



HAL
open science

Étude épidémiologique des infections nosocomiales chez les grands prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée, nés en 2015 au CHU de Rouen

Caroline de Vanssay de Blavous

► **To cite this version:**

Caroline de Vanssay de Blavous. Étude épidémiologique des infections nosocomiales chez les grands prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée, nés en 2015 au CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01801099

HAL Id: dumas-01801099

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01801099>

Submitted on 28 May 2018

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

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

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2018

N°

**THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

Caroline de VANSSAY de BLAVOUS

Née le 27 avril 1989 à Montivilliers (76)

Présentée et soutenue publiquement le 5 avril 2018

**Etude épidémiologique des infections nosocomiales
bactériennes chez les grands prématurés de moins de 32
semaine d'aménorrhée, nés en 2015 au CHU de Rouen**

PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Stéphane MARRET

DIRECTRICE DE THÈSE : Madame le Docteur Gaëlle PINTO CARDOSO

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>sumombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Anne-Sophie CHAMPY	Pharmacognosie
M. Jonathan HEDOUIN	Chimie Organique
Mme Barbara LAMY-PELLETER	Pharmacie Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Stéphane Marret,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury. Merci pour votre soutien et pour la confiance que vous m'avez accordé depuis mes premiers pas en néonatalogie et en neuropédiatrie. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur David Maltête,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

A Madame le Docteur Frebourg Noëlle,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Vos compétences en bactériologie seront utiles pour juger ce travail.

A madame le Docteur Gaëlle Pinto Cardoso,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Merci pour ton aide et ton soutien, malgré ton emploi du temps surchargé. Pour ta gentillesse, ton écoute, tes conseils au quotidien et ta bonne humeur. Merci infiniment.

Aux équipes de néonatalogie et de réanimation,

A Alexandra : Pour ta gentillesse, ton perfectionnisme dans ce beau métier, ton écoute, toutes tes qualités innombrables et pour les futures heures passées ensemble pour le mémoire.

A Caroline : Pour ta patience, ton humour, ta gentillesse et tes conseils. Tu es l'une des premières à m'avoir transmis cette passion pour la néonatalogie.

A Stéphanie : Pour ta gentillesse, pour tes qualités humaines et tous tes précieux conseils dès mes premiers jours de faisant fonction d'interne en néonatalogie.

A Stéphane Rondeau : Pour ta disponibilité, ta gentillesse, ton immense écoute et ton soutien lors de mes premiers pas en neuropédiatrie.

A Gaëlle de la Villéon : Pour ta gentillesse, ton humour, ton grand cœur, ta douceur et tous tes précieux conseils.

A Lise : pour toutes ses heures passées ensemble, ta gentillesse, ton écoute, tes conseils, ton humour... et toutes tes autres qualités.

A Emmanuelle : Pour nos gardes interminables, pour ta gentillesse et tes enseignements.

A Didier : Pour vos enseignements et votre humour.

A Aurélie, Sophie et Thierry : Pour votre gentillesse, vos enseignements, votre patience et votre confiance lors des gardes.

Aux infirmiers et infirmières de réanimation et néonatalogie : pour tous ces moments passés ensemble, pour votre patience, votre soutien et votre gentillesse.

Au Professeur Marguet : Pour vos enseignements, votre gentillesse et votre professionnalisme.

A Dorothee : Merci pour toutes tes qualités innombrables ... ta gentillesse, ta disponibilité, ta grande écoute, tes précieux conseils, ta rigueur, ton professionnalisme ... Merci pour tous nos fous rires. Tu as rendu la réanimation néonatale une réelle passion. Merci infiniment pour tout ce que tu m'as apporté tant sur le plan humain que sur le plan professionnel.

A Cécile : Tu as toujours été à mon écoute. Merci pour ta gentillesse, ta patience et tes précieux conseils.

A Marie : merci pour ta gentillesse et ta douceur dans les bons moments comme dans les plus difficiles. Merci pour tes canulars téléphoniques.

A Julien : merci pour ta patience face à ma susceptibilité.

A Damien : Merci pour ta gentillesse, ta bienveillance et ton amitié.

Au Dr Le Roux : Merci pour votre gentillesse et votre confiance.

A l'ensemble des équipes soignantes que j'ai côtoyé pendant tout mon internat : Merci pour votre professionnalisme, votre patience, vos enseignements et tout ce que vous m'avez apporté tant sur le plan humain que sur le plan professionnel.

A l'ensemble de l'équipe des urgences pédiatriques du Havre : Je suis heureuse de bientôt faire partie de votre équipe. Merci pour votre confiance.

A tous mes co-internes

Juliette : pour tous nos bons moments passés pendant cet internat. Pour toutes nos discussions. Pour ton écoute et ton amitié. Merci pour tout !

Lucile : pour ta gentillesse, ton écoute et ta garde-robe.

Pauline : pour ta patience en tant que chef des internes, ton écoute et ta gentillesse.

Alice : pour ta douceur, ton écoute, ta gentillesse, et ton grand cœur.

Irina : pour ton rire et ton humour.

Clémence : pour ta gentillesse et nos discussions sur nos préparatifs de mariage.

Adrien : pour ta dispo qui nous a fait rêver et tes histoires interminables.

A toute ma famille

Mes parents : pour votre présence, votre amour et votre soutien quelques soit mes humeurs.

Ma sœur, Marion et mon frère, Benjamin : Pour nos souvenirs d'enfance, pour votre présence. A vos familles respectives, à Louis et vos 2 loulous Arthur (mon super filleul) et Victor ; A Nellie et votre Léonard.

Florence : Pour ta relecture de cette thèse, ton soutien et ton amitié. A ta famille, Michel et votre trésor Jeanne.

Mes beaux-parents, Aymeric, Katell, bébé Elouanne et le futur : Pour votre présence, votre soutien et tous ces moments passés avec vous.

A tous mes amis

Louis et Mathilde : Pour votre amitié depuis toutes ces années, nos fous rires, votre disponibilité, votre écoute et ma magnifique filleule Joséphine.

François-Xavier : Pour tous nos souvenirs depuis le lycée, tes conseils, ton écoute et nos barbecues.

Maxime : Pour ton amitié, ton écoute, nos interminables discussions dans la voiture, ton emploi du temps de ministre et tes voyages.

Lissa : Pour ton amitié, tes conseils et tes amours. Merci pour la relecture de cette thèse et tes cours de français.

Et tous les autres : vous vous reconnaitrez car vous savez combien vous êtes tous aussi importants à mes yeux.

A Pierre- Emmanuel, mon mari,

Pour ton amour, ton soutien, pour tout ce que tu m'apportes. De loin comme de près tu arrives toujours à faire ressortir le meilleur de moi-même et me rendre plus forte jour après jour...

Sommaire

I. Introduction

A. Définition	p.1
B. Morbidité	p.2
C. Les infections nosocomiales	p.4
1. Définition de l'OMS	p.4
2. Critères du Center of Disease Control	p.4
2a. <i>Septicémies nosocomiales</i>	p.4
2b. <i>Pneumopathies nosocomiales</i>	p.5
2c. <i>Infections urinaires nosocomiales</i>	p.5
2d. <i>Infections associées au cathéter veineux central</i>	p.6
2e. <i>Sepsis clinique</i>	p.7
2f. <i>Entérocolite ulcéro-nécrosante</i>	p.7
3. Aspects cliniques chez le prématuré	p.7
4. Particularité du prématuré	p.8
4a. <i>Fragilité de la barrière cutanée</i>	p.8
4b. <i>Altération de l'immunité</i>	p.9
4c. <i>Particularité de l'hypotrophie</i>	p.10
5. Incidence	p.11
6. Particularités microbiologiques	p.11
7. Facteur de risque	p.13
8. Prévention	p.13
D. L'antibiothérapie	p.16
1. Aspects thérapeutiques	p.16
2. Conséquences au long terme	p.18
2a. <i>Développement de résistance</i>	p.18
2b. <i>Flore digestive</i>	p.21
2c. <i>Système immunitaire</i>	p.23
2d. <i>Allergie</i>	p.23

II. Matériel et Méthode	p.26
A. Critères d'inclusion	p.26
B. Critères d'exclusion	p.26
C. Recueil des données	p.26
D. Analyse	p.27
III. Résultats	p.28
A. Caractéristiques de la cohorte	p.28
B. Taux d'infection nosocomiale	p.29
C. Ecosystème du service	p.30
D. Description des infections	p.31
E. Septicémies nosocomiales	p.32
F. Infections sur cathéter	p.33
G. Infections respiratoires nosocomiales	p.37
H. Infections et biologie	p.37
I. Antibiothérapie et durée	p.38
IV. Discussion	p.40
A. Principaux résultats	p.40
B. Validité interne	p.40
C. Validité externe	p.41
V. Conclusion	p.48
VI. Bibliographie	p.49
VII. Annexes	p.54

Liste des encadrés

Encadré 1 : Taux de survie parmi les naissances vivantes en fonction de l'âge gestationnel	p.3
Encadré 2 : Critères de bon usage des antibiotiques (HAS 2008)	p.18

Liste des schémas

Schéma 1 : Organisation de la surface des staphylocoques	p.12
Schéma 2 : Prévention des infections nosocomiales bactériennes et pratiques	p.15
Schéma 3 : Composition et répartition de la flore bactérienne intestinale	p.21

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des grands prématurés en fonction de l'âge gestationnel	p.28
Figure 2 : Répartition des infections nosocomiales en fonction de l'âge gestationnel	p.30
Figure 3 : Répartition en fonction des germes	p.31
Figure 4 : Répartition des infections nosocomiales	p.32
Figure 5 : Répartition des sepsis	p.33
Figure 6 : Répartition des infections sur cathéter	p.34
Figure 7 : Répartition des infections sur cathéter selon la classification du CCLIN	p.35
Figure 8 : Répartition des germes sur prothèse médicale	p.36
Figure 9 : L'utilisation des antibiotiques	p.39
Figure 10 : Durée moyenne de l'antibiothérapie selon le site de l'infection	p.39
Figure 11 : Cinétique de l'évolution des différents marqueurs, IL-6, PCT, CRP chez le nouveau-né	p.46

Abréviations

antiDTP : anti dyphtérie-tétanos-poliomyélite

BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu

C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération

CCLIN : centre de coordination des comités de lutte contre les infections nosocomiales

CDC : center of disease control

CMI : concentration minimale inhibitrice

CRP : protéine C réactive

CVC : cathéter veineux central

CVO : cathéter veineux ombilical

E.Coli : Escherichia Coli

Fc : fraction cristallisable

GALT : gut-associated lymphoid tissue

HAS : Haute Autorité de Santé

IgA : Immunoglobuline isotype A

IgG : Immunoglobuline isotype G

IL-6 : Interleukine 6

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

KTN : cathéter épicutanéocave

NFS : numération formule sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAG : petit pour l'âge gestationnel

PCT : procalcitonine

RT-PCR : reserve transcription polymerase chain reactive

SA : semaine d'aménorrhée

UFC : unité formant colonie

I. Introduction

Malgré les progrès considérables réalisés en néonatalogie, la période néonatale reste associée à une morbidité et une mortalité importante.

Les prématurés nécessitent une prise en charge invasive qui les expose à diverses sources pathogènes au sein de l'environnement hospitalier. Il en résulte une augmentation du risque d'infections nosocomiales.

Or, les effets délétères de l'antibiothérapie ne concernent plus uniquement l'émergence de mutations résistantes et l'altération de l'écologie bactérienne, mais aussi des pathologies non infectieuses tout aussi préoccupantes telles des déficits du système immunitaire ou encore la survenue d'allergies. Il est donc important de les utiliser à bon escient.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer, au sein d'une cohorte rétrospective d'enfants nés à moins de 33 semaines d'aménorrhée de janvier à décembre 2015, l'utilisation des antibiotiques sur les infections nosocomiales.

A. Définition

Depuis 1993, tous les enfants nés vivants ou viables, c'est-à-dire à partir de 22 semaines d'aménorrhée et pesant au moins 500 grammes, sont enregistrés à l'Etat Civil, même s'ils décèdent précocement.

Selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé, la prématurité est définie comme toute naissance avant le terme de 37 semaines d'aménorrhée révolues, quel que soit le poids.

Bien que toutes les naissances avant 37 semaines de gestation sont définies comme prématurées, la plupart des séquelles et des décès du nourrisson surviennent lorsque l'accouchement a lieu avant 34 semaines. Il est par conséquent souvent pratique de diviser les naissances prématurées en sous catégories : très grande prématurité (< 27SA), grande prématurité (< 32 SA), prématurité modérée (entre 32 et 34 SA et 6 jours) et, dans certain cas, prématurité légère (entre 35 et 36 SA + 6 jours). [1]

On distingue habituellement deux types de prématurité. La prématurité spontanée, ou dite inexplicée, qui est souvent la conséquence d'une rupture prématurée des membranes ou

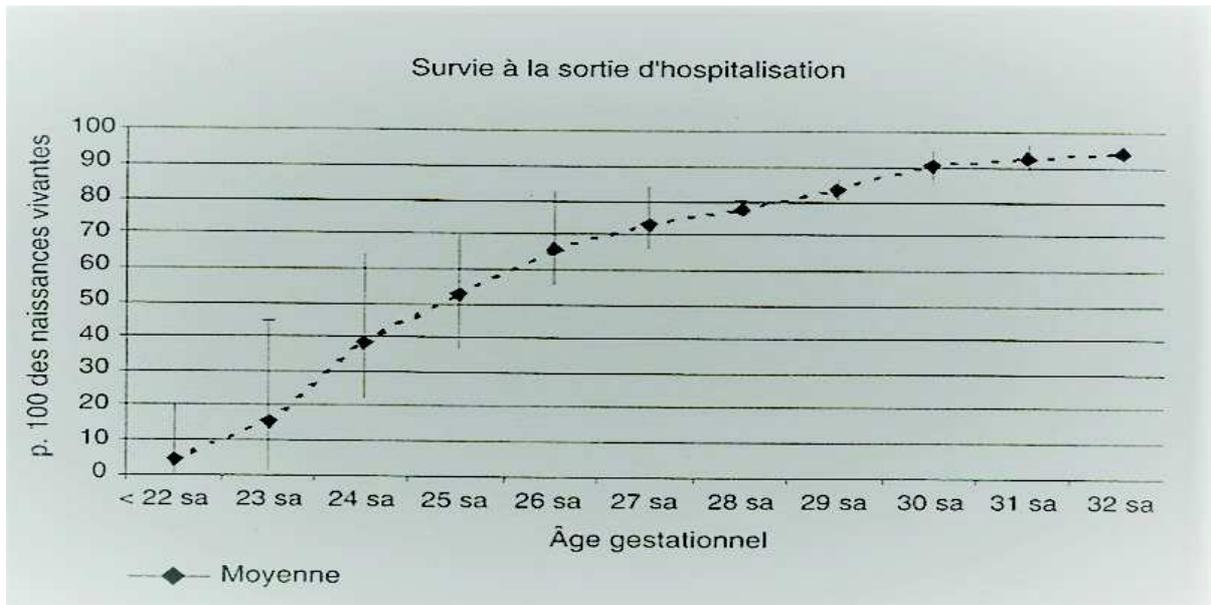
d'une mise en travail spontanée, et la prématurité induite, décidée par l'équipe obstétricale et pédiatrique devant les risques pour la mère ou l'enfant. Ces dernières surviennent le plus souvent devant des contextes de prééclampsie, d'hémorragie rétro-placentaire ou de retard de croissance in utero, et représentent 48% des accouchements avant 33 semaines d'aménorrhée. [2]

Depuis quelques années on observe une hausse de la prématurité, notamment liée aux naissances multiples et à la prématurité induite après concertation obstétrico-pédiatrique. D'après le rapport 2015 du ministère de la santé, en 2012, et sur la France entière, 7,3% des enfants sont nés vivants à moins de 37 semaines d'aménorrhée, proportion stable sur les trois dernières années. Parmi les naissances vivantes uniques, le taux de prématurité est de 5,9%. Les naissances multiples présentent un risque extrêmement élevé de prématurité, avec un taux de prématurité de 50,8%. Enfin d'après les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, les grands prématurés, de 28 à 32 semaines d'aménorrhée, représentent 1,1% des naissances vivantes en 2012 et les enfants de moins de 28 semaines d'aménorrhée représentent 0,3% des naissances vivantes. [3-4]

B. Morbidité

La naissance prématurée d'un enfant interrompt son développement in utero. Bien que tous ses organes soient présents, ils sont immatures. Ceci concerne principalement le cerveau, les poumons, le tube digestif, le canal artériel et le système immunitaire.

Les facteurs pronostiques de mortalité et de séquelles sont avant tout l'âge gestationnel inférieur à 28 semaines d'aménorrhée, le retard de croissance in utero associé, le défaut de corticothérapie anténatale avant 34 semaines d'aménorrhée, la présence d'une hémorragie intraventriculaire sévère, une croissance post-natale médiocre. Le risque de séquelle est d'autant plus important que l'enfant est né avant 32 semaines d'aménorrhée. [5-6]



Encadré 1 : Taux de survie parmi les naissances vivantes en fonction de l'âge gestationnel [5]

Ce graphique montre l'importance de l'âge gestationnel de l'enfant en ce qui concerne la survie. Avant 26 semaines d'aménorrhée le risque de séquelle est très important et est appelé « la zone grise ». Cette appellation identifie une période de la gestation correspondante, en cas de naissance, à une incertitude majeure sur le pronostic.

Le Docteur Tarnier, à la fin du XIXème siècle, posera les premières bases essentielles de la réanimation néonatale et des soins aux prématurés.

Depuis des années, l'amélioration de la prise en charge périnatale a permis, non seulement de réduire le taux de mortalité chez les prématurés et de repousser les limites de viabilité, mais aussi de faire émerger de nouvelles questions relatives aux forts taux de morbidités chez les grands prématurés.

Dans cette thèse, nous nous intéresserons seulement aux complications infectieuses.

C. Les infections nosocomiales

1. Définition de l'OMS

Selon le comité des ministres du conseil de l'Europe du 25 octobre 1984, une infection nosocomiale ou infection hospitalière est définie comme étant « toute maladie contractée à l'hôpital, due à des micro-organismes cliniquement et/ou microbiologiquement reconnaissables, qui affecte le malade du fait de son admission à l'hôpital ou de soins qu'il y a reçus, en tant que patient hospitalisé ou en traitement ambulatoire. »

Il s'agit donc d'infections acquises, qui n'étaient ni présentes ni en incubation au moment de l'admission du patient. Les infections survenant plus de 48 heures après l'admission sont habituellement considérées comme nosocomiales. [7-8]

Pour les infections de la plaie opératoire, le temps s'allonge à 30 jours suivant l'intervention. S'il y a mise en place d'un implant ou d'une prothèse, le délai est d'une année après l'intervention.

Une infection nosocomiale peut être d'origine exogène, par transmission croisée et surtout manuportée à l'occasion de soins, en particulier invasifs. Elle peut également être endogène à partir de la flore cutanée ou digestive.

Différents réseaux (français, européen, américain) de surveillance des infections nosocomiales permettent d'optimiser l'analyse épidémiologique en usant de critères diagnostiques, lesquels ne sont pas strictement superposables.

