5%)
- Tube endotracheal	133 (39,2%)
- Catheter veineux ombilical	194 (57,2%)
- Pression positive continue nasale	153 (45,1%)
- Sonde d'alimentation entarale	259 (76,4%)
Régime alimentaire	
- Lait maternisé (industriel)	157 (46,3%)
- Lait maternel	159 (46,9%)
Résultats et evolution cliniques	
- Durée d'hospitalisation (jours)	9,49 (1-51)
- Transfusion sanguine	65 (19,2%)
- Pneumonie	07 (2,1%)
- Nutrition parentérale	206(60,8%)
- bactériémie (<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLSE)	32 (17,58 %)
- bactériémie (<i>Escherchia Coli</i> BLSE)	03(0,9%)

II. Groupe de patients et facteurs de risque

Dans notre étude et d'après l'exploitation de la base des données du dépistage rectal des NNP, nous avons constaté que 182 des 339 (53,6 %) nouveau-nés prématurés de la population étaient positifs pour KP-BLSE. Un total de 157 nouveau-nés prématurés avec des cultures de surveillance négatives ont été inclus comme sujets témoins dans l'étude. Le poids de naissance (OR : 1,69 ; $p = 0,046$), le niveau de prématurité très avancé (OR : 6,24 ; $p = 0,038$), l'alimentation par sonde entérale (OR : 2,02 ; $p = 0,046$) et la durée d'exposition à une thérapie avec des céphalosporines de troisième génération (OR : 1,26 ; $p = 0,001$) étaient significativement associés à la colonisation par KP-BLSE selon les analyses univariées et multivariées (Tableau 4).

Le taux de mortalité global est de 72 sur 339 (21,2 %), et aucune différence significative de mortalité toutes causes confondues n'a été observée entre les cas et les témoins (Tableau 4).

L'analyse de Kaplan-Meier, illustrée dans les figures 1 et 2, montre que la colonisation par KP-BLSE survient plus tôt dans les groupes exposés à différentes classes d'antibiotiques par rapport à ceux non exposés. La courbe cumulative des événements indique que les participants exposés aux céphalosporines de 3^e génération ont expérimenté l'événement plus tôt et plus fréquemment que ceux non exposés. Le temps médian de colonisation était

de 10 jours (IC95% : 7,94 ; 12,06) dans le groupe exposé et de 17 jours (IC95% : 12,39 ; 21,61) dans le groupe non exposé, avec une valeur p significative au test du log-rank de 0,032.

En outre, les prématurés exposés aux carbapénèmes présentent un taux cumulatif d'événements plus faible et plus lent par rapport à ceux non exposés. La différence entre les groupes est statistiquement significative (test du log-rank, $p = 0,023$), indiquant que l'exposition aux carbapénèmes réduit probablement la probabilité ou retarde la colonisation intestinale par KP-BLSE.

Dans l'ensemble, notre recherche a révélé que 32 des 339 (9,4 %) nouveau-nés prématurés présentaient une bactériémie nosocomiale associée à KP-BLSE (BAS). Parmi les nouveau-nés prématurés testés positifs pour le portage intestinal pendant l'hospitalisation, 18 sur 182 (9,8 %) ont développé une BAS par KP-BLSE ayant un test négatif pour le portage intestinal, contre 14 sur 157 (8,9 %) des BAS survenant chez les nouveau-nés prématurés ayant un portage intestinal négatif avéré pendant leur hospitalisation (Tableaux 4 et 6).

Tableau 4:Caractéristiques cliniques de base des nouveau-nés prématurés et régression logistique du portage intestinal de *Klebsiella pneumoniae* BLSE

Variable	Statut de colonisation <i>KP-BLSE</i>		analyse univariée		analyse multivariée	
	oui (N= 182)	non(N=157)	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Sexe (Féminin) ^a	84(46.2)	75(47.8)	0.93(0.61-1.43)	0.766		
Sexe (Masculin)	98(53.8)	82(52.2)	1	-		
Poids à la Naissance (g) ^b	1844.49:955.02	1840.45:628.88	-	0.963	1.69(1.00-2.83)	0.046
Mode Accouchement (Césarienne) ^a	84(46.2)	54(34.4)	1.63(1.05-2.53)	0.028		
Catégorie de Prématurité						
- Grand Prématurité ^a	57(31.3)	42(26.8)	4.07(0.78-21.18)	0.095	6.24(1.09-35.46)	0.038
- Prématurité Modérée et Tardive ^a	123(67.6)	109(69.4)	3.38(0.66-17.12)	0.140	5.0(0.89-27.98)	0.067
- Extrêmement premature ^a	2(01.0)	6(03.8)	1	-		
Pathologies Associées						
- Détresse Respiratoire ^a	162(89.0)	132(84.1)	1.53(0.81-2.88)	0.183		
- Ictère et /ou Souffrance Néonatale ^a	22(12.0)	42(26.8)	0.37(0.21-0.66)	0.000	0.37(0.19-0.72)	0.003
Procédures Invasives						
- Cathéter Intraveineux Périphérique	180(98.9)	147(93.6)	6.12(1.32-28.38)	0.020		
- Cathéter de veine Ombilicale ^a	118(64.8)	76(48.4)	1.96(0.127-3.04)	0.002		
- Tube d'Alimentation Entérale	152(83.5)	107(68.2)	2.36(1.41-3.96)	<0.001	2.02(1.01-4.07)	0.046
Durée d'exposition aux antimicrobiens (J)						
- Cephalosporines 3rd Génération ^b	3.08:2.62	1.73:2.70	1.22(1.11-1.33)	<0.001	1.26(1.13-1.41)	<0.001
- Aminopenicillins ^b	2.47:2.53	1.89:2.32	1.10(1.01-1.20)	0.029		
- Aminoglycosides ^b	3.35:2.47	2.64:2.06	1.14(1.04-1.26)	0.005		
Résultats						
- Durée de séjour (J) ^c	7(01-42)	6(01-51)	1.01(0.98-1.03)	0.444	0.96(0.93-1.00)	0.070
- Infection de la circulation sanguine (KP-BLSE)	18(09.89)	14(08.91)	0.74(0.36-1.51)	0.415		
- Décès ^a	36(50.00)	36(50.00)	1.20 (0.71-2.03)	0.479		

III. Sensibilité aux antimicrobiens des isolats de *Klebsiella pneumoniae*

Lors du dépistage rectal actif, 293 isolats non dupliqués de *Klebsiella pneumoniae* ont été obtenus à partir de 339 nouveau-nés prématurés. Parmi eux, 182 isolats (62,1 %) ont été identifiés comme des isolats productrices de β -lactamase à spectre étendu (ESBL). Les taux de résistance les plus élevés ont été observés pour l'ertapénème (50,0 %), la pipéracilline-tazobactam (100 %), la ticarcilline-acide clavulanique (65,9 %), l'amoxicilline-acide clavulanique (92,8 %), la ceftazidime (67,5 %), le céfépime (26,9 %), la cefotaxime (56,0 %) et la lévofloxacine (69,7 %). Une résistance plus faible a été observée avec la céfoxitine (60,9 %), l'imipénème (18,2 %) et le méropénème (12,0 %).

En outre, 32 isolats *Klebsiella pneumoniae* provenant de l'hémocultures de nouveau-nés prématurés atteints d'infections sanguines ont été identifiés comme des isolats productrices de β -lactamase à spectre étendu (ESBL). Tous les isolats (100 %) étaient résistants à la pipéracilline-tazobactam, la ticarcilline-acide clavulanique, l'amoxicilline-acide clavulanique, la ceftazidime et la cefotaxime. Les taux de résistance les plus faibles ont été observés pour l'imipénème (6,2 %), le méropénème (3,1 %) et l'ertapénème (6,2 %) (Tableau 5).

Tableau 5: Schémas de résistance et des isolats de *Klebsiella pneumoniae* producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu (E) provenant de cultures sanguines et de colonisation intestinale.