Chez l'enfant, il n'existe pas de réseau de surveillance français ou européen. Les définitions des infections nosocomiales reposent sur les critères du *Center for Disease Control*. [8]

2. Critères du Center of Disease Control

2a. Septicémies nosocomiales

Les critères retenus pour un enfant de moins d'un an sont les suivants :

- Au moins un signe clinique, que ce soit une température $<37^{\circ}$ ou $>38^{\circ}$, une apnée, ou encore une bradycardie,

- Et au moins un autre critère, à savoir au moins une hémoculture positive à un germe pathogène, au moins deux hémocultures positives pour un germe de la peau, au moins une hémoculture positive pour un germe de la peau s'il existe un cathéter intra-vasculaire.

Les germes pathogènes sont le *Staphylococcus aureus*, les Enterobactéries et les *Pseudomonas* alors que les germes commensaux sont les Staphylocoques à coagulase négative, les *Corynebacterium*, les *Propionibacterium*, les *Micrococcus* et les *Bacillus*. Pour les microorganismes saprophytes ou commensaux à potentiel pathogène comparable, il est nécessaire d'avoir deux hémocultures positives au même microorganisme, prélevées lors de ponctions différentes, à des moments différents, et dans un intervalle rapproché (un délai maximal de 48 heures est habituellement utilisé).

2b. Pneumopathies nosocomiales

Les critères retenus pour un enfant de moins d'un an sont les suivants :

- Signes radiologiques, et aggravation des gaz du sang (désaturation) ou besoin accru en oxygène ou en assistance respiratoire,
- Et au moins trois des signes suivants : instabilité thermique, bradycardie ou tachycardie, toux, apparition de sécrétions purulentes ou modification de leurs caractéristiques (couleur, odeur, quantité, consistance), dyspnée ou tachypnée ou apnée ou *grunting*, auscultation évocatrice.

2c. Infections urinaires nosocomiales

Les critères d'une bactériurie symptomatique sont ainsi identifiés :

- Au moins un des signes ou symptômes suivants sans cause identifiée, à savoir une température > 38° ou <37°, apnée, bradycardie, dysurie, léthargie, vomissement
- Et au moins un autre élément, à savoir au moins une croix de nitrite et/ou de leucocyte à la bandelette urinaire, leucocyturie > 10⁴/ml, présence de germe à l'examen direct à la coloration de Gram, au moins deux cultures positives au même

germe \geq ou $= 10^3$, une culture positive à un seul germe quelle que soit la concentration.

Une bactériurie asymptomatique est quant à elle caractérisée lorsque :

Chez un patient non symptomatique qui n'a pas été sondé depuis au moins 8 jours, deux cultures positives identiques \geq ou $= 10^5$ /ml avec moins de deux germes.

2d. Infections associées au cathéter veineux central

Les critères retenus pour un enfant de moins d'un an sont les suivants :

- Au moins un signe ou symptôme sans autre cause, à savoir une température $< 37^\circ$ ou $> 38^\circ$, une apnée, une bradycardie, une somnolence, un érythème, une douleur, une chaleur au point de ponction
- Et au moins 15 UFC à la culture semi-quantitative de Maki ou 1000 UFC /ml à la culture quantitative de Cléri ou Brun-Buisson du cathéter avec une hémoculture positive.

La classification des infections sur cathéter avec bactériémie selon le CCLIN est la suivante :

- Hémoculture périphérique positive
- Et un des critères suivants :
 - Cas 1 : infection locale et isolement du même micro-organisme dans le pus et le sang périphérique
 - Cas 2 : culture positive de cathéter et isolement du même micro-organisme dans l'hémoculture
 - Cas 3 : le rapport de la concentration de micro-organismes de l'hémoculture prélevée sur cathéter à la concentration en micro-organismes de(s) l'hémoculture(s) périphérique(s) est supérieur ou égal à 5
 - Cas 4 : signes cliniques d'infection résistant à l'antibiothérapie mais disparaissant 48 heures après l'ablation du cathéter
 - Cas 5 : signes cliniques d'infection lors de la manipulation du cathéter.

2e. Sepsis clinique

Les critères retenus pour les enfants de moins d'un an sont les suivants :

- Au moins un signe clinique, à savoir une température $< 37^{\circ}$ ou $> 38^{\circ}$, une apnée, une bradycardie, sans hémoculture positive, et absence d'une infection d'un autre site.

2f. Entérocolite ulcéro-nécrosante

L'entérocolite ulcéro-nécrosante est caractérisée par :

- Au moins deux signes ou symptômes sans autre cause retrouvée (des vomissements, une distension abdominale, des résidus gastriques) associés à du sang dans les selles (macroscopique ou Hémocult)
- Et au moins un critère radiologique, à savoir un iléus, une pneumatose intestinale, un pneumopéritoine.

3. Aspects cliniques chez le prématuré

Les signes cliniques d'infection nosocomiale chez le nouveau-né et, surtout, chez le prématuré hospitalisé en réanimation sont non spécifiques. En règle générale, toute aggravation inexpliquée de l'état de l'enfant doit faire suspecter une infection.

Des signes généraux sont à rechercher, et notamment des épisodes de changement de teint avec accès de pâleur ou de cyanose, une dysrégulation glycémique, des épisodes d'apnée et de bradycardie, de tachycardie persistante au calme avec une température de couveuse adéquate, un teint gris et, parfois, des marbrures. La fièvre est un élément plus rare et inconstant. Dans tous les cas, c'est le caractère récent des troubles qui doit alerter.

Des signes cliniques spécifiques peuvent parfois orienter vers un organe, qui peut être le point de départ de l'infection.

Les signes biologiques sont souvent retardés par rapport aux signes cliniques : hyperleucocytose supérieure à $10\ 000/\text{mm}^3$, thrombopénie inférieure à $100\ 000/\text{mm}^3$, leucopénie inférieure à $1300/\text{mm}^3$ pour les prématurés de moins de 32 semaines

d'aménorrhée et protéine C supérieur à 10mg/l. Chez les enfants prématurés, très hypotrophiques, la leucopénie peut être profonde (inférieure à 1 000 polynucléaires neutrophiles) et les modifications biologiques préexistantes gênent le diagnostic d'infection. Dans certains cas, le diagnostic peut être évoqué devant un mouvement brutal de la formule blanche ou des plaquettes. [9-42]

Ainsi les critères du Center of Disease Control ne sont pas toujours applicables aux prématurés. Ceci s'explique par le caractère non spécifique des symptômes présentés.

De plus, et dans le cas des pneumopathies, les signes radiologiques sont difficilement interprétables. En effet, la plupart des maladie des membranes hyalines évoluent vers une dysplasie bronchopulmonaire rendant difficile à distinguer d'une surinfection bronchique.

4. Particularité du prématuré

L'âge gestationnel et le poids sont deux facteurs de risque déterminants. Les immaturités pulmonaires et digestives sont associées à des procédures invasives souvent à l'origine des infections nosocomiales.

La colonisation bactérienne du nouveau-né est un phénomène physiologique d'implantation des bactéries sur certaines surfaces : la peau, les voies respiratoires supérieures, la lumière et la muqueuse digestive. Elle commence normalement dès la naissance et dure entre 4 et 5 jours. Ce phénomène peut être transformé par différents facteurs en un processus anormal aboutissant à une infection néonatale. La mère a un rôle prépondérant dans l'origine de la colonisation. L'environnement en assure le complément.

4a. Fragilité de la barrière cutanée

L'épithélium du prématuré est fragile et le derme immature, de même que la vascularisation. La barrière épidermique est totalement fonctionnelle à 34 semaines d'aménorrhée. De plus, la perméabilité cutanée du prématuré est cinq fois plus importante que le nouveau-né à terme. De ce fait les prématurés présentent un accroissement de perte insensible d'eau et une sensibilité élevée aux infections, témoignant de l'immaturité de la barrière cutanée. [12-13]

Enfin, la vitesse de maturation de l'épiderme du prématuré est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel et peut prendre de 2 semaines à 4 à 6 semaines chez les plus immatures. Par conséquent, on peut imaginer que les multiples désinfections cutanées pour les différentes tentatives de mise en place de cathéters veineux périphériques et centraux sont des facteurs parmi d'autres altérant la flore cutanée et risquant d'être une porte d'entrée microbienne.

4b. Altération de l'immunité

- **L'immunité innée**

Le système immunitaire inné fournit une première ligne de défense contre les pathogènes. Il utilise les neutrophiles, les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques.

A la naissance, il est silencieux, ce qui permet in utero de tolérer les antigènes maternels et le stress du remodelage lié au développement fœtal. En contrepartie, cela rend le nouveau-né sensible aux infections bactériennes et virales.

Chez le nouveau-né, toutes les cellules de l'immunité sont immatures. Pour la plupart elles n'ont que 50% de leur fonctionnalité et sont en nombre réduit. Ces déficits sont encore plus frappants chez le prématuré, l'exposant d'autant plus au risque d'infection bactérienne.

De leur côté, l'immaturité des monocytes et des macrophages induit une réparation tissulaire amoindrie.

En revanche, le nombre de polynucléaires neutrophiles est comparable chez le nouveau-né et l'adulte. Mais en raison de leur immaturité fonctionnelle, la production des polynucléaires neutrophiles est rapidement dépassée au niveau médullaire expliquant les neutropénies secondaires à l'infection.

- **L'immunité humorale**

Le système immunitaire humoral fait intervenir les lymphocytes T et les lymphocytes B.

Les anticorps endogènes sont absents à la naissance. Les immunoglobulines d'isotypes G (IgG) d'origine maternelle, ayant traversé la barrière placentaire au cours du troisième trimestre de

la grossesse, protègent le nourrisson au cours des 6 premiers mois de vie. Ensuite l'allaitement maternel par le biais des immunoglobulines d'isotype A (IgA) va prolonger cette protection, notamment en assurant la protection des muqueuses.

Ainsi le risque infectieux est majeur chez le prématuré qui n'a bénéficié que partiellement du passage transplacentaire des immunoglobulines maternelles au cours du troisième trimestre de la grossesse. [14-15]

De plus, la plupart des réponses d'anticorps sont dépendantes des lymphocytes et reposent sur des interactions entre les corécepteurs et le complément. Mais chez le nouveau-né, les cellules stromales de la moelle osseuse peinent à soutenir à la fois la survie des plasmablastes à long terme et la différenciation en cellules plasmiques, de sorte qu'après une première immunisation, les anticorps IgG décroissent rapidement. Par conséquent, l'efficacité du système immunitaire adaptatif est faible chez le nouveau-né. Cet aspect physiologique rend très pertinents les programmes de vaccination spécifique aux prématurés, avec notamment le maintien du rappel à 3 mois pour le Prévenar et antiDTP chez les grands prématurés.

4c. Particularité de l'hypotrophie

L'hypotrophie ou selon la nouvelle nomenclature le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) est défini par un poids isolé inférieur au 10^{ème} percentile. Le PAG sévère correspond à un poids inférieur au 3^{ème} percentile.

D'après le rapport du CCLIN 2007 sur les bonnes pratiques de l'antisepsie chez l'enfant, les infections nosocomiales varient en fonction du poids de naissance, ce d'autant plus que les enfants sont prématurés. Par exemple, l'infection sur cathéter varie d'un rapport de trois entre les enfants de moins de 1000g et ceux de plus de 2500g, soit 4,4 à 12,8 infections pour 1000 cathéters-jour. [13]

Le nouveau-né de faible poids de naissance est immunodéficient. La malnutrition fœtale, cause de 50% des retards de croissance in-utéro, est responsable d'un faible passage transplacentaire des lymphocytes B et du taux d'IgG maternels, même à terme. Ce déficit est aggravé par un retard de développement du système immunitaire, ceci expliquant la leuconeutropénie qui majore le risque d'infection chez les PAG.

4d. Incidence

L'OMS estime à 15 millions le nombre de bébés prématurés chaque année dans le monde, ce qui représente plus d'un bébé sur dix. 60% des naissances prématurées surviennent en Afrique et en Asie du Sud, contre 9% dans les pays à revenus plus élevés. [17]

D'après les données de l'INSERM, en France, le taux de naissances prématurées est en hausse ces dernières années. La prématurité est passée de 5,9% des naissances en 1995 à 7,4% en 2010. Parmi elles, 85% sont des prématurés moyens, 10% sont des grands prématurés et 5% sont des très grands prématurés. [4-23]

Le taux et la densité d'incidence des infections nosocomiales sont variables suivant les études. Si l'on considère tous les nouveaux nés, elle est proche de 1% des naissances dans les pays industrialisés. En néonatalogie l'incidence varie de 7,5 à 12,7 % et la densité d'incidence de 1,3 à 8,5/1000 jours en niveau I et II. En réanimation, l'incidence est estimée à 14,2% avec une densité d'incidence de 11,7/1000 jours. [10]

Malgré les progrès constants dans la prise en charge en réanimation néonatale, l'incidence des infections néonatales tardives (au-delà de 3 jours de vie) demeure élevée et ces infections restent une cause majeure de morbidité et de mortalité.

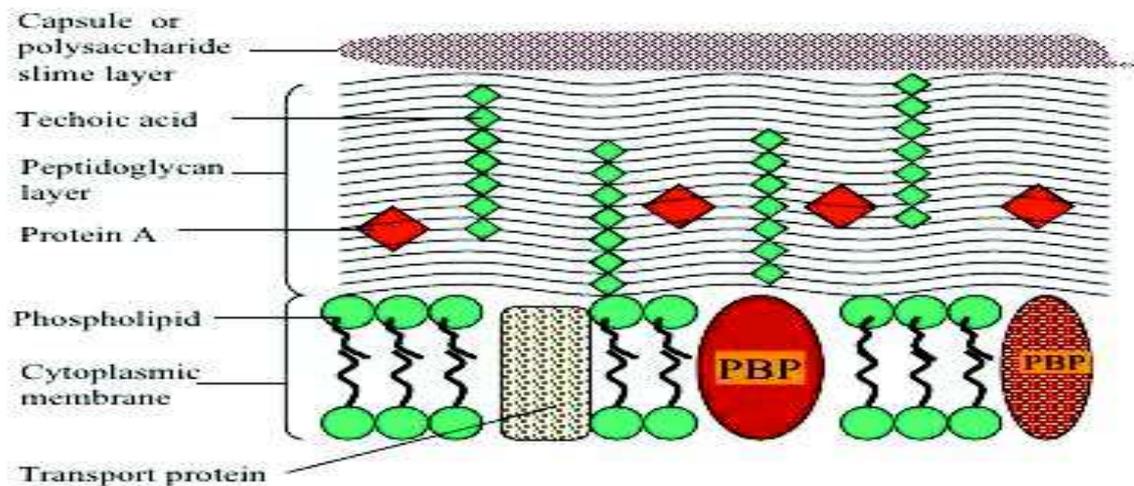
4e. Particularités microbiologiques

L'épidémiologie bactérienne varie selon les périodes, les pays et même les régions, ce qui empêche d'extrapoler les propositions thérapeutiques faites à partir de l'expérience d'un centre, tant pour les protocoles curatifs que préventifs.

En revanche, le germe qui prédomine encore en réanimation néonatale reste le staphylocoque à coagulase négative. L'espèce *Staphylococcus epidermidis* est prévalente avec plus de 70% des bactériémies, suivie des entérobactéries et des *Staphylococcus aureus*. [19]

Le pouvoir pathogène de *Staphylococcus aureus* est lié à la présence de nombreuses enzymes et toxines ayant une toxicité tissulaire directe. La virulence de *Staphylococcus epidermidis* est liée à son pouvoir de colonisation des prothèses vasculaires ou non (dérivations ventriculo-péritonéales par exemple). Celle-ci est liée en partie à la sécrétion d'une substance polysaccharidique, le « slime », facilitant leur adhésion et s'opposant à l'action des

antibiotiques. Chez le nouveau-né, 95% des staphylocoques à coagulase négative responsables d'infections nosocomiales sont producteurs de *slime* et 89% des souches sont multirésistantes. [19] La capsule polysidique des klebsielles leur confère une résistance à la phagocytose.



L'acides technoïques et lipotechnoïques permettent de se lier à la surface des cellules hôtes.

La protéine A a une grande affinité avec la fraction Fc des IgG, ce qui la rend indisponible à la phagocytose.

Schéma 1 : Organisation de la surface des staphylocoques

De plus en plus de germes deviennent résistants notamment les enterobactéries multirésistants qui sont représentées principalement par *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter spp.* Ce sont des espèces commensales du tube digestif. Ces dernières ont une responsabilité croissante dans les infections nosocomiales en période néonatale. [24]

Une étude au sein des Hospices Civils de Lyon en 2013, a mis en évidence l'émergence d'un *Staphylococcus capitis* en France, et plus généralement dans plusieurs pays d'Europe et en Australie. Cette émergence révèle l'importance d'un recours fréquent à la vancomycine devant les bactériémies à staphylocoques blancs souvent résistants à la méticilline. [25]

4f. Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque d'infections nosocomiales sont l'immaturation, la présence d'un cathéter, le déséquilibre de l'écosystème intestinal, le faible âge gestationnel et le petit poids de naissance.

Le facteur de risque d'infections nosocomiales le plus important est celui induit par les cathéters vasculaires. En conséquence, le mécanisme de contamination n'est pas univoque : colonisation de l'extrémité du cathéter lors de l'introduction, ou à partir d'une brèche cutanée, secondaire à une bactériémie ou à une contamination par une alimentation parentérale ou une perfusion de lipides. Les cathéters périphériques peuvent être également colonisés par un germe potentiellement pathogène, une infection systémique ne survenant que chez 0,2 % des enfants. Les germes le plus souvent en cause sont les staphylocoques, essentiellement à coagulase négative.

Les germes peuvent également coloniser le tractus oropharyngé et trachéal, à l'origine par exemple d'une pneumopathie nosocomiale dont la survenue est favorisée par l'intubation et la ventilation artificielle. Les germes le plus souvent incriminés sont le *Staphylococcus aureus* et les enterobactéries.

La colonisation du tube digestif est retardée chez le grand prématuré et se fait avec une flore pauci- ou monomorphe par des staphylocoques à coagulase négative. Une translocation intestinale, favorisée par l'ischémie mésentérique et une immaturité des défenses immunitaires chez le prématuré, est la conséquence d'un déséquilibre de la flore induit par l'antibiothérapie et/ou la stase intestinale. Une concentration élevée d'une espèce bactérienne peut se compliquer de bactériémie ou septicémie chez le nouveau-né.

Enfin le faible âge gestationnel et le petit poids de naissance sont des facteurs augmentant le risque d'infection nosocomiale en raison de la plus grande immaturité.

4g. Prévention

Les infections secondaires sont graves surtout chez le prématuré où elles sont responsables de près de 26% des décès. Il est donc important de mettre en place des mesures concernant la colonisation post-natale, à savoir des protocoles des séquences de soins de manière à ne

pas contaminer les dispositifs stériles par la propre flore du nouveau-né ou celle de l'environnement immédiat, une lutte contre les transmissions croisées par une sectorisation, des informations des parents sur les précautions d'hygiène.

La prévention repose tout d'abord sur l'observance des règles d'hygiène hospitalière. Celles-ci ne peuvent être respectées que si le nombre de soignants est adapté à la charge de travail et que le personnel est sensibilisé sur les infections nosocomiales.

Une première étude prospective au CHU d'Angers en réanimation néonatale en 2006, s'est intéressée sur l'impact d'une procédure d'information du personnel médical et soignant sur la prévention des septicémies nosocomiales en néonatalogie. Elle a eu pour résultats une diminution de 54% du taux et de la densité d'incidence spécifiques des septicémies sur cathéter veineux central (6,7 vs 2,9%, $p=0,05$; 11,3 vs 5,2%, $p=0,08$) principalement chez les nouveau-nés de moins de 1000g et de moins de 28 semaines d'aménorrhée ($p<0,01$). [21]

Une seconde étude prospective au CHU de Fort-de-France en 2013, avait pour but de voir l'impact d'un protocole de soins sur l'indice des infections liées aux cathéters veineux épicutanéocaves chez le prématuré. Pour diminuer la densité d'incidence des infections nosocomiales liées aux cathéters, ils ont créé un protocole de pose et de maintenance des cathéters centraux avec une réfection des pansements. Il y a eu une diminution significative du taux d'incidence (31% vs 12,8%, $p < 0,001$), ainsi que de la densité d'incidence, à la limite de la significativité (15,76 %° vs 10%°, $p= 0,06$). [20]

La fréquence des cas d'infections nosocomiales à entérobactérie multirésistante représente l'un des indicateurs les plus sensibles du contrôle des mesures de prévention contre les infections nosocomiales en néonatalogie. Elles justifient des mesures de prophylaxies spécifiques avec l'isolement géographique et technique. L'antibioprophylaxie n'est en revanche pas recommandée. Seule l'administration de fluconazole chez l'extrême prématuré ayant un cathéter central est validée dans la prophylaxie des infections fongiques.

Enfin les comités de lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) permettent une évaluation régulière des pratiques professionnelles et organisent la mise en place des mesures correctives, en vue de l'amélioration des pratiques de prévention. L'hygiène reste un des points clés de la prévention des infections nosocomiales.



Schéma 2 : Prévention des infections nosocomiales bactériennes et pratiques

Les items d'hygiène suivants sont primordiaux pour lutter contre les infections nosocomiales.

➤ L'hygiène des mains

L'hygiène des mains du personnel, avant et après chaque contact avec le nouveau-né, est essentielle, avec en priorité l'utilisation des produits hydro-alcooliques, ainsi que l'absence de tout bijou. Ces mesures permettent d'éviter non seulement la transmission croisée entre les enfants, mais également l'auto-contamination chez un même enfant.

➤ Les visites des familles

Elles doivent être encouragées mais strictement encadrées par l'équipe soignante. Lors du premier entretien avec la famille, il faut expliquer les principales règles de prévention à observer. La présence d'affaires personnelles sera limitée.

➤ La vaccination

En néonatalogie, la vaccination avant tout contre la grippe, la rougeole, la coqueluche et la varicelle (si le soignant ne l'a pas eu) doit être fortement recommandée pour tous les soignants. Elle concerne également les parents.

➤ L'alimentation entérale

Le lait est un milieu riche en germes. La préparation, la conservation et le transport des seringues doivent garantir une qualité maximale sur le plan microbiologique. Le respect de la chaîne du froid est impératif. Il est nécessaire de réaliser une hygiène des mains avant toute manipulation des connexions. Pour une alimentation entérale au pousse-seringue, le changement de seringue et de la tubulure sera systématique toutes les quatre au moins. Le lait maternel est le lait de référence pour ses qualités nutritives et immunologiques. Des conseils doivent être donnés à la maman pour le recueil : hygiène corporelle, hygiène lors du recueil, ainsi que pour la conservation et le transport.

➤ L'aspiration trachéale

Pour l'aspiration trachéale, les gestes sont réalisés dans le respect des précautions standard : hygiène des mains, ports de gants à usage unique, protection de la tenue et du visage s'il y a des risques de projection de liquide biologique.

➤ L'organisation des soins :

Elle constitue un pilier de la prévention, fondée sur l'harmonisation des procédures de soins avec mise en place de protocoles écrits et d'audits de pratiques. La formation et l'information du personnel soignant sont également primordiales.

E. L'antibiothérapie

1. Aspects thérapeutiques

La décision de mise en route d'une antibiothérapie doit être prise devant le faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques et biologiques. Elle doit être rapidement mise en route de manière probabiliste, c'est-à-dire adaptée aux germes les plus souvent rencontrés en fonction des situations.

Pour rappel, les germes les plus souvent rencontrés sont les staphylocoques, les entérobactéries et dans certains services le bacille pyocyanique. Ces germes sont fréquemment multirésistants, d'où l'importance de connaître l'écologie du service afin d'adapter au mieux le choix des antibiotiques. Ainsi l'antibiothérapie de première intention

associe habituellement la vancomycine, le céfotaxime ou la ceftazidime et un aminoside. Elle doit être secondairement adaptée aux résultats bactériologiques.

La bithérapie est systématique chez le nouveau-né. Elle permet d'élargir le spectre, de prévenir l'émergence de résistance et d'obtenir une synergie ainsi qu'une bactéricidie plus rapide. Cette dernière est l'objectif principal de l'association d'une bêta-lactamine à un aminoside pendant 2 à 5 jours dans les infections sévères. [40]

Dans notre service, les posologies des antibiotiques sont déterminées chez le nouveau-né en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge post-natal. (Annexe 1 et 2)

Un dosage des antibiotiques est nécessaire dans certains cas. Il a pour objectif de réduire le risque de toxicité et de prédire leur efficacité. Deux familles sont fréquemment dosées en pratique clinique : les glycopeptides (vancomycine notamment) et les aminosides.

La vancomycine a une variabilité inter-individuelle importante. Le dosage est recommandé dès que le traitement dépasse deux jours. L'objectif lorsqu'un germe est isolé est 5 à 10 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) en taux résiduel et 10 à 20 fois la CMI en cas d'administration continue.

Les aminosides ne sont généralement pas dosés en néonatalogie la durée n'excédant pas les trois jours. [41]

Enfin la durée du traitement varie en fonction des infections. Elle est habituellement de 7 à 10 jours pour une infection pulmonaire, de 10 à 15 jours pour une septicémie (7 jours après la dernière hémoculture négative), de 10 jours pour les infections sur cathéter et de 21 jours pour une méningite, en l'absence de complications. [42]

Il est important de préciser dès que possible la durée prévue de l'antibiothérapie. Trop souvent, les antibiotiques sont prescrits pour une durée trop longue. Pour toutes les situations cliniques, le guide de l'HAS précise les durées de traitement. Il est donc conseillé de noter la durée prévue d'antibiothérapie sur la prescription journalière.

Une étude prospective en 2003 en soins intensifs néonataux, avait pour but d'établir la corrélation entre les prescriptions d'antibiotiques et les recommandations sur une période de 6 mois. La non observance des protocoles recommandés représentait 9% des enfants traités et concernait majoritairement une durée excessive de traitement. [22]

Il est donc essentiel d'établir des protocoles de traitement antibiotiques avec des critères précis et régulièrement évalués.

Critères de bon usage des antibiotiques

- Réévaluation de l'antibiothérapie (24^{ème} et 72^{ème} heures) notée dans le dossier
- Poursuite de l'antibiothérapie au-delà de 3-4 jours après confirmation par un médecin sénior
- En cas d'association d'antibiotiques, justifier dans le dossier son maintien au-delà de 3 jours
- Durée prévisionnelle de traitement notée dans le dossier
- Antibiothérapie adaptée aux données microbiologiques permettant le plus souvent une désescalade (sinon justifier dans le dossier)
- Ne pas dépasser 8 jours d'antibiothérapie sans justification

Encadré 2 : Critère de bon usage des antibiotiques (HAS 2008)

2. Conséquences au long terme

2a. Développement de résistance

Les antibiotiques sont des molécules naturellement synthétisées par des microorganismes pour lutter contre des bactéries concurrentes de leur environnement. Ils se fixent sur des cibles spécifiques pour bloquer leur croissance.

L'efficacité remarquable des antibiotiques s'est accompagnée de leur utilisation massive et répétée, engendrant ainsi une pression de sélection des bactéries qui ont développé des systèmes de défense contre ces antibiotiques. Ponctuelles au départ, ces résistances sont devenues massives et préoccupantes pouvant amener à une réelle impasse thérapeutique.

[37]

Il existe plusieurs sortes de résistance :

- La résistance **naturelle** ou intrinsèque qui touche toutes les bactéries de l'espèce considérée. Elle est stable, transmise à la descendance.
- La résistance **acquise**, qui ne concerne que quelques souches d'une espèce donnée. Elle est moins stable, mais elle se propage souvent de façon importante dans le monde bactérien. Elle résulte d'une modification génétique de la bactérie, qui lui permet de tolérer une concentration d'antibiotique plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce.

Une bactérie peut acquérir une résistance aux antibiotiques par modification du support génétique soit au sein du chromosome soit au sein des plasmides, des éléments transposables ou des intégrons, et définit alors une résistance extra-chromosomique. Cette dernière est à l'origine d'une dissémination plus importante de la résistance au sein des populations bactériennes ce qui fait qualifier la résistance plasmidique de « contagieuse ou d'infectieuse ». Elles sont ainsi souvent multirésistante, et l'utilisation d'un seul antibiotique va sélectionner des bactéries multirésistantes (sensibles à moins de 3 familles d'antibiotiques) qui ne sont pas contre-sélectionnées en l'absence d'antibiotique.

Les mécanismes de résistance peuvent être de différentes sortes.

Elle peut résulter d'une **mutation de la cible** de l'antibiotique. Les antibiotiques se fixent sur une cible précise de la cellule (paroi, ribosome...). Une petite modification du site de fixation suffit à empêcher la liaison à l'antibiotique. Elle peut être due également à une enzyme spécifique qui effectue une modification chimique covalente de la cible, sans modification du génome.

De même, une **surexpression de la cible**, en produisant davantage de la macromolécule ciblée, permet à la bactérie de se développer malgré la présence de l'antibiotique.

Il existe également des mécanismes de **modification de l'antibiotique**. De nombreuses souches résistantes fabriquent une enzyme qui modifie ou clive la molécule d'antibiotique, la rendant inactive. C'est le mécanisme principal des résistances aux bêtalactamines qui implique les enzymes de la famille des bêtalactamases.

Les bactéries peuvent également fermer les pores par lesquels l'antibiotique pénètre dans la cellule. C'est le système de **réduction de perméabilité membranaire**.

D'autres bactéries sont capables de créer **l'efflux de l'antibiotique**, en les éliminant par pompage actif hors de la cellule. C'est l'un des principaux mécanismes de résistance de *Pseudomonas aeruginosa*, pathogène opportuniste des infections nosocomiales.

Enfin certaines bactéries ont des **défenses altruistes**. Ce sont des bactéries très résistantes qui synthétisent l'indole en très grande quantité pour subvenir aux besoins des bactéries sensibles. Ce composé organique possède une double fonction : l'efflux des antibiotiques et l'activation d'une voie métabolique empêchant la synthèse de radicaux libres qui peut être favorisée par l'antibiotique.

Une dernière stratégie est désormais considérée comme un mécanisme de résistance intrinsèque résultant de l'adaptation des cellules, c'est la **sporulation** ou encore la création de biofilm résistant aux antibiotiques et parfois même à de nombreux agents nettoyants. [38]

D'après la société savante d'infectiologie, en établissement de santé français, l'évolution des résistances reste préoccupante. En 2014, la résistance du *Staphylocoque aureus* à la méticilline se stabilisait à 17,4%. En revanche, la résistance augmente encore chez les entérobactéries avec près de 30% de résistance au C3G (dont 72% de BLSE) chez *klebsiella pneumoniae* et 10% (dont 79% de BLSE) chez *E. Coli*. [43]

Ainsi donc, pour lutter efficacement contre l'émergence de bactéries résistantes, il faut comprendre que les antibiotiques n'induisent pas directement la résistance, mais c'est grâce à leur pression de sélection qu'apparaissent des souches résistantes, et qui au sein d'un biotope seront favorisées par rapport aux souches sensibles. Mais la résistance par mutation acquise reste généralement monorésistante et plus fragile que les souches sauvages. Par conséquent lorsque la pression de sélection diminue, par l'arrêt d'utilisation de l'antibiotique, la souche mutée est contre-sélectionnée et le biotope sera à nouveau colonisé par des souches sauvages sensibles. Mais ceci n'est généralement pas le cas lorsque la résistance est liée à un mécanisme extra-chromosomique.

Le réseau ATB-Raisin, en particulier REA-Raisin, permet le suivi de la consommation des antibiotiques depuis 2009. Il regroupe des établissements volontaires. La méthodologie du réseau est constante, basée sur les doses définies journalières par 1000 journées d'hospitalisation. L'objectif est de fournir des données aux hôpitaux pour analyse et comparaison de résultats ainsi que des comparaisons européennes.

L'annexe 3 est le récapitulatif de lutte contre l'antibiorésistance de 2015.

2b. Flore digestive

Le microbiote constitue un écosystème complexe constitué d'un nombre de bactéries estimé à 10^{14} .

A la naissance, le tube digestif est stérile, et la colonisation débute dès la rupture des membranes à partir de la flore maternelle. La transmission, dans le sens de la colonisation par le microbiote maternel, ne se fait pas par les mêmes bactéries suivant le mode d'accouchement. Après la césarienne, ce sont les staphylocoques ou corynebactéries cutanés qui dominent, alors qu'après un accouchement par voie basse ce sont les germes vaginaux et intestinaux qui majorent, dont surtout les lactobacilles acidophiles.

Ensuite sous l'effet des influences environnementales (l'hygiène, l'exposition aux antibiotiques, les vaccinations, l'espace vital), le microbiote adulte, dont la composition est très stable, se développe au cours des deux premières années de vie.

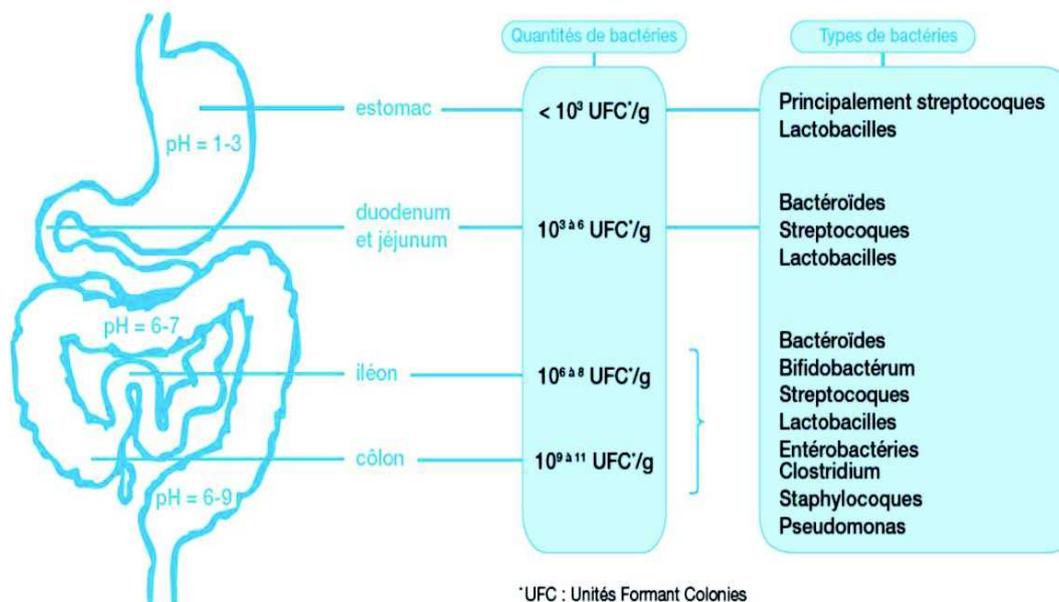


Schéma 3 : Composition et répartition de la flore bactérienne intestinale

Les fonctions connues du microbiote sont multiples et concernent avant tout le domaine métabolique (fermentation des glucides, dégradation des protéines, transformation des stérols, synthèse vitaminique), et immunitaire (effet barrière contre les organismes entéro-pathogène). Ces fonctions sont activées par l'installation de la flore dans les premières semaines de la vie, et permettent une modulation des réponses immunitaires spécifiques, mais aussi la mise en place de fonctions suppressives. C'est un moment particulier de l'immunité du nouveau-né qui est à l'origine de l'induction de l'expression de certains gènes de l'épithélium et du système immunitaire, sa maturation et l'acquisition d'une tolérance immunitaire.

On conçoit donc que des modifications ou altérations de processus d'implantation, dont l'antibiothérapie apparaît comme le plus puissant, pourraient avoir de multiples conséquences.

Ainsi, Penders et al. ont rapporté, en utilisant des RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) quantitatives parmi une cohorte de 1032 nouveau-nés aux Pays-Bas, des modifications de la flore fécale à l'âge de 1 mois chez les enfants exposés à une antibiothérapie (amoxicilline le plus souvent). Ces modifications consistaient en une diminution des genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides*, éléments bénéfiques de la flore, par opposition à *Clostridium difficile* et *Escherichia coli*. [30-31]

De plus, une étude française sur des rats a prouvé que l'antibiothérapie néonatale pouvait entraîner des modifications fonctionnelles du tube digestif, et des altérations microscopiques de la barrière épithéliale persistante. Pour cela ils ont administré du métronidazole (7,5g/kg/j) de J1 à J21 à des rats. A J21, la perméabilité colique proximale était augmentée, histologiquement le nombre de mitoses et de cellules inflammatoires diminuait (0,4 vs 0,2 et 1,2 vs 1,04) et les cryptes étaient moins arrondies ($L/I = 2,7$ vs $1,8$). [39]

Enfin des associations sont également décrites entre l'antibiothérapie et l'obésité ainsi qu'avec des maladies inflammatoires du tube digestif et la survenue de diabète de type I. [26-28-29-33]

Les conséquences de l'obésité ont été confortées par des résultats observés dans un modèle expérimental murin où la flore d'animaux obèses transférée à des animaux sains induisait la survenue secondaire d'une obésité. [29]

2c. Système immunitaire

L'exposition aux microorganismes constitue un élément majeur dans le développement et dans la maturation du système immunitaire. Elle impacte sur la protection contre les infections et réduit les risques d'allergies. L'intestin représente le site clé de l'éducation du système immunitaire puisqu'il comprend un grand nombre de cellules immunitaires et une concentration élevée de bactéries, la plus haute du corps humain.

Le GALT (gut-associated lymphoid tissue) constitue une majeure partie du système immunitaire muqueux. L'induction de la réponse immune se fait via les plaques de Peyer qui sont constituées de 5 à 200 follicules lymphoïdes situés à des intervalles réguliers dans la partie terminale de l'iléon. Les sites effecteurs de la réponse immune sont l'épithélium intestinal et le tissu conjonctif sous-jacent, la lamina propria.

Mais le contrôle de cette réponse immune est la résultante d'une stimulation bactérienne permanente et hautement diversifiée. Or une utilisation précoce des antibiotiques engendre une pression de sélection bactérienne dès le plus jeune âge. Ces déviations peuvent être responsables de modifications épigénétiques au niveau des gènes régulateurs de l'immunité.