	Isolats de <i>Klebsiella Pneumoniae</i> .BLSE	
	Colonisation Intestinal (n =182)	Hémoculture (n = 32)
Agents Antimicrobials		
Imipenem (10 µg)	33(18.13%)	02(06.25%)
Meropenem (10 µg)	22(12.08 %)	01(03.12%)
Ertapenem (10 µg)	91(50.00 %)	02(06.25%)
Piperacillin-tazobactam (30-6 µg)	182 (100%)	32(100%)
Ticarcillin- clavulanic acid (75 µg)	120(65.93%)	32(100%)
Amoxicillin- clavulanic acid (30 µg)	169(92.85%)	32(100%)
Ceftazidime (30 µg)	123 (67.58%)	32(100%)
Cefepime (30 µg)	111 (60.98%)	-
Cefoxitin (30 µg)	49(26.92%)	15(46.87%)
Cefotaxime (30 µg)	102 (56.04%)	32(100%)
Amikacin (30 µg)	99(54.39%)	30(93.75%)
Gentamicin (10 µg)	182 (100%)	32(100%)
Levofloxacin (5 µg)	127(69.78%)	18(50%)
Nalidixic acid (30 µg)	73(40.10%)	17(53.12%)
Trimethoprim/ sulfamethoxazole (25 µg)	103 (56.59%)	28 (43.34%)

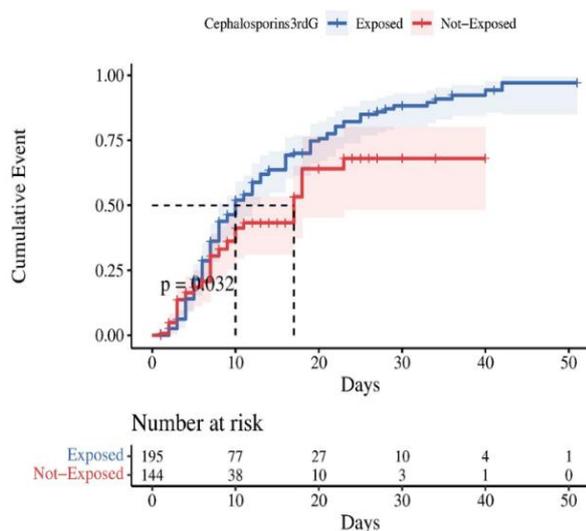


Figure4: La courbe de Kaplan-Meier illustrant la comparaison des jours de colonisation par KP-BLSE entre les groupes exposés et non exposés aux céphalosporines de troisième génération. La médiane diffère pour les deux groupes au début de l'antibiothérapie

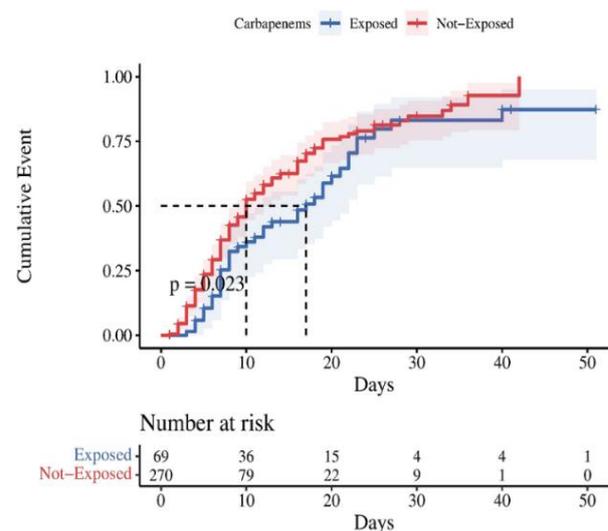


Figure 5 : La courbe de Kaplan-Meier illustrant la comparaison des jours de colonisation par KP-BLSE entre les groupes exposés et non exposés aux carbapénèmes. La médiane diffère pour les deux groupes au début de l'antibiothérapie.

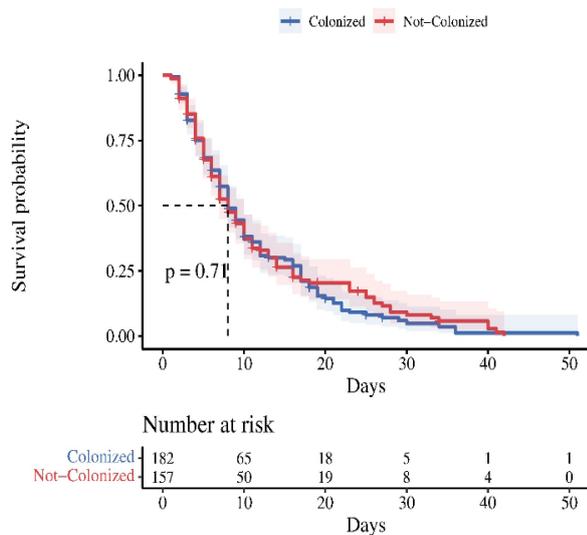


Figure 6 : Estimations de survie Kaplan-Meier parmi les nouveau-nés prématurés colonisés et non colonisés par KP-BLSE. La durée médiane de survie semble être à peu près la même dans les deux groupes.

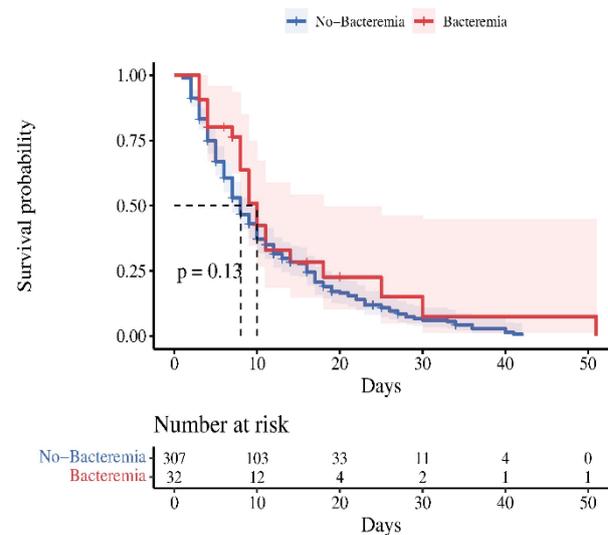


Figure 7 : Estimations de survie Kaplan-Meier parmi les nouveau-nés prématurés avec et sans bactériémie KP-BLSE. La médiane diffère pour les deux groupes à l'événement de probabilité de survie.

IV. Résultats cliniques et mortalité en cas de bactériémies à KP-BLSE :

Parmi les 32 cas de BAS causées par *Klebsiella pneumoniae* BLSE, 18 nouveau-nés prématurés (56,2 %) ont été trouvés porteurs de la colonisation intestinale, tandis que 14 (43,7 %) avaient des cultures négatives. Parmi ceux-ci, 4 nourrissons ont été classés comme extrêmement prématurés, avec 2 (50,0 %) dans le groupe des cas et 2 (50,0 %) dans le groupe témoin.

Le groupe colonisé était principalement constitué de filles (55,5 %), avec un âge médian de 9 heures, une âge gestationnel médian (AG) de 34 semaines, un poids de naissance médian (PNB) de 1560 g et des scores d'Apgar médians de 9 et 10 à 1 et 5 minutes, respectivement. Les accouchements par césarienne représentaient 16,66 % des cas (Tableau 20). Des différences significatives entre les groupes colonisés et non colonisés ont été observées en termes d'âge

postnatal (PPA) et de PNB, mais pas en termes de sexe, AG, mode de délivrance ou score d'Apgar. Le groupe colonisé avait des numérations plaquettaires plus élevées (217.106/ μ L vs. 201.106/ μ L ; $p < 0,05$) et des niveaux de protéine C-réactive (CRP) plus faibles (77 vs. 179 ; $p < 0,05$). Ils avaient également des comptages de globules blancs (GB) et des niveaux d'hémoglobine (Hgb) plus bas, bien que ces différences ne soient pas statistiquement significatives ($p = 0,09$ pour les GB et $p = 0,114$ pour les Hgb) (Tableau 6).