Des expériences sur des souris « germ-free », c'est-à-dire sur des souris élevées dans un environnement stérile, ont révélé que l'absence de stimulation microbienne a un effet dans le développement de l'immunité innée. La comparaison du modèle conventionnel avec des souris colonisées et ces souris germ-free a mis en évidence que la flore commensale joue un rôle dans le développement des lymphocytes B au niveau des plaques de Peyer et donc des IgA qui constituent la première barrière de défense des muqueuses de l'organisme. Une absence de lymphocyte T au niveau des plaques de Peyer est également décelée chez les souris germ-free, ce qui empêche le développement du phénomène de tolérance orale. [33]

2d. Allergie

Au cours de la vie fœtale, le système immunitaire a une orientation Th2, la capacité de produire des réponses de type cellulaire ne s'acquérant qu'autour de la naissance, vraisemblablement sous l'influence de l'environnement antigénique du sujet.

L'exposition antigénique permet de stimuler le développement des lymphocytes Th1 et ainsi de restaurer la balance entre l'immunité cellulaire et l'immunité humorale Th2. Il y a établissement d'une homéostasie entre les deux systèmes immunitaires qui permet d'instaurer le phénomène de tolérance protégeant ainsi l'hôte contre le développement d'un terrain atopique. Le microbiote intestinal induit donc la différenciation des cellules T en lymphocytes Th1 qui corrige l'excès de réponse Th2 instaurée naturellement à la naissance.

Chez un sujet atopique, le système immunitaire n'évolue pas et maintient une orientation Th2 quel que soient les stimuli rencontrés. Par conséquent il y aura un contrôle inadéquat de la réponse aux allergènes et donc une synthèse élevée d'immunoglobulines de classe E. [36]

Ainsi Kummeling et al., à partir de la cohorte de 2764 nouveau-nés de la cohorte Koala établissent un lien entre l'antibiothérapie dans les six premiers mois de vie et la survenue d'une allergie à deux ans. Une méta-analyse par Marra et al. retrouvait un risque d'asthme chez les enfants exposés à une cure d'antibiotique dans la première année de vie (OR = 1,16 ; IC95% : 1,05 – 1,28). [29]

Par ailleurs, d'autres travaux semblent établir un lien entre les perturbations du microbiote et la survenue de symptômes allergiques, les enfants allergiques étant moins souvent colonisés avec les lactobacilles, et porteurs d'une flore aérobie plus importante, en particulier des coliformes et des staphylocoques dorés, aux dépens des bactéroïdes.

Enfin Penders et al., en 2007, ont constaté à partir de 957 nouveau-nés de la cohorte Koala que la présence d'E.Coli dans la flore fécale à un mois était associée à un risque de développer un eczéma (OR = 1,87 ; IC95% : 1,15 – 3,04) alors que la présence de C.difficile était associée à la survenue d'une allergie en général (eczéma, sifflements, sensibilisation) (OR = 1,73 ; IC95% : 1,08 – 2,78). [34]

Les mécanismes en cause dans ces associations épidémiologiques sont de différentes natures, combinant pour l'essentiel l'hypothèse hygiéniste et l'hypothèse de programmation.

L'hypothèse hygiéniste a été formulée au début des années 1990 par Strachan et suggère que la maladie allergique pourrait résulter d'une diminution de l'exposition aux bactéries dans les premiers mois de vie, et donc engendrer un défaut dans la balance entre l'immunité Th1 et Th2. [34]

A côté, l'hypothèse de la programmation anténatale de la pathologie a été formulée à la même époque par Barker et al. Ce concept suggère qu'un évènement survenant durant une période particulière du développement modifie de manière permanente la structure ou le fonctionnement de certains organes. Cette programmation est connue aujourd'hui comme résultante de mécanismes épigénétiques. Ainsi, la colonisation initiale du tube digestif constituerait un moment clé, jouant un rôle majeur dans la programmation immunologique et l'homéostasie systémique ultérieure. [34]

II. Matériel et méthode

L'objectif principal est d'évaluer les infections nosocomiales au sein des services de réanimation et néonatalogie chez les grands prématurés. Nous avons pris le parti d'exclure les infections materno-fœtale. Ainsi nous décrirons le taux d'infections nosocomiales, l'écologie bactérienne du service, les antibiotiques utilisés, la durée de traitement.

Cette étude est une étude épidémiologique, transversale, descriptive, rétrospective et monocentrique.

A. Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient les prématurés nés strictement avant 33 semaines d'aménorrhée, entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2015, hospitalisés à leur naissance au CHU de Rouen, dans le service de Pédiatrie Néonatale et Réanimation (maternité de niveau 3).

L'âge gestationnel a été déterminé par la date des dernières règles ou par une échographie précoce avant la 13^{ème} semaine d'aménorrhée, avec mesure de la distance crânio-caudale.

B. Critères d'exclusion

Les enfants décédés in utero ou en salle de naissance ont été exclus, ainsi que les prématurés dont l'infection avait débuté dans un autre établissement.

C. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé par l'examen minutieux des dossiers médicaux et paramédicaux des prématurés nés avant 33 semaines d'aménorrhée durant l'année 2015 au sein du CHU de Rouen.

Les parents des enfants hospitalisés à leur naissance recevaient une information sur le réseau de périnatalité de Haute-Normandie et les modalités de suivi de leur enfant par la suite. Ainsi,

leur consentement à la participation aux études épidémiologiques était recueilli au cours de l'hospitalisation initiale, dans le service de Pédiatrie Néonatale et Réanimation.

Une fiche de recueil des données a été élaborée en fonction des éléments qui nous semblaient important d'analyser. Une partie des recherches des informations a été réalisée avec l'aide de Caroline Voisin, interne en Pédiatrie, puisque nous avons réalisé différentes études sur cette même cohorte. Chaque dossier papier et informatisé ont été analysé avec une grande attention. Les examens biologiques et bactériologiques ont été vérifiés.

Les données recueillies sont :

- Cause de la prématurité : prématurité inopinée ou induite.
- Age gestationnel à la naissance.
- Poids et trophicité à la naissance selon AUDIPOG, sexe.
- Age chronologique de la suspicion d'infection nosocomiale.
- Présence d'un cathéter et sa durée.
- Nombre de protéine C réactive (CRP) prélevé et CRP maximale. Nous avons pris comme limite inférieur 20 mg/l.
- Prélèvements réalisés : hémoculture sur sang périphérique, hémoculture sur cathéter, culture du cathéter, ponction lombaire, prélèvement périphérique.
- Description de la numération formule sanguine (NFS) : leucopénie < 3000 G/L, hyperleucocytose > 25 000 G/L, neutropénie < 1500 G/L thrombopénie inférieure à 100 G/L, thrombopénie inférieure à 50 G/L, anémie < 10 g/dl.
- Antibiotiques utilisés et leur durée.

D. Analyse

L'incidence des infections nosocomiales est caractérisée par une « densité d'incidence ». L'intérêt est de prendre en compte la durée de l'hospitalisation des patients et de permettre

une comparaison fiable avec d'autres centres. Elle est exprimée en nombre de cas d'infections nosocomiales pour 1000 jours-patients.

Enfin l'incidence des infections sur cathéter sera exprimée en nombre de cas pour 1000 cathéter-jours.

III. Résultats

A. Caractéristiques de la cohorte

Dans notre étude, nous avons inclus 195 prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée. Parmi eux, on retrouvait 46,9% filles et 53,1% garçons. Le sex-ratio était de 1,3. L'âge gestationnel moyen était de 29 SA +/- 2 SA.

Le poids moyen de naissance était de 1308g +/- 334,8g avec un poids minimum de 490g et maximum de 2300g. Parmi les enfants, 10,7 % (21/196) avaient un PAG et 6,1% (12/196) avaient un PAG sévère.

Enfin, 44 enfants (22,5%) sont des très grands prématurés, 97 enfants (49,7%) sont des grands prématurés et 54 enfants (27,6%) sont des prématurés modérés.

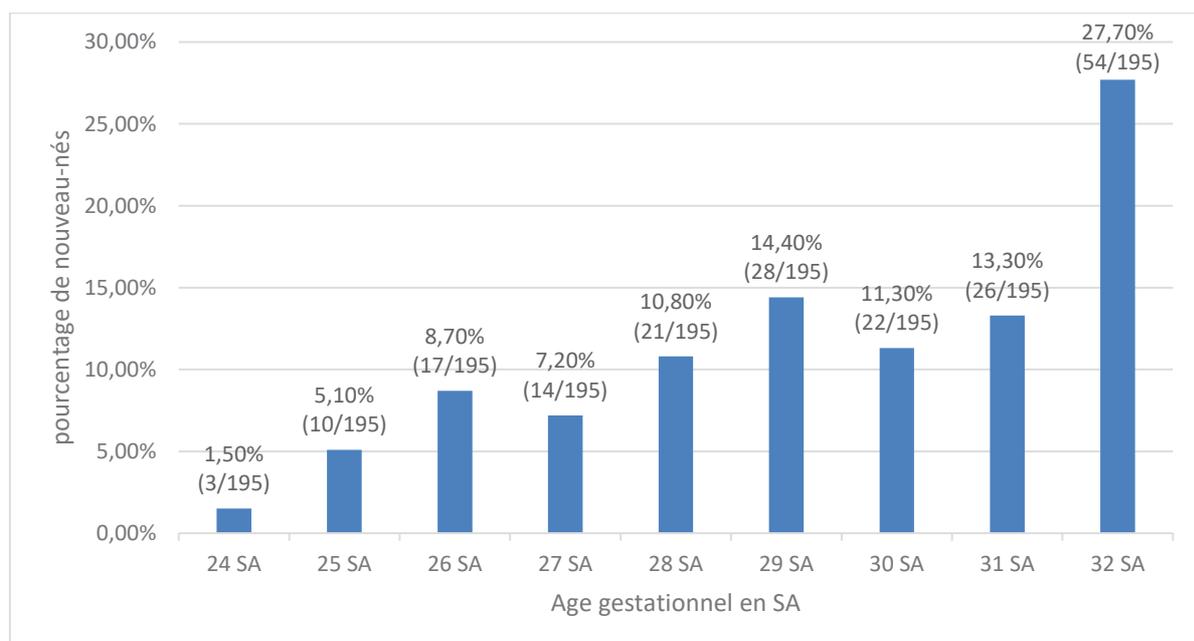


Figure 1 : Répartition des grands prématurés en fonction de l'âge gestationnel

B. Taux d'infection nosocomiale

Une infection nosocomiale a été recensée chez 29,2% (57/195) des grands prématurés. Parmi ces prématurés, 8 ont fait plus d'une infection secondaire :

- Chez les 26 SA, deux ont fait une seconde infection.
- Chez les 27 SA, deux prématurés ont fait une seconde infection. Un prématuré en a fait 3 supplémentaires.
- Chez les 28 SA, deux prématurés ont fait une seconde infection.
- Chez les 29 SA, un prématuré a fait une seconde infection.

On comptabilise 4 suspicions d'infection secondaire sans germe retrouvé, mais traitée comme telle. On recense ainsi donc 71 infections nosocomiales ou suspicions d'infection traitées par plus de 48 heures d'antibiothérapie soit 36,4%.

Parmi ces infections, 15/57 prématurés se sont développés chez des hypotrophes, soit près de 26% de prématurés victimes d'infections nosocomiales.

Enfin, sur l'ensemble de cette cohorte, il y a eu 26 infections nosocomiales non confirmées.

La durée moyenne d'hospitalisation dans nos services, chez les grands prématurés de moins de 33 SA, est de 87 jours (la médiane est de 84 jours, la durée minimale étant de 13 jours, la maximale étant de 228 jours). Ainsi la densité d'incidence des infections nosocomiales est de 4,1 pour 1000 jours d'hospitalisation.

Enfin, le taux de mortalité de cette cohorte est de 10,7% (21/195) dont seulement 3% (6/195) causé par une infection. Si on s'intéresse uniquement aux patients infectés, ce taux est de 8,5 % (6/71).

La figure 2 représente la répartition des infections secondaires en fonction de l'âge gestationnel.

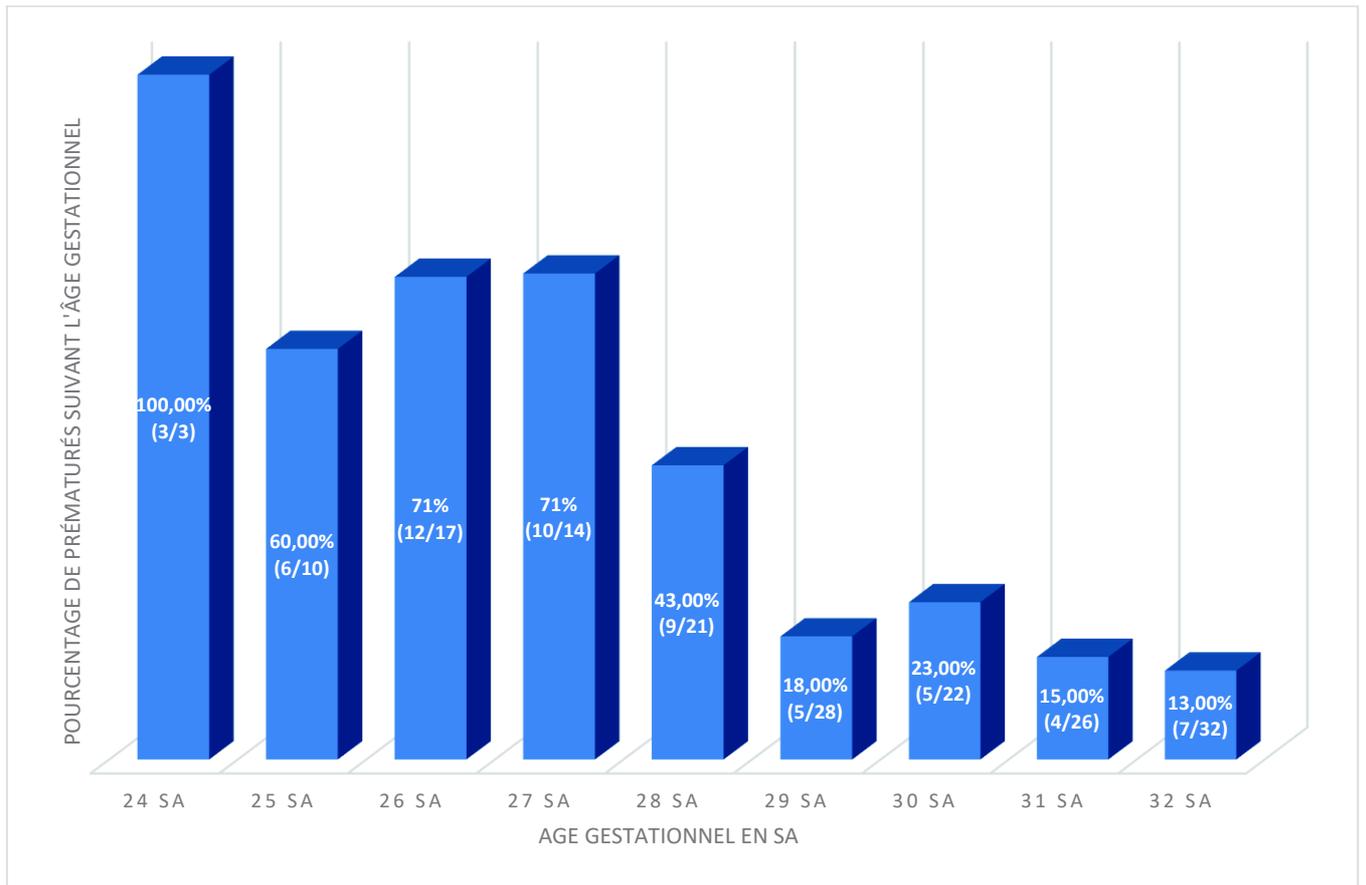


Figure 2 : Répartition des infections nosocomiales en fonction de l'âge gestationnel

C. Ecosystème du service

Chaque service a son écosystème bactérien. Dans nos services de réanimation néonatale et de néonatalogie, l'infection secondaire à staphylocoque est de loin dominante, tout particulièrement à staphylococcus epidermidis.

Parmi les 71 infections secondaires, on note 11 infections sans germe retrouvé ou suspicions d'infection.

La figure 3 représente la répartition des infections en fonction du germe retrouvé.

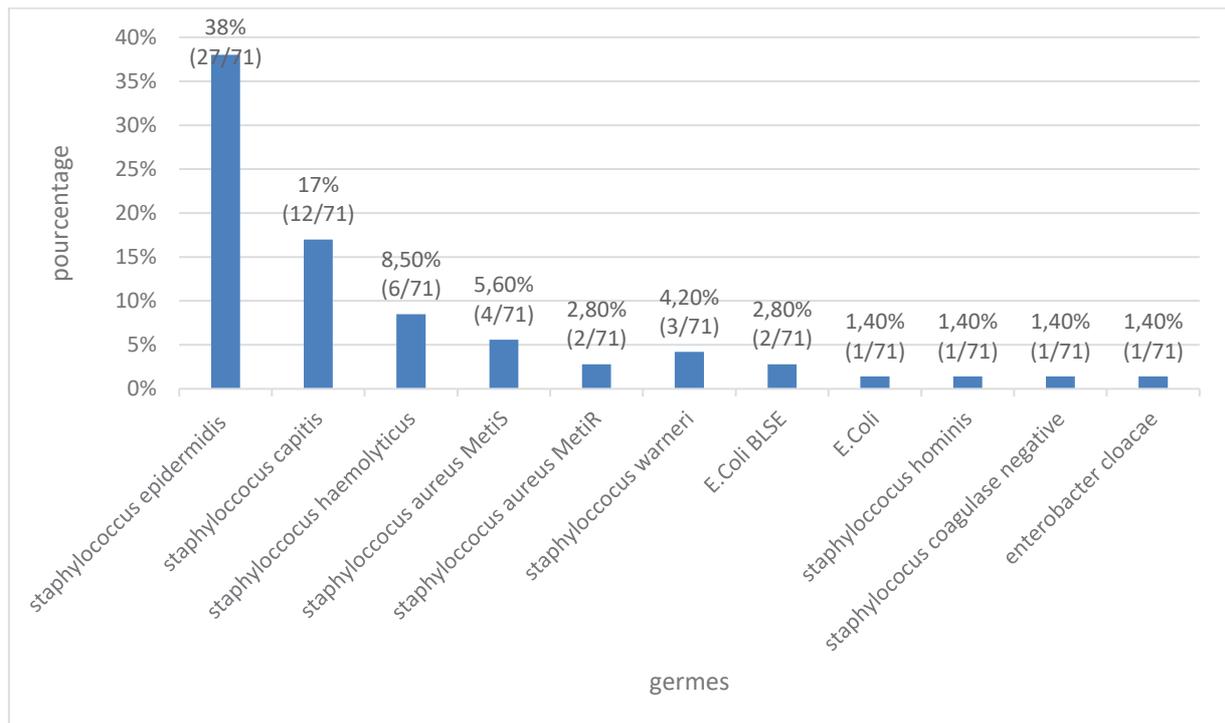


Figure 3 : Répartition en fonction des germes

D. Description des infections

A l'aide des prélèvements et des examens cliniques recueillis, nous pouvons classer les différentes infections nosocomiales. Ainsi sur les 71 infections secondaires nous avons :

- 65% de septicémies (46/71)
- 24% d'infections sur cathéter central (17/71)
- 5,6% d'infections respiratoires ou ORL (4/71)
- 2,8% d'infections urinaires (2/71)
- 1,4 % d'infections cutanées (1/71)
- 1,4 % de méningites (1/71)
- 1,4% de péritonites (1/71)
- 1,4% d'entérocolites (1 /71)

Une des infections sur cathéter central avait également une ponction lombaire positive.

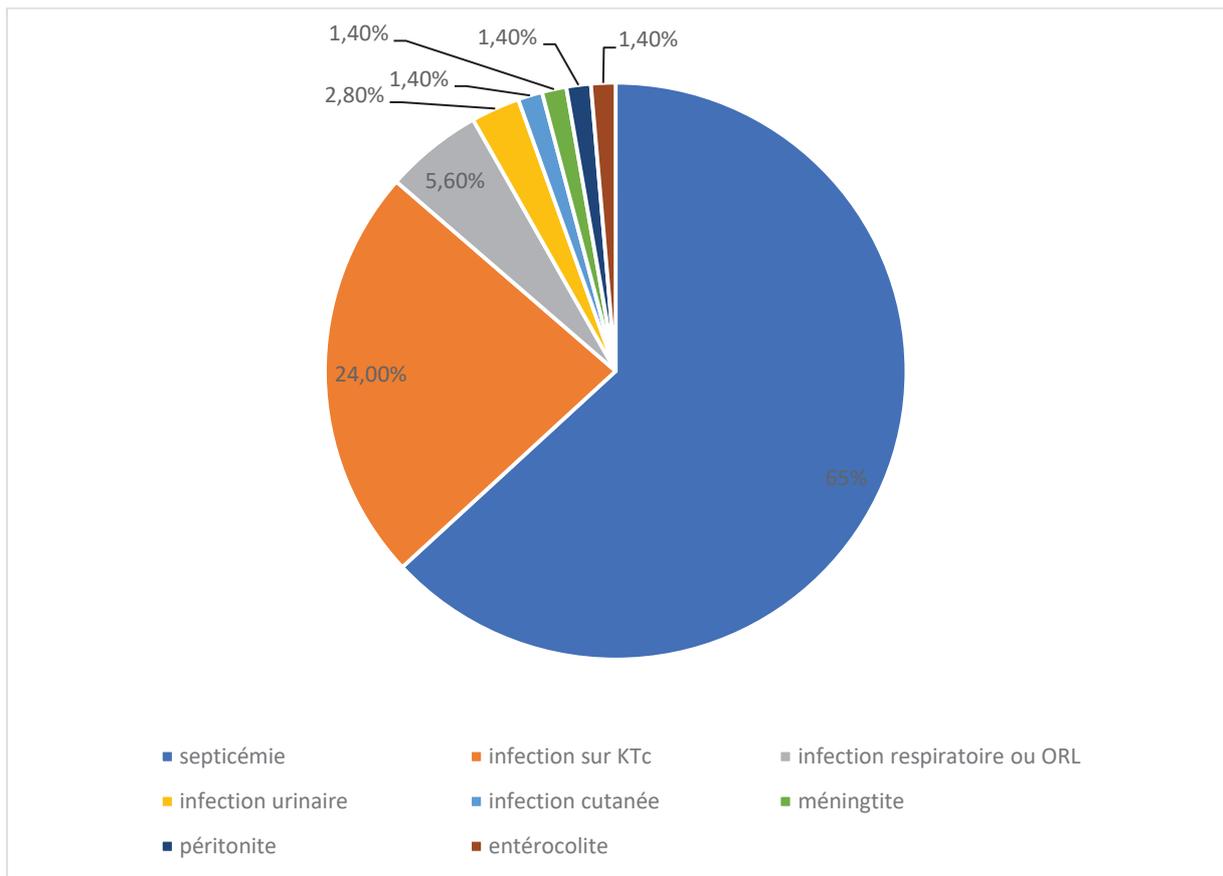


Figure 4 : Répartition des infections nosocomiales

E. Septicémies nosocomiales

Les septicémies nosocomiales ou sepsis cliniques sont les infections nosocomiales les plus fréquentes. Ainsi elles représentent plus de 60% des infections de notre cohorte. Nous avons regroupé les septicémies nosocomiales avec des hémocultures positives et les sepsis cliniques où la clinique et la biologie présagent une infection mais sans hémoculture positive.

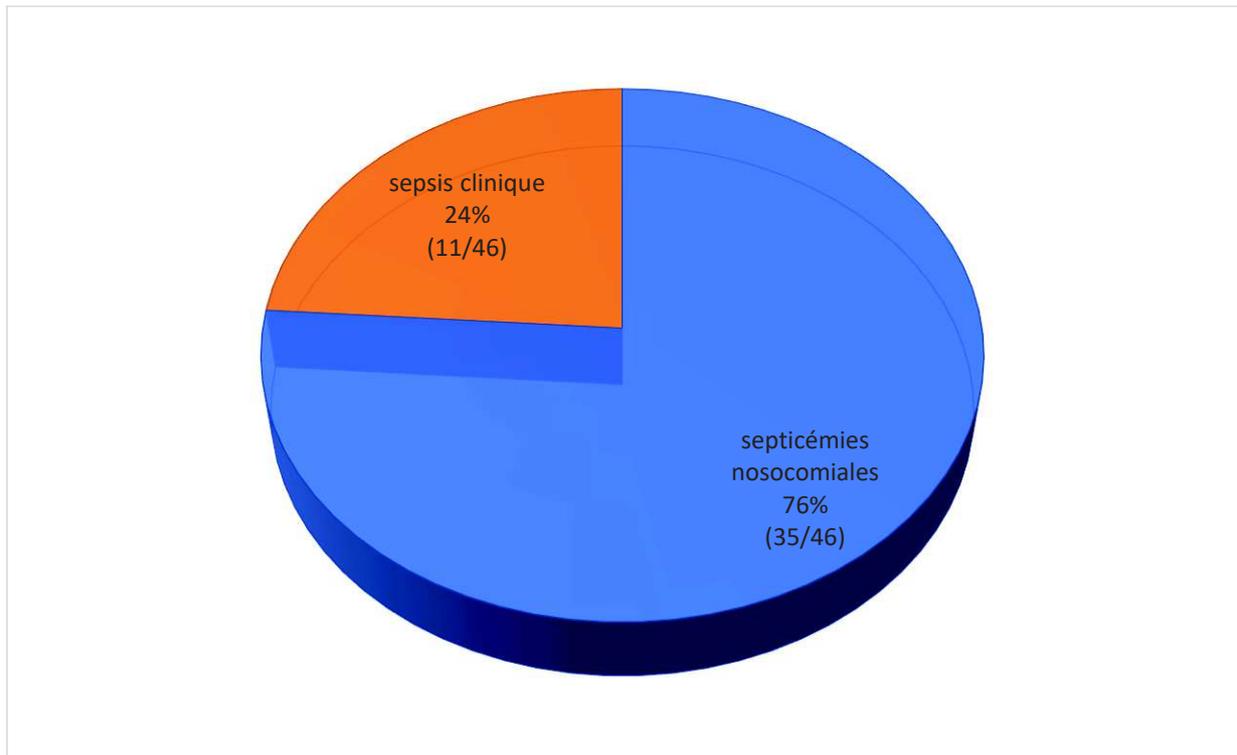


Figure 5 : Répartition des sepsis

Pour les septicémies nosocomiales, les germes retrouvés par ordre de fréquence sont :

- 28,2% Staphylococcus epidermidis (13/46)
- 19,5% Staphylococcus capitis (9/46)
- 13% Staphylococcus haemolyticus (6/46)
- 6,5% Staphylococcus warneri (3/46)
- 4,3% Staphylococcus aureus (2/46)
- 4,3% Escherichia Coli à BLSE (2/46)
- 2,2% Staphylococcus hominis (1/46)

F. Infections sur cathéter

90,8% des grands prématurés ont bénéficié d'une prothèse médicale que cela soit un cathéter veineux ombilical, un cathéter épicutanéocave ou un cathéter broviac (178 CVO et 169 CVC).

Parmi nos infections secondaires, nous avons recensé 17/71 infections sur cathéter veineux soit 24% des infections nosocomiales et 9,6% de complications d'une pose de prothèse médicale. Nous pouvons dénombrer les infections sur cathéter veineux ombilic au nombre de 12, et sur cathéter épicutanéocave ou cathéter broviac au nombre de 4. Enfin une infection a été retrouvée sur les deux cathéters respectifs lors de la recherche de l'infection, sans hémoculture positive.

La figure 6 représente la répartition des infections sur cathéter.

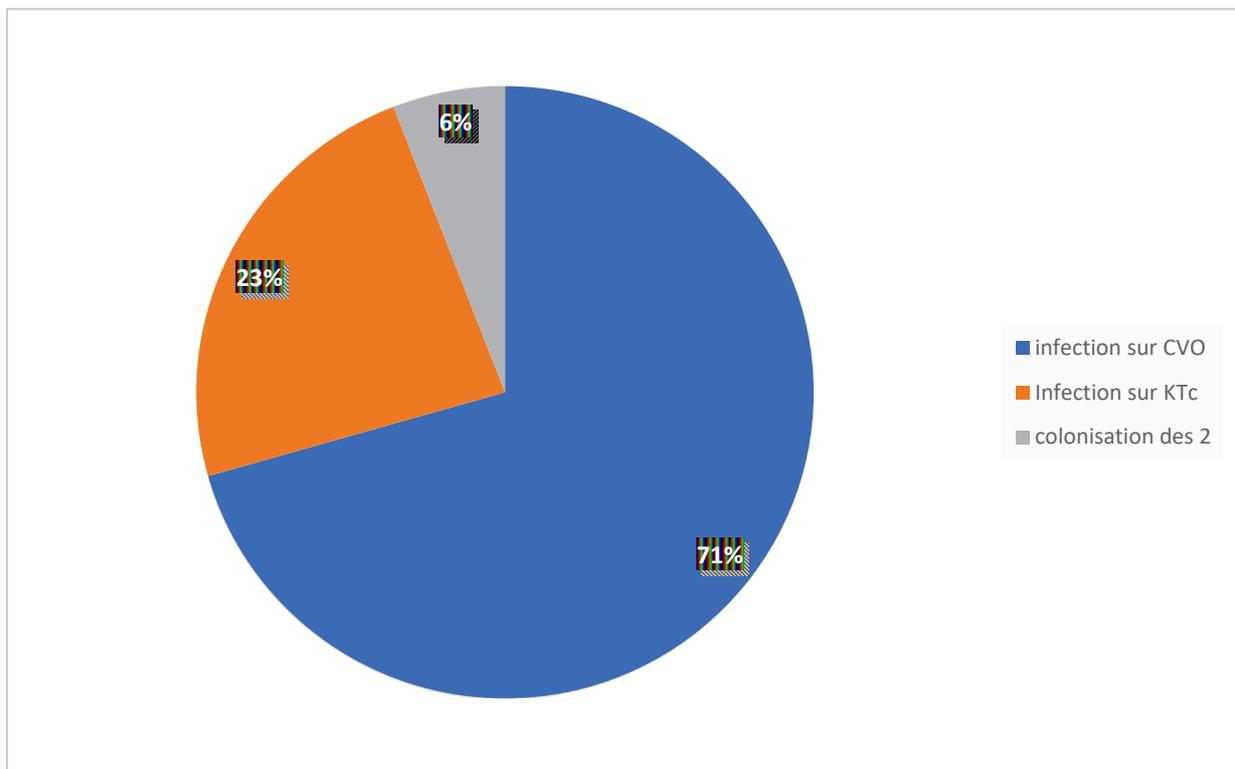


Figure 6 : Répartition des infections sur cathéter

Selon la classification du CCLIN, nous avons majoritairement des infections du cas 2 avec culture positive de cathéter et isolement du micro-organisme dans l'hémoculture. 76,5% sont des cas 2, 17,5% sont des cas 1 avec infection locale et 1 infection sur cathéter broviac est un cas 5 avec signes cliniques d'infection lors de la manipulation du cathéter.

Nous n'avons pas de cas 3 avec rapport de positivité, mais au sein de notre service, au vu des difficultés techniques et des risques associés au cathéter central, nous ne réalisons pas de prélèvement sur les cathéter épicutanaocave. Enfin les infections sur cathéter veineux ombilical sont régulièrement découvertes après retrait du cathéter. Seul une infection sur cathéter broviac a bénéficié d'une recherche de délai de positivité mais celle-ci était négative.

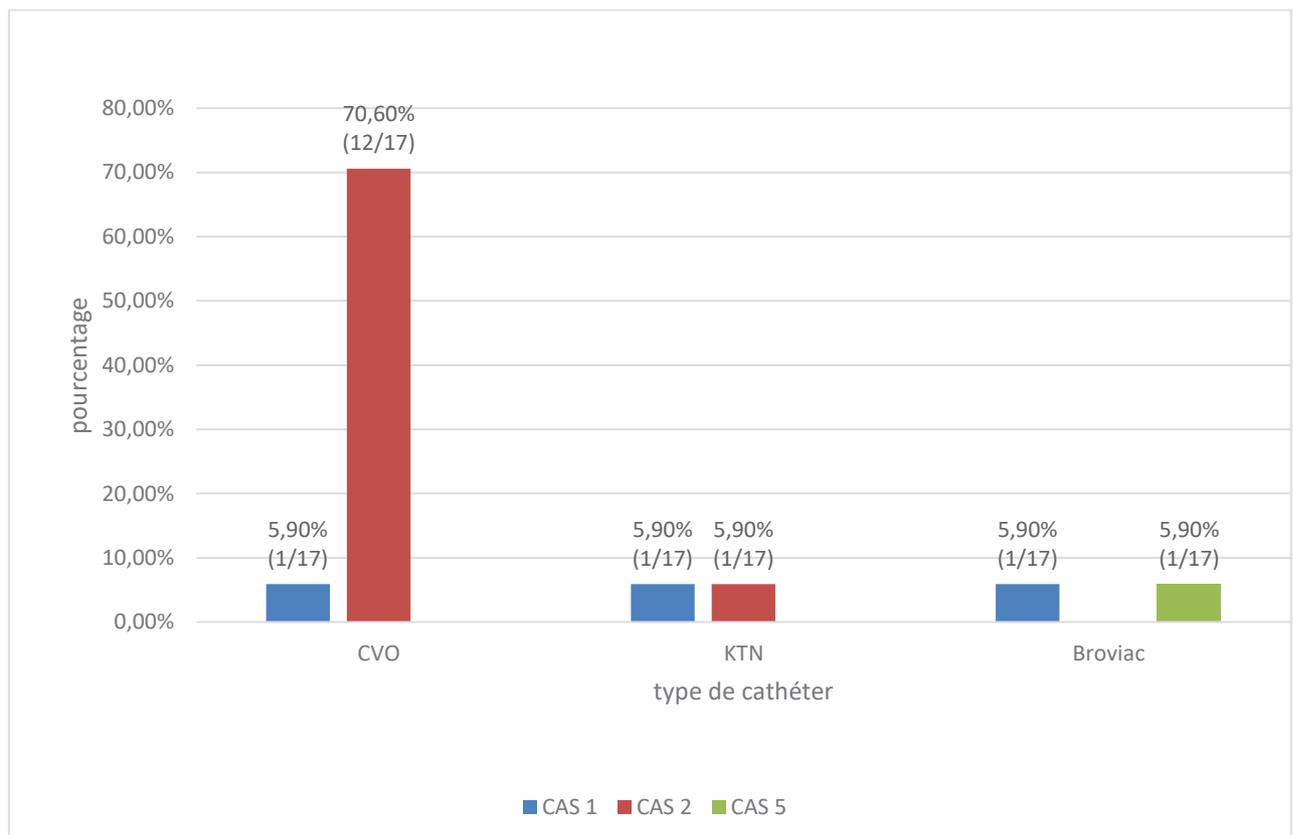


Figure 7 : Répartition des infections sur cathéter selon la classification du CCLIN

En ce qui concerne les germes retrouvés, pour les infections sur cathéter, nous retrouvons de nouveau majoritairement le staphylocoque à coagulase négative à hauteur de 82% dont le staphylocoque epidermidis à taux de 31,3%.

La figure 8 représente la répartition des germes avec distinction du type de prothèse médicale utilisée.

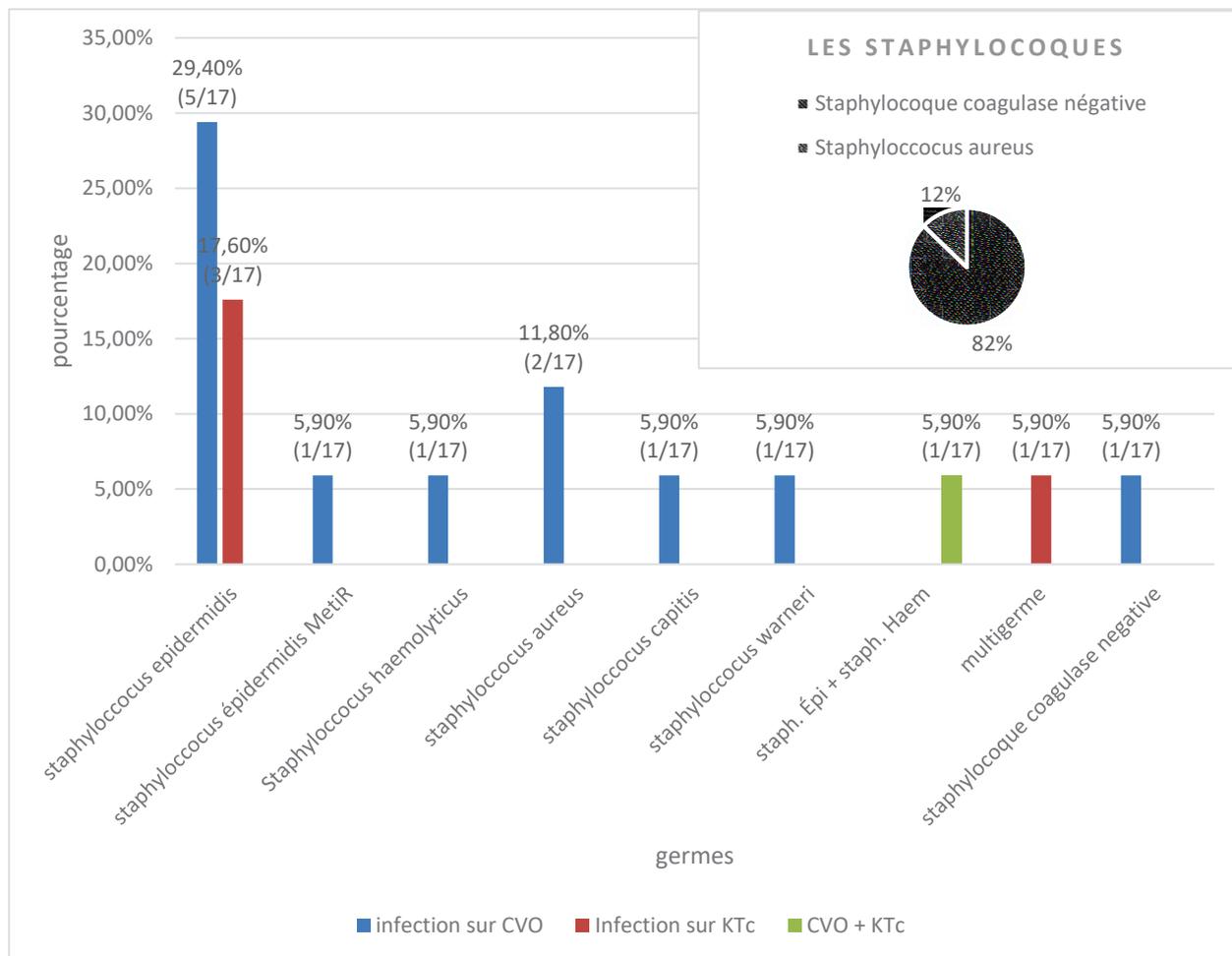


Figure 8 : Répartition des germes sur prothèse médicale

La durée moyenne d'utilisation des prothèses médicales centrales était de 15,1 jours +/- 9,5 jours (la durée minimale est d'une journée et la durée maximale est de 90 jours). Pour permettre une comparaison, il est utile d'exprimer les infections sur cathéter en nombre de cas pour 1000 jours de cathétérisme vasculaire. Ainsi la densité d'incidence des infections sur cathéter central (CVO + CVC) est de 6,4 pour 1000 jours de cathétérisme vasculaire. La densité d'incidence sur cathéter veineux ombilical est de 13,4 pour 1000 jours de cathétérisme et de 1,5 pour 1000 jours cathétérisme vasculaire pour les cathéters veineux centraux.