L'étude a révélé une différence significative dans l'aggravation de la détresse respiratoire, qui était moins fréquente chez les nouveau-nés prématurés colonisés (2 cas, soit 11,1 %) que chez les nouveau-nés non colonisés (6 cas, soit 42,8 %), avec $p < 0,05$. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes concernant les hémorragies cérébrales, les hémorragies alvéolaires, l'insuffisance rénale, la bactériémie, l'insuffisance circulatoire aiguë ou la thérapie antibiotique (Tableau 6). Le taux de mortalité global parmi les nouveau-nés prématurés hospitalisés était de 72 cas (21,2 %), sans différence significative entre les groupes colonisés et non colonisés. Les deux groupes ont montré une diminution progressive similaire de la survie au fil du temps (Tableau 4).

Dans les cas d'infections sanguines associées aux soins (BAS) causées par *Klebsiella pneumoniae* ESBL, le taux de mortalité global était de 71,8 % (23 cas), sans différence significative entre le groupe colonisé (66,66 %) et le groupe non colonisé (78,5 %) ($p = 0,367$, Tableau 03). L'analyse de survie selon Kaplan-Meier a révélé que les individus avec BAS avaient une probabilité de

survie légèrement inférieure après les 10 premiers jours comparativement à ceux sans BAS, mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,13$). Les complications cliniques, telles que l'aggravation de la détresse respiratoire (aRR = 29,32, IC à 95 % = 2,66–322,37, $p = 0,005$) et l'hémorragie alvéolaire (aRR = 4,45, IC à 95 % = 1,03–19,10, $p = 0,044$), ont significativement augmenté le risque de décès, tandis que d'autres facteurs comme la prématurité et les BAS n'ont pas montré d'effet significatif (Tableau 7).

Tableau 6:Caractéristiques cliniques, marqueurs sériques et complications des prématurés atteints de bactériémie tardive à KP-BLSE en fonction du statut de colonisation intestinale.

Caractéristiques Démographiques		Groupe de Cas (N=18)	Groupe Controle (N=14)	P
— Genre/Femelle		10(55.55 %)	05(35.71 %)	0.307
— APP (H)		09(1.00- 36.00)	27(5.00- 72.00)	0.046
— AG (S)		34(27.75-	35(30.00-36.00)	0.411
— PCN(g)		1560(100-2350)	2300(1150-	0.012
— C/S		03(16.66%)	-	0.164
— Apgar score 1		9(6-10)	10(7-10)	0.722
— Apgar score 5		10(8-10)	10(9-10)	0.649
Marqueurs sériques				
— CRP (mg/L)		77(29.00-	79(77.00-	0.009
— NGB (10^3 /ul)		15.46(08.86-	16.90(07.96-	0.091
— Hgb (g/dl)		11.40(0-16)	16.50(0- 18.10)	0.114
— PLT (10^3 /ul)		217(130-	201(12.50- 299)	0.011
Thérapie antimicrobienne				
— Tienam (25mg/kg/12 hours)		10(55.55%)	07(50.00%)	0.517
— Ciprofloxacine (15mg/kg/12		09(50.00%)	04(28.57%)	0.195
— Amiklin (15mg/kg/24hours)		12(66.66%)	10(71.42%)	0.540
— Triaxon (100mg/kg/24 hours)		13(72.22%)	12(85.71%)	0.318
— Gentamicin (04mg/kg/24hours)		14(77.77%)	12(85.71%)	0.460
— Colymicin (50000		01(05.55%)	02(14.28%)	0.403
— Vancomycin (25mg/kg/24		05(27.77%)	01(07.14%)	0.152
Complications cliniques				

Statut du portage intestinal et bactériémies ultérieures Thèse N°076/25
à *Klebsiella pneumoniae* multirésistante aux antibiotiques chez les nouveaux
nés prématurés en réanimation néonatale

— Hémorragie Cérébrale		03(16.66%)	-	0.164
— Hémorragie Alvéolaire Active		06(33.33%)	02(4.28%)	0.207
— Insuffisance Rénale		03(16.66%)	-	0.237
— bactériémie et Insuffisance		02(11.11%)	01(07.14%)	0.596
— Aggravation de la Détresse		02(11.11%)	06(42.85%)	0.049
— Pneumothorax		01(05.55%)	02(14.28%)	0.403
— Entérocolite		02(11.11%)	-	0.308
— Taux de Mortalité		12(66.66%)	11(78.57%)	0.367

Toutes les valeurs sont indiquées sous forme de n, (%) ou (médian interquartile range, 25%-75). Score d'Apgar 1 = Score d'Apgar à 1 minute ; Score d'Apgar 5 = Score d'Apgar à 5 minutes ; PCN = Poids corporel à la naissance ; C/S = Césarienne ; CRP = Protéine C-réactive ; AG = Âge gestationnel ; Hgb = Hémoglobine ; SNTD = Sepsis néonatal à début tardif ; PLT = Plaquettes ; APP = Âge postpartum ; NGB = Nombre de globules blancs. $p < 0,05$ "

Tableau 7:Survie des prématurés atteints de bactériémie tardive KP-BLSE, selon les catégories de prématurité et les complications cliniques

	aRR (95% CI)	P
Catégories de prématurité		
— Grand prématuré	0.71(0.07-6.40) ^b	0.762
— Prématurité modérée et tardive	0.87 (0.137-5.52) ^b	0.882
Complications cliniques		
— Aggravation de la détresse respiratoire	29.32(2.66-322.37) ^b	0.005
— Hémorragie alvéolaire	4.45(1.03-19.10) ^b	0.044
— bactériémie et insuffisance circulatoire aiguë	4.98(0.61-40.42) ^b	0.132

DISCUSSION

Nous surveillons l'acquisition intestinale de *Klebsiella pneumoniae* productrice de β -lactamases à spectre élargi (ESBL-KP) afin d'explorer une théorie largement débattue sur le lien entre la colonisation intestinale et la bactériémie ultérieure à ESBL-KP chez les nouveau-nés prématurés hospitalisés au USIN. Parmi les 339 nouveau-nés prématurés inclus dans cette étude, 182 (53,6 %) étaient porteurs d'ESBL-KP intestinale durant leur hospitalisation, selon le protocole de dépistage actif. Cette prévalence notable est similaire à celle rapportée dans des études axées sur la colonisation intestinale [1,33]. De plus, la colonisation intestinale par *Klebsiella pneumoniae* est fréquente chez les nouveau-nés, avec des taux rapportés allant de 20,0 % à 38,0 % chez les patients hospitalisés, et atteignant 48,0 % en unité de soins intensifs néonataux (USIN) [24].

Dans cette cohorte, l'alimentation par sonde entérale était significativement associée à l'acquisition intestinale d'ESBL-KP. Cette observation concorde avec les résultats de Petersen et al., qui ont montré que l'alimentation entérale augmente la densité bactérienne dès le premier jour d'utilisation (87). D'autres études ont également suggéré que la flore bactérienne des sondes d'alimentation influence la colonisation intestinale chez les nouveau-nés (88) . Par ailleurs, une exposition prolongée aux céphalosporines de troisième génération était fortement associée à la colonisation par KP-BLSE. Ce constat est corroboré par Crivaro et al. (89) et Cassettari et al. [24], qui ont identifié le traitement antibiotique empirique comme un facteur de risque majeur de prévalence d'KP-BLSE chez les nouveau-nés. Les prématurés, caractérisés par des modèles de colonisation

intestinale anormaux, présentent une diversité bactérienne réduite et une prévalence accrue de micro-organismes associés aux soins hospitaliers (32), les rendant plus vulnérables que les nouveau-nés à terme [30].

Selon nos données combinées, la prévalence globale des bactériémies associées aux soins (BAH) dues à KP-BLSE chez les prématurés hospitalisés était estimée à 32 cas (9,43 %). Parmi les nouveau-nés colonisés, 18 sur 182 (9,8 %) ont développé une BAHs à KP-BLSE, contre 14 sur 157 (8,9 %) chez les non-colonisés. Ces taux sont cohérents avec d'autres études. Chun-mei Chen et al. ont observé que la colonisation intestinale survient immédiatement après la naissance, avec un risque accru d'infections subséquentes chez les nouveau-nés colonisés (24 cas, 8,0 %) par rapport aux non-colonisés (1,9 %) [24]. Leur analyse d'homologie a également révélé une relation étroite entre les isolats *Klebsiella pneumoniae* intestinaux et extra-intestinaux, suggérant que le tractus gastro-intestinal constitue un réservoir majeur pour les infections extra-intestinales [24].