Pour les infections sur cathéter veineux ombilical, l'infection était suspectée en moyenne au 5^{ème} jours de vie (la médiane est au 4,5^{ème} jours, le minimum étant au 3^{ème} jours et le maximum au 9^{ème} jours). Pour les autres cathéters, elle était envisagée en moyenne au 22,5^{ème}

jours de vie (la médiane est au 24,5^{ème} jours, le minimum étant au 10^{ème} jours et le maximum au 31^{ème} jours).

G. Infection respiratoire nosocomiale

Nous avons répertorié 4 infections respiratoires soit 5,6% des infections nosocomiales bactériennes du service :

- Chez un 26 SA à enterobacter cloacae multirésistant
- Chez un 27 SA, 30 SA et 32 SA à staphylocoque épidermidis

En ce qui concerne la ventilation invasive, seul le prématuré né à 27 SA était intubé. L'ex 26 SA avait été extubé bien en deçà de son infection secondaire. Les autres n'avaient jamais été intubé.

H. Infection et biologie

Dès la suspicion d'une infection nosocomiale, il est impératif de réaliser un bilan sanguin avant l'introduction des antibiotiques. En dehors des hémocultures et des prélèvements périphériques, le bilan biologique contient habituellement une numération formule sanguine, à la recherche d'une anémie, thrombopénie, leucopénie ou hyperleucocytose, neutropénie ou polynucléose, ainsi qu'une CRP.

Parmi nos 71 infections nosocomiales bactériennes avérées ou possibles nous avons :

- 11 leucopénies (15,50 %) et 10 hyperleucocytoses (14 %)
- 11 polynucléoses (15,50 %) et 6 neutropénies (8,50 %)
- 13 anémies (18,30 %)
- 20 thrombopénies < 100 G/L (28,20 %) dont 9 < 50 G/L
- 51 CRP > 20 mg/ (71,80 %)

Parmi les 26 infections infirmées nous notons :

- 8 hyperleucocytoses soit 31%

- 7 polynucléoses soit 27%
- 7 anémies soit 27%
- 7 CRP > 20 mg/l soit 27%

Enfin pour confirmer, infirmer ou suivre l'évolution de l'infection, ces bilans peuvent être régulièrement prélevés. Sachant que la plupart des infections sont traitées entre 7 et 10 jours d'antibiothérapie il semble raisonnable de prélever au maximum 4 CRP : une à deux dans les premières 48 heures pour s'assurer de l'efficacité du traitement puis à la fin de l'antibiothérapie et en fonction de l'évolution clinique de l'enfant. Or parmi les 71 infections traitées, nous remarquons que 49 enfants ont eu 5 CRP ou plus soit 69%. Chez les 26 infections non confirmées, 4 prématurés sont également dans ce cas.

1. Antibiothérapie et durée

Dès la suspicion d'infection nosocomiale, une antibiothérapie probabiliste est débutée et réévaluée dans les 48 heures.

Dans notre cohorte, il y a eu 26 infections nosocomiales non confirmées traitées par au moins 2 à 3 jours d'antibiothérapie dont 10 traitées par plus de 3 jours d'antibiothérapie injustifiée, soit près de 38% des infections non confirmées.

L'antibiothérapie probabiliste la plus utilisée, au sein de notre service en 2015, est une triple antibiothérapie associant un aminoside, la vancomycine et la ceftazidime. L'antibiothérapie est secondairement adaptée.

Le graphique suivant détaille l'utilisation des différents antibiotiques dans notre service.

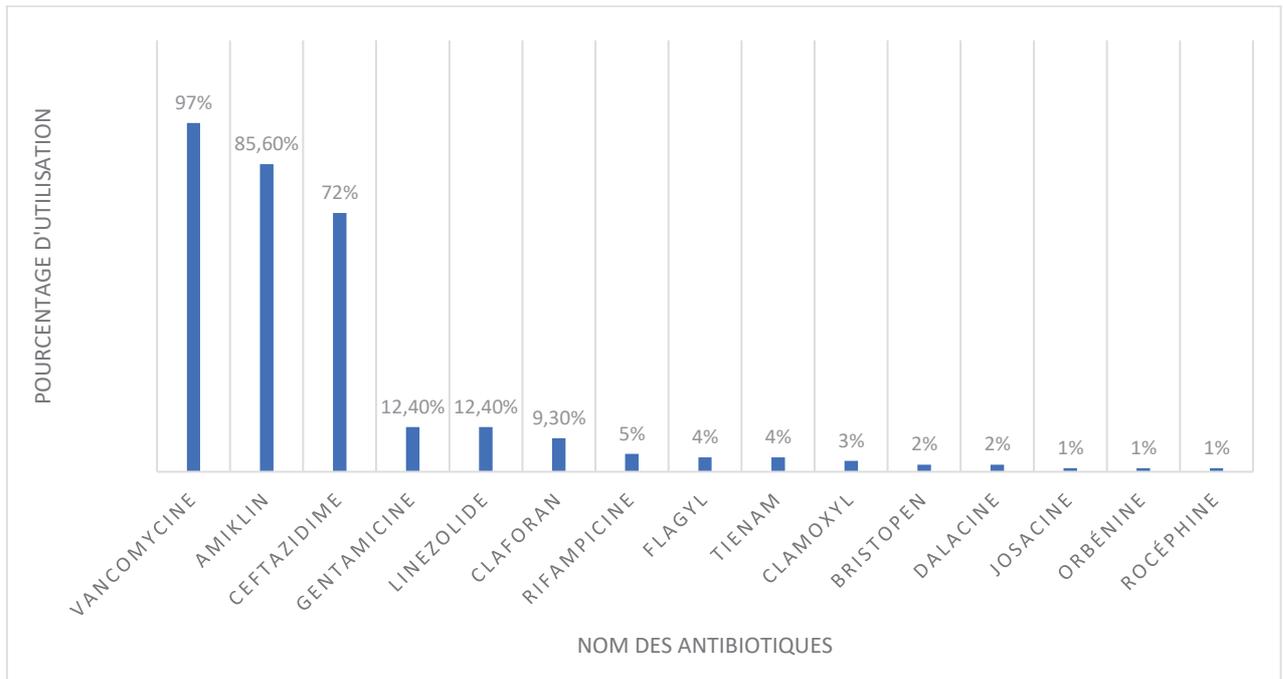


Figure 9 : L'utilisation des antibiotiques

(En pourcentage)

En moyenne la durée d'antibiothérapie pour les infections nosocomiales confirmées ou suspectées est de 10 jours.

La figure suivante montre la durée moyenne d'antibiothérapie selon le type d'infection

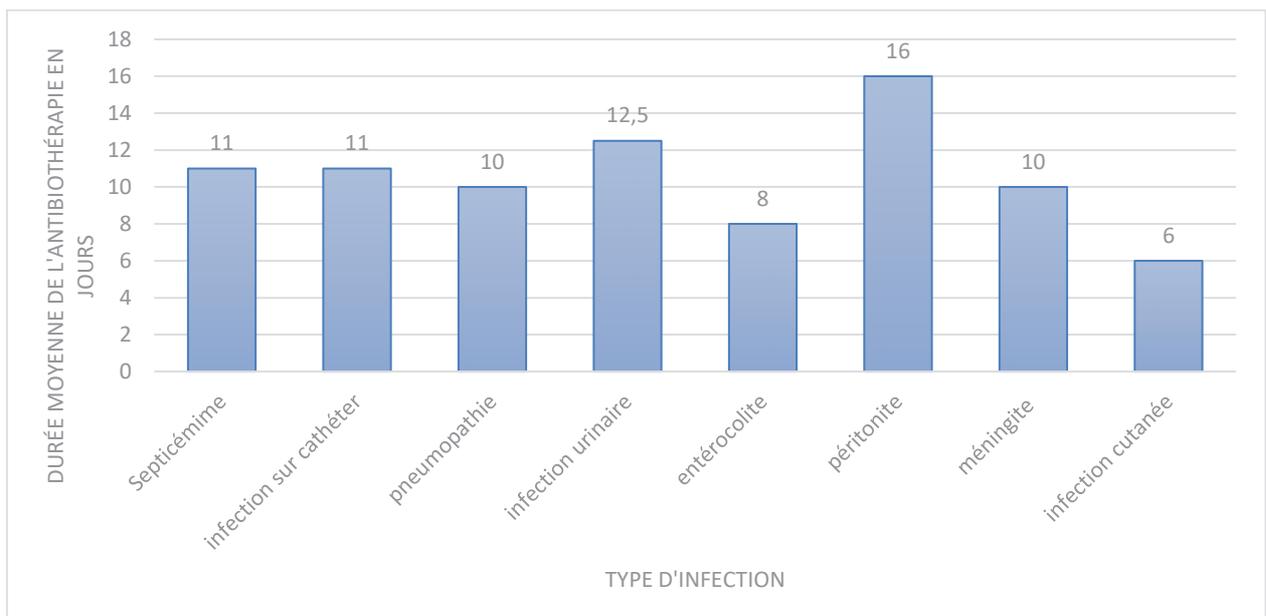


Figure 10 : Durée moyenne de l'antibiothérapie selon le site de l'infection

IV. Discussion

A. Principaux résultats

Au sein de notre cohorte, le taux d'infections nosocomiales bactériennes est de 29.2%, avec une densité d'incidence de 4.1 pour 1000 jours d'hospitalisation. Les infections les plus fréquentes sont les septicémies et les infections sur prothèse médicale avec respectivement 65% et 24% des infections.

Les infections sur cathéter représentent 8% de complications d'une pose de prothèse médicale. Elles sont majoritairement sur cathéter veineux ombilical.

Le germe dominant est le staphylocoque à coagulase négative avec 70% des infections nosocomiales bactériennes, et représente 82% des infections sur cathéter.

Enfin la durée moyenne d'antibiothérapie est de 10 jours.

B. Validité interne

Contrairement aux études épidémiologiques chez l'adulte, en pédiatrie, et tout particulièrement chez les nouveau-nés, les études sur les infections nosocomiales bactériennes sont peu nombreuses, probablement en raison des difficultés d'application des critères du CDC pour les définitions des infections nosocomiales en néonatalogie et au vue de la difficulté du diagnostique.

Notre étude est rétrospective, réalisée sur un petit effectif de patients, avec une analyse univariée, sur une durée d'un an. Le recueil de données a été réalisé par seulement deux personnes, en utilisant les mêmes définitions. Toutes les données ont pu être récupérées par lecture minutieuse des dossiers papiers et informatisés. Aucune donnée n'est manquante.

Enfin il s'agit d'une étude monocentrique où les pratiques sont relativement homogènes. C'est une petite cohorte mais celle-ci est un bon reflet de notre taux d'infections et de nos pratiques contre les infections nosocomiales bactériennes.

C. Validité externe

Pour rappel, dans notre étude, l'incidence des infections nosocomiales bactériennes est de 29,2% avec une densité d'incidence de 4,1 pour 1000 jours d'hospitalisation. Au sein de notre service, les études épidémiologiques en 2000, 2005 et 2010 montrent que les infections nosocomiales bactériennes sont stables avec des incidences respectives de 30% (51/170), 29,5% (51/173) et 27% (52/193). [52] Notre taux semble inférieur aux taux de la littérature.

Dans l'étude REAPED, étude de cohorte prospective française réalisée de 1994 à 1995, chez les nouveau-nés hospitalisés en niveau III, l'incidence d'infection nosocomiale bactérienne était de 7,2% soit une densité d'incidence de 5,4 pour 1000 jours d'hospitalisation. [9-47]

L'étude NOSOPED, étude de cohorte de 2001 à 2004, sur 2677 patients inclus, d'âge gestationnel moyen de 35,5 SA, avait une incidence de 7,32% et une densité d'incidence de 3,82 pour 1000 jours d'hospitalisation. [23-50]

Enfin, une étude régionale de 2009 sur les infections nosocomiales tardives et l'antibiothérapie péripartum, rapportait une incidence globale des infections nosocomiales tardives, de celles à Streptocoque B et à E.Coli respectivement de 6.19, 0.36 et 3.12 pour 1000 naissances vivantes. Dans cette série, l'exposition à une antibiothérapie perpartum était significativement associée à un risque d'infection nosocomiale tardive à E.Coli sécrétant des pénicillinases ($p=0.008$) et tendait à être associée à un risque d'infection à staphylocoque méticilline résistante ($p=0.07$). [49]

Les staphylocoques à coagulase négative sont responsables de 70% des infections nosocomiales bactériennes du service, s'élevant jusqu'à 82% des infections sur cathéter, avec majoritairement du staphylocoque epidermidis et capitis. Ils sont suivis de loin par le staphylocoque aureus à 8%, E.Coli à 4% et enfin l'enterobacter cloacae responsable d'un seul cas soit 1,4%. Près de 6% de ces germes étaient des formes résistantes.

D'après la littérature, les staphylocoques à coagulase négative sont incriminés dans 45 à 65% des infections en réanimation néonatale, ce chiffre s'élevant jusqu'à 80% lorsque l'infection est associée à la présence d'un cathéter central. Il s'agit généralement de staphylocoque epidermidis avec 72 à 88% des infections. [10-19-45-46]

Staphylocoque aureus a été isolé, dans le cadre de l'étude menée par le REAPED, dans 16% des septicémies et 27% des pneumopathies dans les unités françaises de réanimation néonatale. Le pourcentage de souches résistantes à la méticilline étant de 20%. [19]

Les entérocoques ne sont responsables que de 2% des bactériémies en réanimation néonatale. [19-45] Une étude prospective entre 2000 et 2009, à l'hôpital Robert Debré dans le service de Réanimation et Pédiatrie néonatales, avait pour objectif de déterminer l'incidence des infections ou colonisations secondaires à entérobactéries multirésistantes chez le nouveau-né. En 9 ans, 46 nouveau-nés ont été colonisés à entérobactéries BLSE, soit une incidence de 5,11 pour 1000 admissions. Seulement 3 ont développé une infection à E.Coli et à Entérobacter cloacae. [24] Les souches résistantes restent rares en France.

Les bacilles à gram négatif sont à l'origine de 10 à 20% des septicémies dont la moitié est due à E.Coli. [10-19]

D'après les résultats du réseau NEOCAT en 2010, concernant les infections sur cathéter, les principaux micro-organismes isolés par les hémocultures étaient des staphylocoques à coagulase négative à plus de 80% des cas (cathéter veineux ombilicaux (CVO) et centraux (CVC) confondus), le staphylocoque aureus à hauteur de 9% des cas pour les CVO et 6% pour les CVC et des entérobactéries dans 15% des cas pour les CVO et 5% pour les CVC. [45]

Dans notre cohorte, les infections sur cathéter central représentent 24% de nos infections nosocomiales bactériennes, soit un taux de 8,7% (17/195) et un taux d'incidence de 6,4 pour 1000 jours de cathétérisme. Nos infections sur cathéter sont très majoritairement liées aux cathéter veineux ombilical contrairement à la plupart des études.

Les données du National Nosocomial Infections Surveillance nord-américain (NNIS) montrent un taux d'incidence respectivement de 11,4 infections pour 1000 jours de cathétérisme ombilical et central pour les prématurés dont le poids de naissance est inférieur à 1000 grammes, de 6,9 pour 1000 jours-cathéter pour ceux dont le poids est compris entre 1001 et 1500 grammes et de 4 pour 1000 jours-cathéter pour les nouveau-nés dont le poids est compris entre 1501 et 2500 grammes. [18]

Dans l'étude du réseau EPIREAPED en 2002, qui portait sur 7626 nouveau-nés hospitalisés plus de 48 heures, la densité d'incidence était de 3,1/1000 jours (3,2/1000 jours sur cathéter ombilical et 4,8/1000 jours sur cathéter veineux central). [10]

Depuis 2007, la plupart des unités de réanimation et soins intensifs de néonatalogie en France participent au réseau NEOCAT (CCLIN Paris Nord) ayant pour objectifs de mesurer l'incidence des bactériémies nosocomiales liées aux cathéters veineux centraux, les densités d'incidence pour 1000 jours de cathéter et de décrire les facteurs de risque. L'étude inclut de façon prospective tous les nouveau-nés (moins de 28 jours de vie) lors de la pose d'un cathéter veineux central quels que soient la pathologie et le motif de la pose. La dernière analyse réalisée par NEOCAT est celle de 2012. L'âge gestationnel médian était de 32 SA et 12% des nouveau-nés avait moins de 28SA ; 25% avaient un poids de naissance inférieur à 1170g. La durée moyenne d'hospitalisation était de 22 jours. Concernant les cathéters veineux ombilicaux, 66 bactériémies liées au cathéter sur 2474 cathéters posés ont été documentées, soit une incidence de 2,7% et une densité d'incidence de 5,9 pour 1000 jours de cathéter. Pour les autres cathéters veineux centraux, 333 bactériémies sur 2226 cathéters soit une incidence de 15% et une densité d'incidence de 11,1 pour 1000 jours de cathéter. Les facteurs de risque étaient un poids de naissance inférieur à 1500g, une détresse respiratoire initiale, l'utilisation d'un antiacide, l'utilisation de lipides dans les solutés de nutrition parentérale. Dans notre cohorte, la densité d'incidence sur cathéters veineux ombilicaux est de 13,4 jours pour 1000 jours cathéter et sur cathéters veineux centraux de 1,5 jours pour 1000 jours cathéter. Ainsi notre taux d'infections sur cathéter veineux ombilical est bien au-dessus de la littérature.

Le staphylocoque à coagulase négative était retrouvé dans 80% des cas parmi les micro-organismes isolés des hémocultures, suivi du staphylocoque doré et des entérobactéries. Deux entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi ont été retrouvées, une sur un cathéter veineux ombilical (*E. Coli*) et une sur un cathéter veineux central (*Klebsiella pneumoniae*). Deux cas de bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa* sur cathéter veineux central ont été répertoriés. [45-48]

Des protocoles de soins émanant des CCLIN ont permis de limiter les infections sur cathéters et concernent les pratiques d'insertion avec les différentes phases de désinfections, le maniement des cathéters, la perfusion de soluté préparée préférentiellement sous hotte de flux laminaire, les précautions à suivre lors des changements des lignes de perfusion, la

surveillance permanente du bon fonctionnement des cathéters, la réfection des pansements en tenue stérile. [48]

Les infections respiratoires se trouvent en 3^{ème} position de fréquence dans notre étude avec une incidence de 5,6%.

En comparaison avec l'étude REAPED, chez les nouveau-nés en réanimation les infections respiratoires sont les plus fréquentes avec un taux d'incidence de 2,8%. Une étude à l'hôpital Antoine-Béclère, peu avant les années 2000, a évalué le taux d'infections nosocomiales sur 3 années consécutives. Ainsi leur taux d'infections respiratoires était de 5,5%. [19]

Mais les pneumopathies nosocomiales bactériennes sont de diagnostic difficile sur un poumon antérieurement malade, aux signes cliniques et radiologiques doivent s'associer des critères bactériologiques : sécrétions trachéales, lavage bronchoalvéolaire ou brosse protégée. Rozé et al. rapportent ainsi 25 à 48% de pneumopathies nosocomiales chez 54 nouveau-nés de moins de 32 semaines ventilés plus de 72 heures. [10]

Le recours à la ventilation assistée majore le risque nosocomial. Il est multiplié par 2,43 à 5,1. Le risque est majeur au-delà de dix jours de ventilation. Les densités d'incidence varient de 2,5 à 8,9/1000 jours de ventilation selon les études, selon la fréquence du recours à la ventilation assistée, le poids et le terme. [10]

L'infection nosocomiale bactérienne reste un diagnostic difficile chez le grand prématuré. La biologie, outil d'aide indispensable, est parfois biaisée du fait des modifications préexistantes liées à la prématurité. Seul un changement brutal de la NFS peut être réellement contributif lors d'une suspicion d'infection. Les résultats bactériologiques ne sont, quant à eux, disponibles que 48 heures après leur arrivée au laboratoire.

Dans nos résultats, en comparant les biologies des infections avérées ou possibles et les infections non confirmées, la NFS semble difficilement interprétable, d'autant plus que nous n'en connaissons pas les variations. En revanche la CRP reste un indicateur indispensable pour le diagnostic et l'évolution des infections. En effet plus de 70% de nos infections bactériennes ont une CRP > 20 mg/l. Ce seuil de 20mg/l a été choisi pour diminuer le facteur de confusion

avec les infections virales ou une CRP décalée, par exemple, lors de l'injection de surfactant dans les premières 48 heures de vie.

Ainsi les premiers signes cliniques d'infection étant souvent discrets et aspécifiques, et que les variations biologiques (NFS, CRP) souvent décalées, les antibiotiques sont débutés très précocement et cela pour au moins 48 voire 72 heures en cas d'infection non confirmée.

Il apparaît donc nécessaire d'utiliser des marqueurs biologiques qui soient précoces et sensibles pour identifier le plus rapidement possible la totalité des infections, mais également des marqueurs spécifiques permettant d'éviter une utilisation abusive des antibiotiques.

La CRP est actuellement le marqueur utilisé le plus fréquemment pour le diagnostic et la surveillance des infections en néonatalogie. Son taux s'élève 6 à 8 heures après le début de l'inflammation. Le pic est atteint après 24-48 heures puis le taux diminue rapidement. Sa demie-vie est de 19 heures. De nombreuses études réalisées dans les années 1980-1990, situent la spécificité dans une fourchette de 84 à 97 %. Sa sensibilité augmente entre le début de l'infection et le moment du dosage pour atteindre son maximum en 24-48h : 30 à 40 % à la phase précoce, 80 à 90 % à 24-48h. Les faux positifs sont identifiés : inhalation méconiale, volumineux hématome, administration de surfactant, gastro-oesophagite, cytotéatonecrose, suite opératoire. Les faux négatifs sont essentiellement le fait de dosages trop précoces. [51] Néanmoins, lors de la dégradation clinique aigüe de nouveau-né, même avec une CRP négative, nous ne pouvons pas limiter notre prise en charge contre une suspicion d'infection nosocomiale bactérienne potentiellement grave chez le grand prématuré. Le plus souvent, les antibiotiques sont introduits pour minimum 48 heures, ce qui permet de surveiller l'évolution clinique et biologique du patient. En revanche, il semble que le nombre de CRP prélevés soit trop important dans notre service. Il paraîtrait légitime de se limiter à 4 CRP au cours d'une infection, en fonction de l'évolution clinique de l'enfant.

La procalcitonine (PCT) constitue quant à elle un marqueur précoce de l'inflammation puisque détectable 2 à 4 heures après l'injection d'endotoxine bactérienne. Son pic est atteint en 6 à 12 heures. Sa valeur reste élevée en plateau pendant 24 à 48 heures et elle retrouve des valeurs normales après 2 à 3 jours, avec une demie-vie de 25 à 30 heures.

Elle semble surtout discriminante pour identifier l'origine bactérienne ou virale d'une infection et ne semble pas augmenter en cas de syndrome inflammatoire d'origine non

infectieux. [51] Mais la PCT n'est pas toujours interprétable entre la naissance et le 7^{ème} jour de vie, du fait de la translocation bactérienne lors de la constitution du microbiote intestinal. Ainsi celle-ci n'est pas utilisée dans notre service. D'après les résultats d'une étude de Savagner et al., étude rétrospective sur 40 prématurés porteurs d'un cathéter central, qui comparait la CRP à la PCT, la PCT associait une sensibilité de 78,6 % et une spécificité à 96,2% alors que la CRP associait une sensibilité de 50% et une spécificité de 88,5%. [44]

Enfin l'interleukine 6 (IL-6, protéine précurseur de la CRP) est un marqueur très précoce de l'inflammation. Il s'élève 1 à 2 heures après le début du phénomène infectieux. Mais c'est un marqueur fugace : il se normalise en 24 heures maximum avec ou sans traitement. Sa sensibilité est de 90 à 100 % à la phase précoce, de 50 à 60% à 24-48 heures d'évolution. [51]

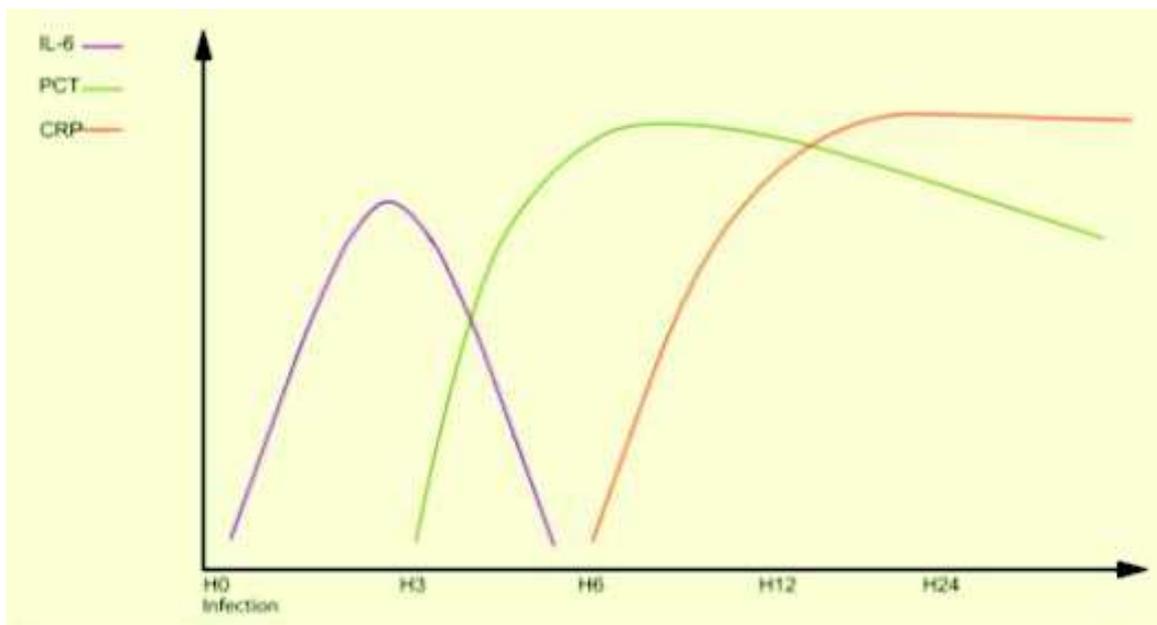


Figure 11 : Cinétique de l'évolution de différents marqueurs, IL-6, PCT, CRP chez le nouveau-né [51]

Le couplage de deux marqueurs aux qualités complémentaires constitue une façon efficace d'augmenter la performance d'un test diagnostique. Le dosage de la CRP et de l'IL-6 apparaît comme la méthode biologique la plus fiable. Mais l'IL-6 se heurte encore à des difficultés techniques et surtout économiques qui en limitent la diffusion.

En pratique, la NFS, les dosages de la CRP et de la PCT en fonction de la situation clinique restent les marqueurs les plus utilisés en routine dans les situations d'infections bactériennes néonatales.

La durée d'antibiothérapie, au sein de nos services lors d'infections confirmées ou suspectées, semble respecter les recommandations avec une moyenne de 10 jours. Nous utilisons majoritairement l'association vancomycine - ceftazidime - aminosides, secondairement adaptée. En revanche 38% des infections non confirmées ont eu plus de 3 jours d'antibiothérapie.

La connaissance des données générales concernant les infections nosocomiales en réanimation néonatale est un élément fondamental d'orientation. L'analyse de l'écologie bactérienne de chaque unité de soins en temps réel est un prérequis indispensable pour le choix de l'antibiothérapie probabiliste. La stratégie de l'antibiothérapie repose sur trois éléments essentiels :

- L'existence d'un point d'appel
- La connaissance de la flore de colonisation de l'enfant
- La surveillance des phénomènes épidémiologiques du service.

La prédominance de staphylocoque à coagulase négative, allant de 50 à 80%, résistant à la méticilline dans 75 à 90% des cas, impose d'emblée le recours à la vancomycine. Une association est conseillée en raison de son activité bactéricide retardée. [19]

En raison de la gravité des infections nosocomiales et de leur rapidité d'évolution défavorable, le spectre bactérien envisagé est souvent d'emblée celui des staphylocoques multirésistants et des bacilles gram négatif. Le schéma thérapeutique désormais utilisé, d'autant plus si l'enfant est porteur d'un cathéter veineux central, repose sur l'association cefotaxime-vancomycine-aminoside. Secondairement, l'identification des germes permet d'adapter l'antibiothérapie. [42]

Dans notre service, les infections à bacille pyocyanique étant rare, il paraît légitime d'utiliser, dans un premier temps, l'association cefotaxime-vancomycine-aminoside. En revanche, si l'enfant récidive une infection ultérieurement, il paraît plus prudent d'élargir le spectre d'antibiothérapie et d'utiliser la ceftazidime en association avec la vancomycine et un aminoside.

V. Conclusion

Notre étude rétrospective sur une durée d'un an, sur les grands prématurés de moins de 33 SA, nous a permis de faire le point sur notre prise en charge des infections secondaires bactériennes.

Le grand prématuré, notamment de très faible poids de naissance, cumule de multiples risques : cathéter veineux central, hospitalisation prolongée, antibiothérapie à large spectre et immaturité des défenses immunitaires.

Les infections néonatales bactériennes tardives restent des pathologies fréquentes, difficiles à diagnostiquer avec certitude, potentiellement graves et augmentant la morbi-mortalité. Une antibiothérapie est largement utilisée devant toute suspicion d'infection.

Néanmoins, l'utilisation des antibiotiques n'est pas sans conséquence : développement de résistance contre les antibiotiques, modification du microbiote intestinal, allergies, diminution du système immunitaire, mais aussi obésité, diabète et maladies inflammatoires du tube digestif. Il est donc important d'utiliser les antibiotiques à bon escient, de définir leur durée et d'adapter, dès que possible, l'antibiothérapie au germe retrouvé.

Au sein de nos services, le taux d'infections nosocomiales est comparable à la littérature, hormis pour les infections liées au cathéter ombilicaux. Pour limiter les risques liés aux antibiotiques, nous avons d'ores et déjà diminué le spectre de l'antibiothérapie en utilisant préférentiellement le cefotaxime au lieu de la ceftazidime, dans le cas de première infection nosocomiale, sans tableau digestif. Mais il est aussi important de bien évaluer à 48 heures l'évolution clinique et biologique. Les cathéters centraux sont les plus gros pourvoyeurs d'infection, il faut donc bien poser leur indication, évaluer régulièrement leur intérêt pour en diminuer le plus possible la durée. Enfin nous avons majoritairement des infections sur cathéter veineux ombilicaux : faut-il en diminuer la durée d'utilisation, revoir notre procédure de pose, de pansement et de manipulation ?

Mais avant tout, pour limiter l'utilisation des antibiotiques, il est primordial de faire de la prévention un point culminant de nos pratiques quotidiennes. L'organisation des soins est un pilier de la prévention, fondée sur l'homogénéisation des procédures de soins avec mise en place de protocoles écrits et d'audits d'application des procédures, la formation et l'information du personnel soignant.

VI. Bibliographie

- [1] P Ancel et al. 2013. « EPIPAGE 2 » Inserm.
- [2] « La prématurité ». 2011. SOS Préma et bébés hospitalisés.
- [3] Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. « L'état de santé de la population en France - rapport 2015 ». Collection études et statistiques, 2015.
- [4] P Ancel, et JC Rozé. 2011. « Prématurité ». Inserm.
- [5] N Vollenwaider, N Nicastro, N Sabeh, J Lambiel, et Christophe Pala. « La prématurité ». Rapport d'immersion en communauté 2004, 2004.
- [6] Collège Nationale des Pédiatres Universitaires. 2010. « Prise en charge du nouveau-né ». Université médicale virtuelle francophone.
- [7] Comité éditorial pédagogique UVMaF. 2010. « Hygiène hospitalière ». Université médicale virtuelle francophone.
- [8] Jellimann, JM. « Les septicémies nosocomiales en néonatalogie : influence de l'antibiothérapie et vers un bon usage des antibiotiques ». SCD-UHP-Nancy, avril 2002.
- [9] M Guibert et C Boithias. « Infections nosocomiales néonatales ». *John Libbey Eurotext 2*, n° 2 (avril 1999): 92-103.
- [10] E Lachassinne, E Letamendia-Richard, et J Gaudelus. « épidémiologie des infections nosocomiales en néonatalogie ». *Archives de Pédiatrie 11*, n° 3 (mars 2004): 229-33.
- [12] Collège des Enseignants en Dermatologie de France. « barrière cutanée ». Université de Lyon 1, mai 2011.
- [13] ML Goetz, M Aupée et al. « guide de bonnes pratiques de l'antiseptie chez l'enfants » (2007).

- [14] Simon, AK, GA Hollander, et A McMichael. « Evolution of the immune system in humans from infancy to old age ». *Proc Biol Sci*, 22 décembre 2015, 22-282. (1821):20143085
- [15] S Le Gouvello, P Bongrand, G Carcelain, A Chevailler, E Créteil, G Sterkers. « Développement du système immunitaire à la naissance »
- [16] J Duranteau, et al. « Prévention des infections nosocomiales en réanimation ». société française d'anesthésie et de réanimation, 2009.
- [17] Blencowe, S Cousens, M Oestergaard, D Chou, AB Moller, R Narwal, A Adler, CV Garcia, S Rohde, et JE Lawn. « National, regional and worldwide estimates of preterm birth ». *the Lancet*, juin 2012, 9 ; 379 (9832):2162-72.
- [18] M Guibert, Y Aujard, et J Raymond. « Incidence des infections nosocomiales en néonatalogie ». *Hygiènes* 10, n° 4 (2002): 268-70.
- [19] V Biran, S Soudee, et Y Aujard. « Particularités des infections nosocomiales chez l'enfant fragile. Spécialités en néonatalogie. » *John Libbey Eurotext* 15 (2012): 41-45.
- [20] E Boutaric, M Gilardi, W Cécile, et O Fléchelles. « Impact d'un protocole de soins sur l'incidence des infections liées aux cathéters veineux épicutanéocaves chez le prématuré ». *Archives de Pédiatrie* 20, n° 2 (fev 2013): 130-36.
- [21] B Leboucher, M Leblanc, et I Berlie et al. « Prévention des septicémies nosocomiales sur cathéters veineux centraux dans une unité de réanimation néonatale : impact d'une procédure d'information ». *Archives de Pédiatrie* 13, n° 5 (2006): 436-41.
- [22] L Maury, S Cantagrel, S Cloarec, M Pépin-Donat, et J Laugier. « Etude de la corrélation entre les prescriptions d'antibiotiques et les recommandations dans une unité de soins intensifs néonatales ». *Archives de Pédiatrie* 10, n° 10 (octobre 2003): 876-81.
- [23] Y Aujard. « Infections néonatales ». *EMC-Pédiatrie* 1 (2006): 1-10.
- [24] V Biran, A Gaudin, P Mariani-Kurdjian, C Doit, E Bingen, et Y Aujard. « Infections néonatales tardives à entérobactérie multirésistantes ». *Archives de Pédiatrie* 17, n° 4 (septembre 2010): 150-53.

- [25] JP Rasigade, M Bensaïd, M Butin, JC Picaud, et F Laurent. « Actulaités sur la prise en charge des infections néonatales nosocomiales tardives à staphylocoques à coagulase négative ». *Archives de Pédiatrie* 20, n° 9 (septembre 2013): 1028-33.
- [26] R Burcelin, L Zitvogel, G Fond, et H Sokol. « Microbiote intestinal et santé ». Inserm, février 2016.
- [27] C Poulain. « Un microbiote façonné dès la naissance ». INRA science & impact, décembre 2013.
- [28] MJ Butel. « Ecosystème intestinal du grand et très grand prématuré : analyse du microbiote, implications cliniques à court et long terme - Projet EPIFLOR ». agence nationale de la recherche, 2012.
- [29] Blasco-Blaque, V, M Serino, et R Burcelin. 2013. « La thérapie métabolique à l'interface entre l'homme et le microbiote intestinal ». *Annales pharmaceutiques françaises*, Elsevier Masson, n° 71: 34-41.
- [30] C Gras-Le Guen, E Launay, et J Caillon. « Conséquences à long terme de l'antibiothérapie néonatale ». *Archives de Pédiatrie*, Elsevier Masson, 19 (2012): 86-87.
- [31] C Gras-Le Guen. « Antibiothérapie néonatale : faut-il changer nos habitudes ? » *Réalités pédiatriques* 199 (mars 2016): 27-30.
- [32] G Putet. « Bénéfices cliniques des prébiotiques sur l'infection et l'allergie ». *Archives de Pédiatrie*, Elsevier Masson, 14 (2007): 8-10.
- [33] C Kahlert, et P Muller. « Microbiome - découverte d'un organe ». *HOT TOPIC* 14 (2014): 342-44.
- [34] C Gras-Le Guen, E Launay, et J Caillon. « Microbiote intestinale et antibiothérapie périnatale ». *Revue Francophone des laboratoires* 2015, n° 470 (mars 2015): 39-42.
- [35] A Grosdemange. « Impact du microbiote intestinal sur le système immunitaire de l'enfant ». Université de lorraine, 2014.

- [36] H Colas. « Effets de l'antibiothérapie néonatale sur la survenue d'une allergie chez l'enfant prématuré ». Université de Nantes, 2009.
- [37] L Gutmann. « Résistances aux antibiotiques ». Inserm, mai 2013.
- [38] A Lozniewski, et C Rabaud. « Résistance bactérienne aux antibiotiques ». Cclin Sud-Est, juillet 2010.
- [39] P De Vries, E Supply, J Chevalier, S Loisel, P Marcorelles, E Coron, et M Neunlist. « Conséquence d'une antibiothérapie néonatale sur la barrière intestinale du raton ». *Archives de Pédiatrie* 21, n° 5 (mai 2014): 986-986.
- [40] R Cohen, E Grimprel, I Hau, F Madhi, J Gaudelus, et J Raymond. « Principes de l'antibiothérapie curative ». *Archives de Pédiatrie* 23 (2016).
- [41] R Cohen, et E Grimprel. « Définitions et implications des paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques des antibiotiques en pratique clinique pédiatrique ». *Archives de Pédiatrie* 23 (2016).
- [42] S Montamat. « Antibiothérapie en néonatalogie ». *la lettre de l'infectiologue* XIV, n° 2 (février 1999).
- [43] S Alfandari. 2015. « consommation antibiotique et résistance. Le point novembre 2015 ». *Journal Médecine et Maladies Infectieuses & de la SPILF*.
- [44] C Savagner, A Hoppe, Y Montcho, B Leboucher, S Le Bouedec, C Lemarie, F Boux de Casson, et C Boudierlique. « Intérêt de la procalcitonine pour le diagnostic d'infections nosocomiales bactériennes en néonatalogie : étude rétrospective sur 40 enfants. » *Journal de pédiatrie et de puériculture*, Elsevier Masson, 21 (2008): 292-98.
- [45] F L'Heriteau, L Lacavé, B Leboucher, J-W Decousser, C De Chillaz, P Astagneau, Y Aujard, et le comité de pilotage du réseau NEOCAT. « Surveillance en réseau des bactériémies sur cathéter en néonatalogie : résultats 2010 du réseau NEOCAT ». *Archives de Pédiatrie*, Elsevier Masson, 19, n° 9 (septembre 2012): 984-89.
- [46] A Dachy, et O Battisti. « Comment j'explore ... les infections nosocomiales en néonatalogie ». *Revue médicale de Liège* 69 (2014).

[47] E Lachassine, E Letamendia-Richard, et J Gaudelus. « Epidémiologie des infections nosocomiales en néonatalogie ». *Archives de Pédiatrie* 11 (2004): 229-33.

[48] PH Jarreau. « Réanimation et soins intensifs de néonatalogie ». Elsevier Masson. (2016)

[49] C Didier, D Astruc, et P Kuhn. « Epidémiologie des infections nosocomiales néonatales tardive et antibiothérapie péripartum : une étude observationnelle en population ». *Archives de Pédiatrie*, Elsevier Masson, 39, n° 1 (juin 2009): 56.

[50] Y Aujard, C Doit, J Raymond. « Infections nosocomiales en néonatalogie : quels enjeux ? »

[51] Arsac, M. « Le nouveau-né : quelle place pour quel marqueur biologique ? » *Spectra biologie*, n° 161 (s. d.).

[52] Voisin, C. « Etude épidémiologique de la grande prématurité au CHU de Rouen : comparaison des années 2000, 2005, 2010 et 2015 ». Sept 2017.

Annexes :

[53] R Cohen et al. 2011. « Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable ». afssaps, Spilf, GPIP.

[54] 2015. « Lutte contre l'antibiorésistance ». Journal Médecine et Maladies Infectieuses & de la SPILF.

FLAGYL* (Metronidazole) ATB et anti Parasitaire de la famille des 5 Nitro-Imidazolé	
<i>Voie d'administration</i>	Perfusion I.V. sur 30 minutes (Produit près à l'emploi 1 ml = 5 mg)
<i>Spectre</i>	Anaérobie, B Fragilis, Clostridium, Fusobacterium, Trichomonas Vaginalis, Giardia, E Histolytica
<i>Posologie (NN)</i>	Dose initiale : 15 mg/Kg Entretien : < 37 SA 7,5 mg/Kg /12 h à partir de H48 > 37 SA 7,5 mg/Kg /12 h à partir de H24 (Nourrisson : 20-30 mg/Kg/Jour en deux injections)

AUGMENTIN® (Amoxicilline +ac clavulanique) ATB de la famille des β-lactamines	
<i>Voie d'administration</i>	Perfusion I.V.D
<i>Spectre</i>	Streptocoque, HI, M Catarrhalis, Staph Aureus
<i>Indication</i>	Infection pulmonaire et cutanée
<i>Posologie (NN)</i>	50 mg/kg toutes 6-8 heures

BACTRIM® (Tmp/sulfamethoxazole) ATB de la famille des Sulfamides (1/5)	
1 A = 5ml (TMP80 mg/SMX 400 mg)	
<i>Voie d'administration</i>	Perfusion I.V. sur 60'
<i>Spectre</i>	Streptocoque, HI, M Catarrhalis, Staph Aureus
<i>Indication</i>	Infection pulmonaire à Pneumocystis
<i>Posologie (NN)</i>	6/30 mg/kg toutes 12 heures (0,2ml/kg/12 h) Précaution : Contient 0,1g de C ₆ H ₅ OH par ml Contre-indication : Déficit en G ₆ PD

CIFLOX® (Ciprofoxacine) ATB de la famille des Fluoroquinolones (1ml=2 mg)	
<i>Voie d'administration</i>	Perfusion I.V. sur 60'
<i>Spectre</i>	Infection à BGN multi-résistant, legionella, germes intra-cellulaires
<i>Indication</i>	Méningite à BGN pendant les 48-96 premières heures de TTT
<i>Posologie (NN)</i>	10 mg/kg/12 h Adaptation en cas d'insuffisance rénale

FOSFOCINE® (Fosfomycine) Poudre et solvant pour solution injectable 1g/10 ml	
Reconstituer le produit avec son solvant pour obtenir 1ml=100 mg, re-diluer la solution obtenue avec du serum φ afin d'obtenir une concentration finale du produit à injecter ne dépassant pas 1ml=10 mg	
<i>Voie d'administration</i>	Perfusion I.V. sur 4 heures ramener à 1ml=10mg avec serum φ
<i>Spectre</i>	BGN-CG+
<i>Indication</i>	Ne pas utiliser en monothérapie. Elargissement du spectre. Recherche d'une activité synergique (ex : Cefotaxime-Fosfocine-Aminosides)
<i>Posologie (NN)</i>	100 mg/kg/12 h
<i>Précautions</i>	Risque d'obstruction KTC (KTN+). A passer seul sur veine périphérique Injecter la βlactamine ou l'aminoside en fin de perfusion de la Fosfocine®
Tenir compte des apports de Na 14,4 meq/g	
Stabilité de la solution reconstituée : 24 h à T° ambiante	

TIENAM® (Imipénem/Cilastatine), ATB de la famille des β-lactamines, Genre Carbapénems	
<i>Indication</i>	Infection secondaire (BGN)
<i>Mode d'administration</i>	IVL 15 à 30 mn (A passer seul, à l'abri de la lumière)
<i>Posologie</i> <i>Flacons poudre (250-500 mg)</i> <i>Dilution Serum ϕ ou G5%</i>	Nouveau-né 25 mg/Kg (50 mg/kg si une atteinte méningée n'est pas exclue) ≤ 7 j 2 injections/24 H soit 25 à 50 mg/kg/12h > 7 j 3 injections/24 H soit 25 à 50 mg/kg/8h <u>Nourrissons et enfants</u> 50 à 100 mg/kg/j en 3 injections
<i>Précautions</i>	Risque de convulsions (en cas d'atteinte méningée, relais par méropenem) Insuffisance rénale

MEROPENEM (Meronem® ou merrem®) ATB de la famille des β-lactamines, Genre Carbapénems	
<i>Indication</i>	Infection secondaire (BGN)
<i>Mode d'administration</i>	IVL 15 à 30 mn (A passer seul, à l'abri de la lumière)
<i>Posologie</i> <i>Flacons poudre (1000 mg)</i> <i>Dilution EPPI (50 mg/ml)</i>	Nouveau-né 20 mg/Kg (40 mg/kg si une atteinte méningée n'est pas exclue) ≤ 7 j 2 injections/24 H soit 20 à 40 mg/kg/12h > 7 j 3 injections/24 H soit 20 à 40 mg/kg/8h <u>Nourrissons et enfants</u> 50-100 mg/kg/j en 3 injections
<i>Précautions</i>	Tenir compte de l'apport en Na : 4 meq/g Insuffisance rénale

AXEPIM® (Cefepime) ATB de la famille des β-lactamines, Genre Céphalosporine 4^e Génération	
<i>Indications</i>	Infection secondaire (BGN / CG +)
<i>Mode d'administration</i>	IVL 10 à 60 mn
<i>Posologie</i>	50 mg/kg / 8h
<i>Précautions</i>	Insuffisance rénale

AMBISOME® (Amphotéricine B liposomale)	
<p>Indications</p> <p>Mode d'administration</p> <p><i>Posologie</i></p> <p><i>Reconstitution</i></p> <p><i>Flacon de 50 mg + 12 ml EPPI</i></p> <p><i>4 mg = 1 ml</i></p> <p><i>A rediluer</i></p> <p>Précautions</p>	<p>Infections à levures IVL 60 mn , sur KT central (veinotoxique). A passer seul(e) de préférence</p> <p>Dilution finale 0,2 à 2 mg/ml (avec du G5%) 2 à 8 mg/kg/J</p> <p>Ne pas utiliser de serum ϕ pour la préparation (Risque de précipitation) Avant et après l'injection, rincer la ligne de perfusion avec du G5% Risque d'hypokaliémie, hyperglycémie (0.9 g de saccharose /flacon)</p>

TRIFLUCAN® (Fluconazole), Famille des Imidazolés, Classe des Thiazolés	
<p>Indications</p> <p>Mode d'administration</p> <p><i>Posologie</i></p> <p><i>Flacon : 100 mg / 50 ml</i></p> <p><i>2 mg = 1 ml</i></p> <p>Précautions</p>	<p>Infections à levures Inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol d'origine fongique (Paroi) IVL 60 à 120 mn</p> <p>6 à 12 mg/kg/J < 32 SA de J0 à J7 = 6 mg/ kg en 1 injection toutes les 72 H J7 à J14 = 6 mg/ kg en 1 injection toutes les 48 H > J 14 = 6 mg/ kg en 1 injection toutes les 24 H</p> <p>Tenir compte de la teneur en Na (3,54 mg/ml) Contre-indication Prépuksid®</p>

ZOVIRAX	
<p>Indication</p> <p>Mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>Précautions</p>	<p>Méningite ou méningoencéphalite à herpès virus Varicelle congénitale</p> <p>IVL 60 mn 10 à 20 mg/kg/8h ou 500mg/m²/ 8h</p> <p>Veinotoxique, privilégier un KTC si infection confirmée</p>

Annexe 2 : utilisation des aminosides en néonatalogie

La pharmacocinétique des aminosides chez le nouveau-né est caractérisée par une grande variabilité, en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge postnatal. Cette variabilité s'explique par la conjonction de deux facteurs :

- la composition du corps qui varie avec l'âge gestationnel et à un degré moindre avec l'âge postnatal (augmentant le volume de distribution),
- la néphrogénèse qui s'achève vers les 32-33^{ème} semaines et la maturation rénale qui lui fait suite (modifiant la demi-vie d'élimination $t_{1/2}$).

Le tableau 4 donne des exemples des posologies et de rythmes d'administration en fonction de l'âge gestationnel pour la gentamicine, la tobramycine et l'amikacine.

Tableau 4

Age post-conceptionnel (semaines)	≥ 37	34-36	30-33	< 30
- Gentamicine	5,5 mg/kg	6 mg/kg	6,5 mg/kg	7 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 x $T_{1/2}$ β*)	24 h	24-36 h	36 h	48 h
- Tobramycine	5,5 mg/kg	6 mg/kg	6,5 mg/kg	7 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 x $T_{1/2}$ β*)	36 h	48 h	48-60 h	72 h
- Amikacine	27,5 mg/kg	30 mg/kg	32,5 mg/kg	35 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 x $T_{1/2}$ β*)	24-36 h	36 h	48 h	60 h

* $T_{1/2}$ β peut être calculée : $t_{1/2}$ β (h) = 21,832 – 0,397 x âge gestationnel (semaine)

Chez le prématuré, l'intervalle entre 2 administrations doit être prolongé dans 2 circonstances :

- devant l'existence d'un petit poids pour l'âge, en raison d'une clairance rénale plus basse (de l'ordre de 15 à 20 %),
- en cas de traitement par anti-inflammatoire non-stéroïdien (augmentation de $t_{1/2}$ β de 30 à 40 %).

Info-antibio N°57 : Juillet 2015

Lettre mensuelle d'information sur les antibiotiques.

Moins prescrire d'antibiotiques, c'est préserver leur efficacité

Le bon usage des antibiotiques limite le développement des résistances et préserve l'efficacité des antibiotiques...

Cette lettre présente de manière synthétique des actualités ou mises au point concernant les antibiotiques. Elle est accessible gratuitement en inscrivant son mail [ICI](#). Les liens internet sont actifs et amènent à des documents accessibles sans restriction.

Lutte contre l'antibiorésistance

Instruction N°DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS/2015/212 du 19/6/15 : [sur infectiologie.com](#) / [sur Légifrance](#)

Ce document remplace la [circulaire de 2002](#)/complète le [décret du 20/9/2013](#) sur (entre autres) les référents en antibiothérapie. Il met au premier plan les ARS qui, avec l'assurance maladie, appliquent le plan en région, et doivent :

- identifier un chargé de mission sur l'antibiorésistance
- animer un réseau régional, le tout s'imbriquant avec les autres plans et dispositifs (en particulier PROPIAS).

Les actions se feront par contractualisation sur les leviers accessibles : EPP, DPC (y compris au-delà des orientations nationales), contrats de bon usage des médicaments, CPOM, indicateurs ICATB2, certification des établissements...

L'élément central est que les ARS doivent garantir la mise en place du conseil en antibiothérapie pour tous les professionnels. L'ARS doit identifier une ou des structures chargées d'un aspect du conseil. Pour le « conseil à la prescription » le rôle pivot du référent en antibiothérapie est réaffirmé. Son temps dédié est déterminé selon la mise en œuvre du programme d'actions de l'établissement et son implication formalisée avec la ville. Pour la sensibilisation et la diffusion d'information, un appel peut être fait auprès de structures régionales de vigilance et d'appui en antibiothérapie.

Les actions prioritaires à mettre en place concernent :

- 1. Les établissements de santé**, avec la mise en place
 - De protocoles d'antibiothérapie de première intention.
 - D'une réévaluation des antibiothérapies.
 - De l'informatisation et l'interfaçage entre les logiciels (il s'agit plus de dossier patient informatisé, DPI, que de logiciel d'aide à la prescription)
 - D'une priorité portée sur une liste d'antibiotiques « critiques » et de bactéries plus génératrices de résistances avec des conditions de prescriptions strictes et un suivi renforcé, en particulier pour les C3G.
- 2. La ville**, en insistant sur
 - La promotion de la vaccination
 - L'usage des TROD (ex TDR)
 - L'EPP de la qualité de prescription
 - La notion de réévaluation, en particulier pour les durées de traitement
 - Le respect des recommandations existantes
 - Les 3 catégories d'antibiotiques « à risque particulier » : amoxicilline/acide clavulanique, C3G et fluoroquinolones.
- 3. Les établissements médico-sociaux**
 - Rappelons qu'en dehors des EHPAD adossés à un hôpital, les EMS font pour l'essentiel appel à des médecins de ville.
 - Les médecins coordonnateurs sont les relais des actions à mener.
 - Il y a, dans le texte, plus un appel à retour d'expérience que de priorités d'action pour les EMS.

Un suivi des consommations antibiotiques semestrielles, et des résistances est nécessaire pour tous.

Les recours proposés sont les centres de conseil en antibiothérapie (il y en a 2 labellisés, en Lorraine et Pays de Loire), plutôt fournisseurs d'outils macro, ainsi que les ARLIN/CCLIN et les OMEDITS.

Commentaires :

Ce texte est une vraie avancée. Espérons qu'il sera une priorité pour toutes les ARS, que son application sera homogène, et, qu'il se traduira par un soutien à la création de centres de conseils en antibiothérapie, sans se contenter de renvoyer vers les 2 centres labellisés, qui n'ont pas le dimensionnement pour répondre, chacun, aux avis de la moitié du pays.

Médecine et
maladies infectieuses



Sources d'information nationales sur l'utilisation des antibiotiques

Sociétés savantes : consensus et conférences d'experts : [infectiologie.com](#)

[ANSM](#) : AMM des antibiotiques, surveillance des effets indésirables. [Site sur les antibiotiques](#) du Ministère de la Santé. Évaluation des pratiques : [HAS](#) - [SPILF](#). Page [ATB](#) du site [CCLIN-ARLIN](#)

Sites régionaux d'information sur les antibiotiques : [Lorraine](#) - [Nord Pas de Calais](#) - [Pays de la Loire](#)

Un service du journal *Médecine et Maladies Infectieuses* & de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), membre de la Fédération Française d'Infectiologie. Rédigé par le Dr S. Alfandari.

Résumé

Malgré les progrès considérables réalisés en néonatalogie, la période néonatale reste associée à une morbidité et une mortalité importante.

Les prématurés nécessitent une prise en charge invasive les exposant à diverses sources pathogènes au sein de l'environnement hospitalier. Il en résulte une augmentation du risque d'infection nosocomiale. Or, les effets délétères de l'antibiothérapie ne concernent plus uniquement l'émergence de mutations résistantes et l'altération du microbiote intestinal, mais aussi des pathologies non infectieuses tout aussi préoccupantes tels des déficits du système immunitaire ou encore la survenue d'allergies.

Nous avons réalisé une étude épidémiologique au CHU de Rouen afin d'analyser l'incidence des infections nosocomiales bactériennes et notre prise en charge. Notre étude est descriptive, monocentrique et rétrospective concernant les prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée nés en 2015.

Le taux d'infections nosocomiales bactériennes est de 29,2%. Nous avons majoritairement des infections à type de septicémie et des infections sur cathéter. Contrairement à la littérature, les infections sur cathéter sont majoritairement liées aux cathéters veineux ombilicaux (CVO), avec une incidence de 6,7% et une densité d'incidence de 13,4 pour 1000 jours cathéters. Les principaux germes sont des staphylocoques à coagulase négative, notamment pour les infections sur prothèses médicales où ils sont responsables de 82% des infections. Ainsi l'antibiotique le plus utilisé reste la vancomycine.

Notre incidence des infections nosocomiales bactériennes reste stable depuis 10 ans et comparable à la littérature. Le taux d'infection sur CVO nous incite à être vigilant lors de la pose et de discuter une ablation plus rapide.

Il reste primordial de faire de la prévention un point culminant de nos pratiques quotidiennes au sein de notre service.

Mots clés : grande prématurité, infections nosocomiales bactériennes, infections sur cathéter, antibiothérapie.