Actuellement, la CRP est le marqueur sérique standard pour détecter les bactériémies néonatales, mais il reste difficile de différencier une élévation physiologique après la naissance d'une infection bactérienne (100). Pour les bactériémies tardives (LOS) dues à BAH KP-BLSE, les niveaux de CRP différaient significativement entre les nourrissons colonisés et non colonisés : 77 (29,00-91,50) contre 79 (77,00-80,75), $p < 0,05$. Cela contredit notre hypothèse selon laquelle les prématurés colonisés auraient des niveaux de CRP plus élevés. Bien que des études aient associé une CRP élevée à une translocation

bactérienne, ses niveaux initiaux lors des BAH KP-BLSE ne sont pas fiables pour le diagnostic (101),(102). Une évaluation sérielle de la CRP à 6-12 heures après la première mesure est recommandée pour améliorer la précision diagnostique(103),(104).

Les complications cliniques, telles qu'une détresse respiratoire aggravée et une hémorragie alvéolaire, augmentaient significativement le risque de mortalité (RR ajusté = 29,32, IC 95 % = 2,66-322,37, p = 0,005) et (RR ajusté = 4,45, IC 95 % = 1,03-19,10, p = 0,044), respectivement. En revanche, des facteurs tels que la prématurité, les catégories de sepsis, le poids à la naissance et les scores d'Apgar n'ont pas montré de résultats statistiquement significatifs, ce qui concorde avec d'autres études (105).

Globalement, le taux de mortalité parmi les nouveau-nés prématurés hospitalisés était de 21,2 % (72 cas). Dans les cas de BAH KP-BLSE, le taux de mortalité atteignait 71,8 % (23 cas). Aucune différence significative de mortalité n'a été observée entre les groupes colonisés (66,6 %, 12 cas) et non colonisés (78,5 %, 11 cas), ni entre ceux ayant ou non une bactériémie. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Lire Lemma et al., qui ont rapporté un taux de mortalité de 28,6 % chez les prématurés, principalement durant la première semaine (106). Les études indiquent également que les âges gestationnels et poids à la naissance inférieurs sont associés à des taux de mortalité plus élevés, dépassant 27,0 % (107) , avec le syndrome de détresse respiratoire comme cause principale de décès, contribuant à environ 45 % des mortalités néonatales (108).

Cette étude met en évidence que les complications cliniques, notamment la détresse respiratoire et l'hémorragie alvéolaire, sont des facteurs majeurs de mortalité. Toutefois, l'absence de données homologues entre les isolats KP-BLSE sanguins et intestinaux limite les conclusions sur le lien entre bactériémie et colonisation.

Bien qu'aucune différence significative de mortalité n'ait été observée entre les groupes colonisés et non colonisés, les BASs causées par *Klebsiella pneumoniae* productrice de BLSE contribuent de manière importante à la morbidité et au fardeau des maladies chez les prématurés. La dissémination de isolats clonales dans les établissements de santé souligne la nécessité critique de stratégies robustes de contrôle des infections, adaptées aux USIN, axées sur la détection précoce, la prise en charge des cas colonisés et des pratiques d'hygiène rigoureuses pour protéger cette population vulnérable.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La transmission des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE), notamment *Klebsiella pneumoniae*, pose des défis majeurs pour la santé des nouveau-nés prématurés. Cette thèse a permis d'approfondir notre compréhension du profil intestinal chez ces nourrissons et d'évaluer le portage systématique et tardif des isolats *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli* productrices de β -lactamases. Elle a également étudié le lien entre la colonisation intestinale par des isolats producteurs de β -lactamases et l'incidence des bactériémies, tout en identifiant les facteurs de risque, les modes de transmission et les conséquences cliniques liées à ces infections.

Les nouveau-nés prématurés, en raison de l'immaturation de leur système immunitaire et de leur vulnérabilité, sont particulièrement susceptibles à la colonisation par des bactéries multirésistantes. Cette étude a mis en évidence la propagation des gènes de résistance plasmidiques entre différentes espèces d'entérobactéries, proportionnelle à la durée d'hospitalisation des nourrissons. Leur intestin constitue un écosystème complexe et fragile, exposé à de nombreuses perturbations, qui est non seulement essentiel pour leur développement immunitaire et nutritionnel, mais joue également un rôle clé dans l'émergence et la diffusion de gènes de résistance aux antibiotiques.

La colonisation précoce par des bactéries résistantes est proportionnelle au séjour des prématurés en unités de soins intensifs néonataux (USIN), où ils sont souvent exposés à un environnement hospitalier propice à la circulation de

ces bactéries. Cela, combiné à l'administration fréquente d'antibiotiques, favorise l'acquisition précoce de résistances au niveau intestinal.

L'utilisation fréquente d'antibiotiques dès la naissance pour prévenir ou traiter des infections graves exerce une pression sélective importante sur le microbiote intestinal, facilitant l'émergence et la propagation de isolats résistantes. En éliminant une grande partie des bactéries sensibles, les antibiotiques créent un vide écologique rapidement comblé par ces bactéries résistantes, qui peuvent échanger des gènes de résistance avec d'autres espèces présentes dans l'intestin, amplifiant ainsi leur prévalence dans cet écosystème.

L'intestin des prématurés devient un réservoir dynamique de gènes de résistance, où le transfert horizontal de ces gènes se produit efficacement grâce à la proximité des différentes espèces bactériennes. Ce processus permet la dissémination rapide des gènes de résistance au sein de la population bactérienne intestinale, faisant de cet environnement un réservoir crucial pour la résilience antibiotique, non seulement pour l'individu, mais également pour l'environnement hospitalier et la communauté dans son ensemble une fois l'enfant sorti de l'hôpital.

Les résultats obtenus ont montré que la colonisation intestinale par *Klebsiella pneumoniae* BLSE peut précéder une bactériémie grave, ce qui souligne l'importance de surveiller de près ces populations à risque. De plus, les résultats de cette recherche indiquent que la transmission horizontale, notamment en

milieu hospitalier, joue un rôle majeur dans la propagation de ces pathogènes, exacerbée par des facteurs tels que l'usage des antibiotiques et le manque de mesures de prévention et de contrôle des infections efficaces.

RECOMMANDATIONS

La gestion des risques associés aux nouveau-nés prématurés porteurs d'Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (E-BLSE) nécessite une approche globale, intégrant des mesures de prévention, de surveillance, de traitement, et de contrôle des infections. Voici des recommandations clés pour minimiser les risques de transmission et de développement d'infections graves chez ces populations vulnérables.

1. Renforcement des Protocoles de Dépistage et de Surveillance

Dépistage systématique à l'admission : Instaurer un dépistage systématique des nouveau-nés prématurés à leur admission en unité de soins intensifs néonataux (USIN) pour détecter la colonisation par les E-BLSE. Les prélèvements rectaux sont couramment utilisés à cet effet.

Surveillance continue : Mettre en place une surveillance régulière pour détecter les cas de colonisation ou d'infection émergente au sein de l'USIN. Les nouveau-nés colonisés doivent être suivis de près pour repérer les signes précoces de bactériémie ou d'autres infections graves.

2. Mesures de Prévention et de Contrôle des Infections

Hygiène des mains : Renforcer les protocoles d'hygiène des mains parmi le personnel médical, les soignants et les visiteurs, en utilisant des solutions hydro alcooliques avant et après chaque contact avec un patient ou leur environnement immédiat.

Nettoyage et désinfection : Renforcer le nettoyage et la désinfection des incubateurs en présence des nouveau-nés, en accordant une attention

particulière à la rotation des incubateurs et à la gestion des incubateurs entre deux nouveau-nés.

Stratégies d'optimisation des protocoles d'isolement : Si un nouveau-né est colonisé ou infecté par des E-BLSE, appliquer des mesures d'isolement technique pour éviter la propagation des bactéries aux autres nouveau-nés, notamment en utilisant des chambres de cohorting ou en créant des cohortes de soins.

3. Gestion Optimisée de l'Utilisation des Antibiotiques

Antibiothérapie ciblée : Limiter l'utilisation d'antibiotiques à large spectre sauf en cas de nécessité absolue. Les traitements antibiotiques doivent être guidés par les résultats des tests de sensibilité, et l'utilisation empirique d'antibiotiques doit être réévaluée régulièrement.

Programmes de gestion des antibiotiques : Développer et mettre en œuvre des programmes de gestion des antibiotiques (stewardship) dans les unités néonatales pour surveiller et optimiser l'utilisation des antibiotiques. Ces programmes devraient inclure des protocoles spécifiques pour les infections à E-BLSE.

4. Éducation et Formation du Personnel

Formation continue : Assurer une formation continue du personnel de santé sur les risques associés aux E-BLSE, les protocoles de prévention des infections, et l'importance de l'utilisation judicieuse des antibiotiques et agir au niveau de la pratique de soins.

Sensibilisation des parents : Éduquer les parents des nouveau-nés prématurés sur l'importance de l'hygiène, les mesures de prévention des infections, et les risques liés aux E-BLSE, tout en leur offrant un soutien pour gérer le stress associé à ces précautions. Sensibiliser les Mammons sur le rôle de l'allaitement maternelle.

RÉSUMÉS

RESUME

Contexte : Les nouveau-nés prématurés présentent un risque accru aux infections associée aux soins de santé, particulièrement aux bactériémies (BAH/BAS). La colonisation intestinale par des bactéries multirésistantes peut servir comme réservoir des gènes de résistances, notamment les BLSE. Cette étude vise à évaluer la prévalence de cette colonisation, son association avec la bactériémie ultérieure, les facteurs de risque et les résultats cliniques défavorables chez les nourrissons prématurés hospitalisés.

Méthode : dans cette étude, les nouveau-nés recrutés ont fait l'objet d'un dépistage rectal actif pour un évènement de colonisation par des *Klebsiella pneumoniae* productrices de β -lactamases. Des tests de sensibilité et de phénotypage BLSE ont été effectués pour déterminer les mécanismes de résistance. Les complications cliniques et les résultats néonataux défavorables ont également été analysés.

Résultats : Parmi 339 nouveau-nés prématurés, 182 (53,6 %) étaient colonisés par *KP-BLSE*, et 32 (9,4 %) ont développé des BAS. Parmi les cas de BAS, 18 (56,2 %) ont montré une colonisation intestinale positive par *KP-BLSE*, tandis que les 14 autres (43,7 %) avaient des cultures intestinales négatives. Les principaux facteurs de risque pour la colonisation intestinale comprenaient le faible poids de naissance (OR: 1,69), le statut de très prématuré (OR : 6,24), l'alimentation par sonde entérale (OR: 2,02) et une exposition prolongée aux céphalosporines de troisième génération (OR : 1,26). Le taux de mortalité global

était de 21,2 % (72 cas). L'aggravation de la détresse respiratoire et l'hémorragie alvéolaire augmentaient significativement le risque de mortalité (aRR = 29,32 et 4,45, respectivement).

Conclusions : cette étude a mis en évidence la haute prévalence des BAS et de la colonisation par des *KP-BLSE* chez les nouveau-nés prématurés. Cette constatation souligne l'inquiétude significative posée par les BAS et met l'accent sur la nécessité de programmes stricts de contrôle des infections dans les unités de soins intensifs néonatales (USIN).

Mots-clés : Prématurés, *Klebsiella pneumoniae* productrice de *BLSE*, colonisation intestinale, HAB, résistance aux antibiotique

ABSTRACT

Background: Preterm newborns are at increased risk for healthcare-associated bacteremia (HABs), with intestinal colonization by ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-Kp) potentially persisting long-term and acting as a source of infections. The study aims to assess the prevalence of this colonization and its association with subsequent bacteremia, risk factors, and adverse neonatal outcomes in hospitalized preterm infants.

Methods: Antimicrobial susceptibility, and ESBL phenotyping using a selective chromogenic medium Brilliance ESBL Agar, were performed to determine resistance mechanisms. Clinical complications and adverse neonatal outcomes were also analyzed.

Results: Among 339 preterm neonates, 182 (53.6%) were colonized with ESBL-Kp, and 32 (9.4%) developed HABs. Of HAB cases, 18 (56.2%) showed positive intestinal colonization of ESBL-Kp, while the remaining 14 (43.7%) had negative intestinal cultures. Key risk factors for intestinal colonization included low birth weight (OR: 1.69), very preterm status (OR: 6.24), enteral tube feeding (OR: 2.02), and prolonged third-generation cephalosporin exposure (OR: 1.26). The overall mortality rate among hospitalized preterm neonates was 21.2% (72 cases). Worsening respiratory distress and alveolar hemorrhage significantly increased mortality risk (aRR = 29.32 and 4.45, respectively). **Conclusions:** While our study found no difference in mortality between colonized and non-colonized groups in HAB cases, it highlights the high prevalence of HABs and colonization

with ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-Kp) among preterm neonates. This finding underscores the significant concern posed by HABs and emphasizes the need for stringent infection control programs in neonatal intensive care units (NICUs).

Keywords: Preterm, ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*, intestinal colonization, HABs, antibiotic resistance

ملخص

الخلفية: يتعرض الأطفال الخدج لخطر متزايد للإصابة بالعدوى المرتبطة بالرعاية الصحية، وخاصة عدوى مجرى الدم (BAH/BAS) يمكن أن يكون استعمار الأمعاء بواسطة البكتيريا المقاومة للأدوية المتعددة بمثابة خزان لجينات المقاومة، وخاصة ESBLs. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم انتشار هذا الاستعمار، وارتباطه ببكتيريا الدم اللاحقة، وعوامل الخطر، والنتائج السريرية السلبية عند الأطفال الخدج الذين يتم إدخالهم إلى المستشفى.

الطريقة: في هذه الدراسة، خضع الأطفال حديثي الولادة المجندين لفحص المستقيم النشط لحدث الاستعمار ببكتيريا كليبيلا الرئوية المنتجة للبيتاكتاماز. تم إجراء اختبارات حساسية BLSE والنمط الظاهري لتحديد آليات المقاومة. كما تم تحليل المضاعفات السريرية والنتائج السلبية عند الأطفال حديثي الولادة.

النتائج: من بين 339 من الأطفال الخدج، تم استعمار 182 (53.6%) منهم بـKP-BLSE، وأصيب 32 (9.4%) منهم بـBAS. ومن بين حالاتBAS، أظهرت 18 حالة (56.2%) استعمارًا معويًا إيجابيًا بواسطةKP-BLSE، في حين أظهرت الحالات الـ14 المتبقية (43.7%) ثقافات معوية سلبية. وشملت عوامل الخطر الرئيسية لاستعمار الأمعاء انخفاض الوزن عند الولادة (OR: 1.69)، والولادة المبكرة جدًا (OR: 6.24)، والتغذية بالأنبوب المعوي (OR: 2.02)، والتعرض لفترات طويلة للجيل الثالث من السيفالوسبورينات (OR: 1.26) بلغ معدل الوفيات الإجمالي 21.2% (72 حالة). وقد أدى تفاقم الضائقة التنفسية والنزيف السخوي إلى زيادة خطر الوفاة بشكل كبير (aRR = 29.32) و 4.45 على التوالي.

الاستنتاجات: سلطت هذه الدراسة الضوء على ارتفاع معدل انتشار استعمارBAS وKP-BLSE في الأطفال حديثي الولادة الخدج. تسلط هذه النتيجة الضوء على القلق الكبير الذي تشكلهBAS وتؤكد على الحاجة إلى برامج صارمة لمكافحة العدوى في وحدات العناية المركزة لحديثي الولادة (NICUs).

الكلمات المفتاحية: الأطفال الخدج، بكتيريا كليبيلا نيومونيا المنتجة لمستضدات إنزيماتESBL، استعمار الأمعاء، داء الطحالب الضارة، مقاومة المضادات الحيوية.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. Denkel LA, Gastmeier P, Piening B. To screen or not to screen mothers of preterm infants for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E). *J Perinatol*. 2015 Nov;35(11):893-4.
2. Chen IL, Huang HC, Wu CT, Ou-Yang MC, Chung MY, Chen CC, et al. Analysis of early-onset bloodstream infection due to *Escherichia coli* infection in premature babies. *Medicine*. 2017 Aug;96(32):e7748.
3. Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018 Jul;103(4):F391-4.
4. Ratridewi I, Winaputri SL, Sulistijono E, Juniantika F. Risk factors of late onset sepsis caused by extended spectrum β -lactamase – producing bacteria in preterm infants.
5. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012;2012:1-13.
6. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis*. 2016;1(3):135-45.
7. Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM, Garges HP, Steinbach WJ, Clark RH. Mortality Following Blood Culture in Premature Infants: Increased with Gram-negative Bacteremia and Candidemia, but Not Gram-positive Bacteremia. *J Perinatol*. 2004 Mar 1;24(3):175-80.

8. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2015 Feb 1;61(1):1-13.
9. Neonatal Sepsis - Pediatrics - MSD Manual Professional Edition [Internet]. [cited 2024 Aug 18]. Available from: https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/infections-in-neonates/neonatal-sepsis#Treatment_v1092303
10. Cleveland Clinic [Internet]. [cited 2024 Aug 18]. Sepsis in Newborns (Neonatal Sepsis): Symptoms, Causes & Treatment. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15371-sepsis-in-newborns>
11. Kale A, Jaybhaye DL, Bonde V. Neonatal sepsis: An update. *Iran J Neonatol*. 2014;4(4):39-51.
12. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Current Opinion in Pediatrics*. 2016 Apr;28(2):135-40.
13. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum β - lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 2021 Jul 12;3(3):dlab092.
14. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SMohdD, Kamal MA. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2015 Jan;22(1):90-101.
15. Logan LK, Braykov NP, Weinstein RA, Laxminarayan R. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing and Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Children: Trends in the United States, 1999-

2011. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2014 Dec;3(4):320–8.
16. Hayat S, Berry N, Lewis A, Turton J, Matthes J. An outbreak of ESBL-producing *E. coli* in a NICU. V O L U M E.
17. Tschudin-Sutter S, Frei R, Battegay M, Hoesli I, Widmer AF. Extended Spectrum β -Lactamase-producing *Escherichia coli* in Neonatal Care Unit. Emerg Infect Dis. 2010 Nov;16(11):1758–60.
18. Rawat D, Nair D. Extended-spectrum β -lactamases in gram negative bacteria. J Global Infect Dis. 2010;2(3):263.
19. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of β -Lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Mar;54(3):969–76.
20. Nordberg V, Peralta AQ, Galindo T, Turlej-Rogacka A, Iversen A, Giske CG. High Proportion of Intestinal Colonization with Successful Epidemic Clones of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in a Neonatal Intensive Care Unit in Ecuador. PLOS ONE. 2013;8(10).
21. Baier C, Pirr S, Ziesing S, Ebadi E, Hansen G, Bohnhorst B, et al. Prospective surveillance of bacterial colonization and primary sepsis: findings of a tertiary neonatal intensive and intermediate care unit. Journal of Hospital Infection. 2019 Jul;102(3):325–31.
22. Das P, Singh AK, Pal T, Dasgupta S, Ramamurthy T, Basu S. Colonization of the gut with Gram-negative bacilli, its association with neonatal sepsis and

its clinical relevance in a developing country. *Journal of Medical Microbiology*. 2011 Nov 1;60(11):1651-60.

23. Carattoli A. Plasmids and the spread of resistance. *International Journal of Medical Microbiology*. 2013 Aug;303(6-7):298-304.

24. Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2013 Nov;13(11):790-801.

25. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol*. 2013 Jul;14(7):685-90.

26. Jiménez-Rojas V, Villanueva-García D, Miranda-Vega AL, Aldana-Vergara R, Aguilar-Rodea P, López-Marceliano B, et al. Gut colonization and subsequent infection of neonates caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Jan 19;13:1322874.

27. Chen X, Shi Y. Determinants of microbial colonization in the premature gut. *Mol Med*. 2023 Jul 5;29(1):90.

28. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates – PubMed [Internet]. [cited 2022 Sep 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284985/>

29. Colonization and infection in the newborn infant: Does chlorhexidine play a role in infection prevention? *Arch Argent Pediat* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Aug 18];115(1). Available from:

<http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2017/v115n1a12e.pdf>

30. Giuffrè M, Bonura C, Geraci DM, Saporito L, Catalano R, Di Noto S, et al. Successful control of an outbreak of colonization by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing K. pneumoniae sequence type 258 in a neonatal intensive care unit, Italy. *Journal of Hospital Infection*. 2013 Nov;85(3):233–6.

31. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Global Dimensions. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Oct;25(4):682–707.

32. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes | NeoReviews | American Academy of Pediatrics [Internet]. [cited 2023 Oct 29]. Available from: <https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/23/11/738/189790/Updates-in-Late-Onset-Sepsis-Risk-Assessment?autologincheck=redirected>

33. Long-term Follow-up of Preterm Infants Having Been Colonized... : The Pediatric Infectious Disease Journal [Internet]. [cited 2023 Oct 29]. Available from: https://journals.lww.com/pidj/abstract/2021/09000/long_term_follow_up_of_preterm_infants_having_been.11.aspx?context=featuredarticles&collectionid=2

34. Pärnänen KM, Hultman J, Markkanen M, Satokari R, Rautava S, Lamendella R, et al. Early-life formula feeding is associated with infant gut microbiota alterations and an increased antibiotic resistance load. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2022 Feb;115(2):407–21.
35. Mukherjee S, Mitra S, Dutta S, Basu S. Neonatal Sepsis: The Impact of Carbapenem-Resistant and Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Front Med*. 2021 Jun 11;8:634349.
36. Lemmens N, Van Wamel W, Snijders S, Lesse AJ, Faden H, Van Belkum A. Genomic comparisons of USA300 *Staphylococcus aureus* colonizing the nose and rectum of children with skin abscesses. *Microbial Pathogenesis*. 2011 Mar;50(3–4):192–9.
37. F. GOLD. « PREMATURITE ET RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN (RCIU): Facteurs de risque et prévention ». janvier 2007. https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Prematurite_et_retard_de_croissance_in_utero-facteurs_de_risque_et_prevention_Dr_F-Gold_.pdf.
38. Freney J, R. F., Hansen W, and Bollet TC. 2000. Précis de bactériologie clinique.
39. Avril, J.L., Dabernat, H., Denis, F., and Monteil, H. 2000. Bactériologie clinique, Ellipses, Paris. 2ème édition : 171–211.
40. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends in Molecular Medicine*. 2015 Feb;21(2):109–17.

41. Roesch LFW, Silveira RC, Corso AL, Dobbler PT, Mai V, Rojas BS, et al. Diversity and composition of vaginal microbiota of pregnant women at risk for transmitting Group B Streptococcus treated with intrapartum penicillin. Fredricks DN, editor. PLoS ONE. 2017 Feb 8;12(2):e0169916.
42. Azad M, Konya T, Persaud R, Guttman D, Chari R, Field C, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. BJOG. 2016 May;123(6):983–93.
43. Gregory KE, Samuel BS, Houghteling P, Shan G, Ausubel FM, Sadreyev RI, et al. Influence of maternal breast milk ingestion on acquisition of the intestinal microbiome in preterm infants. Microbiome. 2016 Dec;4(1):68.
44. Sohn K, Kalanetra KM, Mills DA, Underwood MA. Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants. J Perinatol. 2016 Feb;36(2):106–11.
45. Cuna A, Morowitz MJ, Ahmed I, Umar S, Sampath V. Dynamics of the preterm gut microbiome in health and disease. American Journal of Physiology–Gastrointestinal and Liver Physiology. 2021 Apr 1;320(4):G411–9.
46. The NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. Genome Res. 2009 Dec;19(12):2317–23.
47. Schjørring S, Krogfelt KA. Assessment of Bacterial Antibiotic Resistance Transfer in the Gut. International Journal of Microbiology. 2011;2011:1–10.

48. Cremet L, Bourigault C, Lepelletier D, Guillouzouic A, Juvin ME, Reynaud A, et al. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* highlighting the interspecies transferability of the blaOXA-48 gene in the gut flora. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012 Apr 1;67(4):1041-3.
49. Stecher B, Denzler R, Maier L, Bernet F, Sanders MJ, Pickard DJ, et al. Gut inflammation can boost horizontal gene transfer between pathogenic and commensal *Enterobacteriaceae*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012 Jan 24;109(4):1269-74.
50. Composition and roles of intestinal microbiota in children – PubMed [Internet]. [cited 2024 Jan 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22348506/>
51. Das P, Singh AK, Pal T, Dasgupta S, Ramamurthy T, Basu S. Colonization of the gut with Gram-negative bacilli, its association with neonatal sepsis and its clinical relevance in a developing country. *Journal of Medical Microbiology*. 2011 Nov 1;60(11):1651-60.
52. Crémieux AC, Muller-Serieys C, Panhard X, Delatour F, Tchimichkian M, Mentre F, et al. Emergence of Resistance in Normal Human Aerobic Commensal Flora during Telithromycin and Amoxicillin-Clavulanic Acid Treatments. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Jun;47(6):2030-5.
53. Jeong SH, Song YK, Cho JH. Risk assessment of ciprofloxacin, flavomycin, olaquinox and colistin sulfate based on microbiological impact on human gut biota. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2009 Apr;53(3):209-16.

54. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-Term Antibiotic Treatment Has Differing Long-Term Impacts on the Human Throat and Gut Microbiome. Ratner AJ, editor. PLoS ONE. 2010 Mar 24;5(3):e9836.
55. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Høyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, et al. Effect of Antibiotic Therapy on the Density of Vancomycin-Resistant Enterococci in the Stool of Colonized Patients. N Engl J Med. 2000 Dec 28;343(26):1925-32.
56. Nicolas-Chanoine MH, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, et al. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2013 Mar 1;68(3):562-8.
57. Digestive Tract Is a Major Site for *Acinetobacter baumannii* Colonization in Intensive Care Unit Patients | The Journal of Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cited 2024 Jan 18]. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/168/5/1336/863038>
58. Thom KA, Hsiao WWL, Harris AD, Stine OC, Rasko DA, Johnson JK. Patients with *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections are colonized in the gastrointestinal tract with identical strains. American Journal of Infection Control. 2010 Nov;38(9):751-3.

59. Kesteman AS, Perrin-Guyomard A, Laurentie M, Sanders P, Toutain PL, Bousquet-Mélou A. Emergence of Resistant *Klebsiella pneumoniae* in the Intestinal Tract during Successful Treatment of *Klebsiella pneumoniae* Lung Infection in Rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Jul;54(7):2960-4.
60. Lemmens N, Van Wamel W, Snijders S, Lesse AJ, Faden H, Van Belkum A. Genomic comparisons of USA300 *Staphylococcus aureus* colonizing the nose and rectum of children with skin abscesses. *Microbial Pathogenesis.* 2011 Mar;50(3-4):192-9.
61. Vergnano S, Buttery J, Cailes B, Chandrasekaran R, Chiappini E, Clark E, et al. Neonatal infections: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine.* 2016 Dec;34(49):6038-46.
62. Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. *The Lancet.* 2008 Jan;371(9607):135-42.
63. Integrated management of childhood illness – Chart booklet (march 2014) [Internet]. [cited 2024 Feb 18]. Available from: [https://www.who.int/publications/m/item/integrated-management-of-childhood-illness---chart-booklet-\(march-2014\)](https://www.who.int/publications/m/item/integrated-management-of-childhood-illness---chart-booklet-(march-2014))
64. Opiyo N, English M. What clinical signs best identify severe illness in young infants aged 0–59 days in developing countries? A systematic review. *Archives of Disease in Childhood.* 2011 Nov 1;96(11):1052-9.

65. Remington JS, editor. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. 1313 p.
68. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *The Lancet*. 2005 Mar;365(9465):1175-88.
69. Baltimore RS. Neonatal Sepsis: Epidemiology and Management. *Pediatric Drugs*. 2003;5(11):723-40.
70. Farzin A, Saha SK, Baqui AH, Choi Y, Ahmed NU, Simoes EAF, et al. Population-based Incidence and Etiology of Community-acquired Neonatal Viral Infections in Bangladesh: A Community-based and Hospital-based Surveillance Study. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015 Jul;34(7):706-11.
71. Ganatra HA, Stoll BJ, Zaidi AKM. International Perspective on Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clinics in Perinatology*. 2010 Jun;37(2):501-23.
72. Heath JA, Zerr DM. Infections Acquired in the Nursery: Epidemiology and Control. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* [Internet]. Elsevier; 2006 [cited 2024 Feb 19]. p. 1179-205. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B0721605370500372>
73. Bhutta ZA. Neonatal bacterial infections in developing countries: strategies for prevention. *Seminars in Neonatology*. 1999 Aug;4(3):159-71.
74. World Health Organization, United Nations Children's Fund (UNICEF). Reaching the every newborn national 2020 milestones: country progress, plans and moving forward [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited

2024 May 19]. 76 p. Available from:
<https://iris.who.int/handle/10665/255719>

75. Litzow JM, Gill CJ, Mantaring JBV, Fox MP, MacLeod WB, Mendoza M, et al. High Frequency of Multidrug-Resistant Gram-Negative Rods in 2 Neonatal Intensive Care Units in the Philippines. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Jun;30(6):543-9.

76. Van Eijk AM, Ayisi JG, Ter Kuile FO, Slutsker L, Shi YP, Udhayakumar V, et al. HIV, Malaria, and Infant Anemia as Risk Factors for Postneonatal Infant Mortality among HIV-Seropositive Women in Kisumu, Kenya. *J INFECT DIS.* 2007 Jul;196(1):30-7.

77. Ayengar V, Madhulika, Vani SN. Neonatal sepsis due to vertical transmission from maternal genital tract. *Indian J Pediatr.* 1991 Sep;58(5):661-4.

78. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of Early-Onset Neonatal Infection with Maternal Infection or Colonization: A Global Systematic Review and Meta-Analysis. Santosham M, editor. *PLoS Med.* 2013 Aug 20;10(8):e1001502.

79. Larsen B, Monif GRG. Understanding the Bacterial Flora of the Female Genital Tract. *Clinical Infectious Diseases.* 2001 Feb 15;32(4):e69-77.

80. Chan GJ, Modak JK, Mahmud AA, Baqui AH, Black RE, Saha SK. Maternal and neonatal colonization in Bangladesh: prevalences, etiologies and risk factors. *J Perinatol.* 2013 Dec;33(12):971-6.

81. Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *BJOG*. 1996 Jan;103(1):54–9.
82. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom Knows Best: The Universality of Maternal Microbial Transmission. *PLoS Biol*. 2013 Aug 20;11(8):e1001631.
83. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk Factors for Early-onset Group B Streptococcal Sepsis: Estimation of Odds Ratios by Critical Literature Review. *Pediatrics*. 1999 Jun 1;103(6):e77–e77.
84. Feikin DR, Thorsen P, Zywicki S, Arpi M, Westergaard JG, Schuchat A. Association between colonization with group B streptococci during pregnancy and preterm delivery among Danish women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001 Feb;184(3):427–144.
86. Baker CJ. Group B Streptococcal Infections. *Clinics in Perinatology*. 1997 Mar;24(1):59–70.
87. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*. 2008 Jun;36(5):309–32.
88. Coggins SA, Glaser K. Updates in Late-Onset Sepsis: Risk Assessment, Therapy, and Outcomes. *NeoReviews*. 2022 Nov 1;23(11):738–55.
89. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated

Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Sep 1;63(5):e61–111.

90. Adverse Neonatal Outcomes and Associated Risk Factors: A Case–Control Study – PubMed [Internet]. [cited 2024 Dec 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35355940/>

91. weese–mayer1987.pdf.

92. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *The Lancet*. 2017 Oct;390(10104):1770–80.

93. EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [Internet]. [cited 2022 Jul 19]. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

94. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate Point–Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. *N Engl J Med*. 2014 Mar 27;370(13):1198–208.

95. Parm Ü, Metsvaht T, Sepp E, Ilmoja ML, Pisarev H, Pauskar M, et al. Risk factors associated with gut and nasopharyngeal colonization by common Gram–negative species and yeasts in neonatal intensive care units patients. *Early Human Development*. 2011 Jun;87(6):391–9.

96. Tedijanto C, Olesen SW, Grad YH, Lipsitch M. Estimating the proportion of bystander selection for antibiotic resistance among potentially pathogenic bacterial flora. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Dec 18;115(51):E11988–95.

97. Petersen SM, Greisen G, Krogfelt KA. Nasogastric feeding tubes from a neonatal department yield high concentrations of potentially pathogenic bacteria— even 1 d after insertion. *Pediatr Res*. 2016 Sep;80(3):395–400.
98. Ogrodzki P, Cheung CS, Saad M, Dahmani K, Coxill R, Liang H, et al. Rapid in situ imaging and whole genome sequencing of biofilm in neonatal feeding tubes: A clinical proof of concept. *Sci Rep*. 2017 Dec;7(1):15948.
99. Boo N, Ng S, Lim V. A case–control study of risk factors associated with rectal colonization of extended–spectrum beta–lactamase producing sp. in newborn infants. *Journal of Hospital Infection*. 2005 Sep;61(1):68–74.
100. Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: Reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clinica Chimica Acta*. 2011 May;412(11–12):1053–9.
101. Çevikel MH, Özgün H, Boylu S, Demirkiran AE, Aydın N, Sari C, et al. C-reactive protein may be a marker of bacterial translocation in experimental intestinal obstruction. *ANZ Journal of Surgery*. 2004 Oct;74(10):900–4.
102. Xu J, Molin G, Davidson S, Roth B, Sjöberg K, Håkansson Å. CRP in Outpatients with Inflammatory Bowel Disease Is Linked to the Blood Microbiota. *IJMS*. 2023 Jun 30;24(13):10899.
103. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *The Journal of Maternal–Fetal & Neonatal Medicine*. 2018 Jun 18;31(12):1646–59.

104. Monneret G, Labaune J, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatrica*. 1997 Feb;86(2):209–12.
105. Tang YH, Jeng MJ, Wang HH, Tsao PC, Chen WY, Lee YS. Risk factors and predictive markers for early and late-onset neonatal bacteremic sepsis in preterm and term infants. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2022 Apr;85(4):507–13.
106. Tirore LL, Erkalo D, Abose S, Melaku LM, Mulugeta E, Shiferaw A, et al. Incidence of mortality and its predictors among preterm neonates in nigist eleni mohammed memmorial comprehensive specialized hospital, Hossana, Ethiopia: a prospective follow-up study. *BMC Pediatr*. 2024 Aug 9;24(1):511.
107. Basiri B, Esna Ashari F, Shokouhi M, Sabzehei MK. Neonatal Mortality and its Main Determinants in Premature Infants Hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit in Fatemieh Hospital, Hamadan, Iran. *J Compr Ped [Internet]*. 2015 Aug 24 [cited 2024 Oct 9];6(3). Available from: <https://brieflands.com/articles/jcp-19849.html>
108. Jain K, Sankar MJ, Nangia S, Ballambattu VB, Sundaram V, Ramji S, et al. Causes of death in preterm neonates (<33 weeks) born in tertiary care hospitals in India: analysis of three large prospective multicentric cohorts. *J Perinatol*. 2019 Sep;39(S1):13–9.

ANNEXE

Fiche d'exploitation

Statut du portage intestinal et bactériémies ultérieures Thèse N°076/25
à *Klebsiella pneumoniae* multirésistante aux antibiotiques chez les nouveaux
nés prématurés en réanimation néonatale

IP Patient.....

Identité

Date d'hospitalisation : __/__/____ Date de sortie : __/__/____

Nombre de jours d'hospitalisation :.....

Sexe : Masculin Féminin

Motif d'hospitalisation :

.....

Age gestationnel : inférieur à 28 semaines De 28 à 32+6 De 33 à 36+6

Poids

Voie d'accouchement : voie basse césarienne

Malformations :oui type.....non

Retard de croissance intra utérin.....ouinon

Hospitalisation : couveuse table chauffante

VVC ... VP ... KTVO ... intubation ... sonde vésical ... sonde naso gastrique

La dure.....

Alimentation : sein sonde biberons

Infection nosocomiale : oui Non

Dure de séjour dans un service antérieur.....

ATB initial : amox.....PeniGC3G.....

ATCDs de la maman

Primiparité Multiparité

Hta.....ouinon

Infection périnatale.....germe en
cause.....

Antibiothérapie : non oui type.....durée.....

Pré-éclampsie.....ouinon

Diabète.....ouinon

anémie.....ouinon

Malformations utérines.....ouinon

Placenta normal.....ouinon (Placenta praevia.....hémorragique.....Hématome
rétro-placentaire.....)

Béance cervicoisthmique.....oui non

Grossesse multiple.....oui non

La rupture prématurée des membranes.....oui non

La clinique

Signes généraux : dysrégulation thermique.....hypothermie hyperthermie

Refus de téter.....oui non

Ictère :oui non

Les signes hémodynamiques : bradycardie(<100/mn)oui non

marbrureoui non

Signes respiratoiresnon oui

SaPO2 : sup **95 %**:oui non

score de silverman :

Critère	0	1	2
battement des ailes du nez	absent	Modéré	Intense
Tirage	absent	Intercostal	intercostal et sus-sternal
geignement expiratoire	absent	au stéthoscope	à l'oreille
entonnoir xiphoïdien	absent	Modéré	Intense
balancement thoraco-abdominal	respiration synchrone	thorax immobile	<u>respiration paradoxale</u>

La paraclinique

La glycémie : hypoglycémie hyperglycémie

NFS : anémie.....oui non

Leucopénie inférieure à 5000/mm³.....oui non

Hyperleucocytose supérieure à 15 000/mm³oui non

CRP supérieur à 20 mg/L.....oui non
Hémoculture positif.....oui (le germe)non
Prélèvement rectal et date de prélèvement
Antibiogramme.....

Thérapeutique

Antibiothérapie : B-lactamines : Amoxicilline.....non oui durée.....
Céphalosporines 3G.....non oui
durée.....
Autre ATB : non oui
type..... durée.....
Autre traitement : non oui type..... durée.....

Evolution clinique (après 48h et 5 jrs)

Signes généraux : dysrégulation thermique.....hypothermie hyperthermie
Refus de téter.....oui non
Ictère :oui non
Les signes hémodynamiques : bradycardie(<100/mn)oui non
marbrureoui non
Signes respiratoires.....oui non
Transfert : sortie normale service..... hôpital.....

Evolution paraclinique

Radiographies thoraciques normaloui non
La glycémie : hypoglycémie hyperglycémie
NFS : anémie.....oui non
leucopénie inférieure à 5000/mm³.....oui non
hyperleucocytose supérieure à 15 000/mm³oui non
thrombopénie inférieure à 100 000/mm³.....oui non
CRP supérieur à 20 mg/L.....oui non
Hémoculture positif.....oui (le germe)non

ECBU positif.....oui (le germe)non

Prélèvement rectal.....

Pas d'amélioration clinique et paraclinique : changement d'ATB

1^{er} : Imipenème

C3G.....

2^{eme} : vancomycine.....

Amikacine.....

Après changement d'ATB :

Changement clinique :.....

CRP :.....

Hémogramme.....

Hémoculture.....



أطروحة رقم 25/076

سنة 2025

حالة الحمل المعوي والبكتيريميا الناتجة عن كليبسيلا نيومونيا
متعددة المقاومة للمضادات الحيوية لدى الخدج
في وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة
(بصدد 339 حالة)
الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/02/24

من طرف

السيدة فراط إيمان

المزداة في 04 يناير 1996 بأغادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

الأطفال الخدج - بكتيريا كليبسيلا نيومونيا المنتجة لمستضدات إنزيمات - ESBL
استعمار الأمعاء - داء الطحالب الضارة - مقاومة المضادات الحيوية

اللجنة

السيدة الشعرة حكمة..... الرئيس

أستاذة في أمراض النساء والتوليد

السيدة أمختار بشرى..... المشرف

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد السبيطي محمد..... أعضاء

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة احمامي فوزية.....

أستاذة في طب الأطفال

السيدة يحيوي غيثة.....

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة