



**HAL**  
open science

# Épidémiologie des sepsis secondaires chez le prématuré de moins de 32 SA et pratiques au CHU de Caen

Audrey Bolteau

► **To cite this version:**

Audrey Bolteau. Épidémiologie des sepsis secondaires chez le prématuré de moins de 32 SA et pratiques au CHU de Caen. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-04006643

**HAL Id: dumas-04006643**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04006643>**

Submitted on 27 Feb 2023

**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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

-----  
UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2021/2022

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 6 octobre 2022

par

Madame BOLTEAU Audrey

Née le 28 avril 1994 à LAGNY SUR MARNE (*Seine et Marne*)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**EPIDEMIOLOGIE DES SEPSIS SECONDAIRES CHEZ LE PREMATURE DE MOINS DE 32  
SA ET PRATIQUES AU CHU DE CAEN**

**Président : Monsieur le Professeur BROUARD Jacques**

**Membres : Madame le Docteur LECORPS Elodie**

**Madame le Docteur FAZILLEAU Laura**

**Directeur de thèse : Dr FAZILLEAU Laura**

**Année Universitaire 2021/2022****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Emmanuel BABIN (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-Huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique

<b>M.</b>	<b>DU CHEYRON Damien</b>	Réanimation médicale
<b>Mme</b>	<b>ÉMERY Evelyne</b>	Neurochirurgie
<b>M.</b>	<b>ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie
<b>Mme</b>	<b>FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique
<b>M.</b>	<b>FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M.</b>	<b>GABEREL Thomas</b>	Neurochirurgie
<b>M.</b>	<b>GÉRARD Jean-Louis</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M.</b>	<b>GUÉNOLÉ Fabian</b>	Pédopsychiatrie
<b>Mme</b>	<b>GUITTET-BAUD Lydia</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M.</b>	<b>HAMON Martial</b>	Cardiologie
<b>Mme</b>	<b>HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>M.</b>	<b>HANOUIZ Jean-Luc</b>	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
<b>M.</b>	<b>HITIER Martin</b>	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
<b>M.</b>	<b>HULET Christophe</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>M.</b>	<b>ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
<b>M.</b>	<b>JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme</b>	<b>JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
<b>M.</b>	<b>JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
<b>M.</b>	<b>LAUNOY Guy</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>M.</b>	<b>LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
<b>Mme</b>	<b>LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
<b>Mme</b>	<b>LEVALLET Guénaelle</b>	Histologie, embryologie et cytogénétique
<b>M.</b>	<b>LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
<b>M.</b>	<b>LUBRANO Jean</b>	Chirurgie viscérale et digestive
<b>M.</b>	<b>MAHE Marc-André</b>	Cancérologie
<b>M.</b>	<b>MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M.</b>	<b>MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie
<b>M.</b>	<b>MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
<b>M.</b>	<b>MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
<b>M.</b>	<b>MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
<b>M.</b>	<b>MOUTEL Grégoire</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>M.</b>	<b>NORMAND Hervé</b>	Physiologie
<b>M.</b>	<b>PARIENTI Jean-Jacques</b>	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
<b>M.</b>	<b>PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>Mme</b>	<b>PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition

M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophthalmologie
Mme	RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M.	REPESSE Yohann	Hématologie
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses et tropicales
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

#### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

Mme	BELLOT Anne	Pédiatrie
Mme	CHATELET Valérie	Néphrologie
M.	GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M.	LABOMBARDA Fabien	Cardiologie
M.	LE BAS François	Médecine Générale
M.	PIEDNOIR Emmanuel	Maladies infectieuses et tropicales
M.	QUEFFEULOU Guillaume	Néphrologie
Mme	VILLOT Anne	Gynécologie-Obstétrique

#### **PRCE**

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

#### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

M.	DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LEPORRIER Michel	Hématologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie

**Année Universitaire 2021/2022****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Emmanuel BABIN (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme BECHADE Clémence	Néphrologie
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme DINA Julia	Bactériologie – Virologie
Mme DUBOIS Fatéméh	Histologie, embryologie et cytogénétique
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
M. LE GOUIL Mériadeg	Bactériologie-Virologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. MOLIN Arnaud	Génétique
M. SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie



# REMERCIEMENTS

- Au Professeur Brouard :

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury.

- Au Docteur Fazilleau :

Merci pour ton encadrement, pour ta disponibilité et le temps que tu as consacré à la réalisation de ce travail. Merci pour tes précieux conseils pour la thèse mais également en stage.

- Au Docteur Lecorps :

Merci de faire partie de mon jury et pour le partage de tes connaissances durant ces semestres.

- Au Professeur Join Lambert :

Merci pour le temps passé à m'encadrer, pour votre disponibilité et toutes vos remarques qui m'ont été d'une grande aide.

- Un grand merci à tous les médecins des services de réanimation néonatale du CHU de Caen et de Port Royal pour m'avoir transmis leurs connaissances et m'avoir fait aimer l'univers de la néonatalogie. Merci pour votre gentillesse. Ce fût un plaisir de travailler dans ces services.

- Merci à tous mes co-internes que j'ai croisé durant ces quatre années

- Merci aux différentes équipes médicales et paramédicales croisées durant tous ces stages

- Papa, maman, merci pour tout. Merci pour votre aide durant toutes ces années, merci pour votre soutien tout au long de ce parcours. Si j'en suis là aujourd'hui c'est en partie grâce à vous.

- A mes 2 frères, merci pour tous ces moments partagés, ces week end détente et toutes ces aventures vécues depuis tant d'années.

Boloss t'as grandi plus vite que moi, presque un vrai daron maintenant, merci Maelys de l'accompagner.

Corti toujours présent, malgré ton humour quelque peu douteux, tu me feras toujours autant rire, merci Axelle de le supporter.

- Mamie Mado, Mamie Mimi, merci pour le soutien que vous m'avez apporté durant toutes ces années. Bernard tu m'as supporté, t'as gagné le droit d'avoir ton nom dans les Grandes Ecoles.

- Emy, grâce à toi je suis (j'espère !) la meilleure des marraines, merci pour tous ces moments de bonheur passés depuis que tu es toute petite.

- Merci à toute ma famille pour votre soutien et ces parenthèses détentes le temps d'un week end.

- Merci à mes instructeurs Florent, Nico et Thibault pour votre gentillesse et la transmission de votre passion, c'est toujours un plaisir de venir voler en votre compagnie.

- Merci à tous mes amis (et à tout ceux que j'ai oublié) :

Faiza, pour avoir partagé une grande partie de cet internat, toujours à la ramasse ensemble mais toujours avec le sourire, on ne sait pas s'y prendre en avance, mais on aura fini par y arriver.

Thomas, coloc pendant tous ces semestres, pour toutes ces soirées confinements, toujours bien accompagnés des produits du terroir, on en aura bien profité

Camille, ma petite maman du début d'internat, et tous nos fous rires en dehors de l'hôpital et lors de ces vacances siciliennes

Matthieu, CamilleO, Ophélie, Marion, Amélie, Myriam, Luisa, Agathe... pour tous ces bons moments partagés et ces fous rires

Marie, Noor, Astrid, Marine, Laureen, Hippolyte, Léa, Anastasia et Karim un plaisir d'avoir passé ces 6 mois avec vous et de m'avoir fait découvrir et prendre goût à la vie parisienne.

La commu, merci pour tous ces moments passés depuis l'externat de Poit-Poit, toutes ces aventures et ces weekends : Anais, la plus raisonnable du groupe qui nous a surement évité quelques problèmes, Domitille tes trajectoires en ski bien maîtrisées qui se finissent sur moi ne cesseront jamais de me surprendre, Emie toujours partante pour un French, et ta passion pour les chapeaux qui n'a maintenant plus de limite, 6coups et ton sang-froid face au cafard et autres bestioles et notre passion commune pour le karaoké sur des musiques peu glorieuses, Mimi et ta bouteille heure, j'espère vraiment qu'on retrouvera celui qui a éteint LA TOOOOORCHE. Guiomar, pour tous ces moments passés en coloc (RIP ACSOS et peut être Statine), devant des émissions très intelligentes, mais toujours bien hydratées, toutes ces aventures qu'on est pas prêtes d'oublier et qui auraient pu nous couter la vie plus d'une fois, sans oublier ton talent de pilote de Fiat Tipo.

Et le Jimmy et Gervant, pour nous avoir supporté durant toutes ces soirées et weekend, et ça c'est un bel exploit !

# **ABREVIATIONS**

AG : âge gestationnel

ATB : Antibiotique

AVB : Accouchement par voie basse

BG + : Bactérie à Gram positif

BG - : Bactérie à Gram négatif

BLSE : Béta lactamase à spectre élargi

CHU : Centre hospitalier et universitaire

CVO : Cathéter veineux ombilical

DBP : dysplasie bronchopulmonaire

ECUN : Entérocolite ulcéro nécrosante

HRP : Hématome rétroplacentaire

IQR : Interquartile

KT : Cathéter

KTECC : Cathéter épicutané cave

LMPV : leucomalacie périventriculaire

PV : Prélèvement vaginal

RCIU : Retard de croissance intra utérin

ROP : rétinopathie du prématuré

RPDE : Rupture de la poche des eaux

SA : Semaines d'aménorrhée

SARM : Staphylocoque résistant à la Méricilline

SCN : Staphylocoque à coagulase négative

VVP : Voie veineuse périphérique

# **TABLEAUX ET FIGURES**

## ***- FIGURES***

Figure 1 – Flow chart de l'étude

Figure 2 – Prothèse présente au début de la bactériémie et durée médiane de pose lors des bactériémies

Figure 3 – Nombre d'hémocultures prélevées par épisode de bactériémie

Figure 4 – Durée de pousse des hémocultures

Figure 5 – Epidémiologie microbienne des bactériémies

Figure 6 – Epidémiologie microbienne du 1<sup>er</sup> épisode vs épisodes ultérieurs

Figure 7 – Résistance des Staphylocoques à la Méricilline

Figure 8 – Antibiothérapie probabiliste initiale introduite dans les bactériémies

Figure 9 – Antibiothérapie utilisée dans les sepsis non documentés

Figure 10 – Antibiothérapie utilisée chez les non infectés ayant reçu une antibiothérapie

## ***- TABLEAUX***

Tableau 1 – Catégories utilisées pour classer les épisodes de suspicion d'infection

Tableau 2 – Données démographiques des patients suspects d'infection vs sans hémoculture prélevée

Tableau 3 – Epidémiologie microbienne des bactériémies

Tableau 4 – Durée de l'antibiothérapie

# SOMMAIRE

-	<u>INTRODUCTION</u> .....	p. 1
-	<u>SEPSIS SECONDAIRE</u> .....	p. 2
	1 – Définitions	p. 2
	2 – Facteurs de risque	p. 2
	3 – Méthodes diagnostiques	p. 3
	3a – Signes cliniques	p. 3
	3b – Signes biologiques	p. 3
	3c – Critères bactériologiques	p. 4
	4 – Epidémiologie	p. 4
	4a – Epidémiologie générale	p. 4
	4b – Sepsis à bactérie à Gram négatif	p. 4
	4c – Sepsis à Staphylocoque Coagulase négative	p. 4
	5 – Conséquences	p. 5
	6 – Prise en charge thérapeutique	p. 5
-	<u>OBJECTIFS DE L'ETUDE</u> .....	p. 7
-	<u>METHODES</u> .....	p. 8
	1 – Design de l'étude	p. 8
	2 – Critères d'inclusion	p. 8
	3 – Données recueillies	p. 8
	4 – Définitions	p. 8
	5 – Objectifs	p. 9
	6 – Analyses statistiques	p. 9
-	<u>RESULTATS</u> .....	p. 10
	1 – Population	p. 10
	2 – Hémocultures	p. 12
	3 – Bactériémies prouvées	p. 12
	3a – Description générale	p. 12
	3b – Prothèse vasculaire	p. 12
	3c – Méthode diagnostique	p. 12
	A/ Les hémocultures	p. 12
	B/ Marqueurs biologiques	p. 13
	4 – Epidémiologie bactérienne	p. 14
	4a – Tous les épisodes	p. 14
	4b – Comparaison 1 <sup>er</sup> et autres épisodes	p. 15
	4c – Résistance bactérienne	p. 15
	5 – Antibiothérapie	p. 16
-	<u>DISCUSSION</u> .....	p. 18
	1 – Population	p. 18
	2 – Bactériémie prouvée	p. 18
	2a – Méthode diagnostique	p. 18
	2b – Prothèse vasculaire	p. 19
	2c – Epidémiologie bactérienne	p. 19
	2d – Résistance	p. 20
	2e – Antibiothérapie	p. 20
	A/ Effets adverses	p. 20
	B/ Choix des antibiotiques	p. 20
	C/ Durée de l'antibiothérapie	p. 21
-	<u>CONCLUSION</u> .....	p. 22
-	<u>BIBLIOGRAPHIE</u> .....	p. 24

# INTRODUCTION

Les infections sont une des principales complications du séjour d'un prématuré en réanimation néonatale. Ces infections sont classées en 2 entités qui se distinguent par leur délai d'apparition : les infections néonatales bactériennes précoces (Early Onset Sepsis EOS) et les sepsis secondaires (Late Onset Sepsis LOS).

Les EOS correspondent aux infections survenant dans les premiers jours de vie et sont la conséquence d'une transmission verticale maternelle. Ce sont principalement des infections à Streptocoque du groupe B et *Escherichia Coli*. Leur incidence a diminué dans les dernières décennies grâce aux progrès des prises en charge obstétricales péri-partum et notamment l'introduction d'une antibiothérapie per partum en présence de facteurs de risque infectieux.

Les LOS sont quant à eux définis par un sepsis débutant après 48 - 72 heures de vie et sont majoritairement la conséquence d'une transmission horizontale, en particulier nosocomiale. Leur prévalence n'a que peu diminué ces dernières décennies malgré la mise en place de mesures de prévention. Cependant, avec les progrès en néonatalogie, les prématurés sont pris en charge de plus en plus tôt et leur survie augmente ce qui rend cette population plus large et plus fragile qu'avant (1).

Les populations touchées par les EOS sont différentes de celles des LOS. En effet, les nouveaux nés à terme développeront beaucoup plus fréquemment des EOS, tandis que les prématurés développeront plus fréquemment des LOS (environ 20% de LOS versus 2% d'EOS dans cette population).

# **SEPSIS SECONDAIRE**

## **1 - DEFINITIONS**

Il n'y a, à l'heure actuelle, pas de définition consensuelle concernant les LOS. Dans beaucoup de publications, le sepsis est considéré comme secondaire lorsqu'il débute après 72 heures de vie, alors que dans d'autre, le seuil est à 48 heures (2). Le seuil de 72 heures est celui qui ressort majoritairement des publications.

Le sepsis est affirmé par la mise en évidence d'un germe dans une culture de liquide normalement stérile (hémoculture ou liquide cérébro rachidien), sans autre foyer infectieux localisé. Les germes en cause sont pour la grande majorité des bactéries, mais peuvent également être liés à une infection virale ou fongique.

Il est cependant difficile de comparer les études étant donnée l'absence de critères consensuels : dans certaines études une hémoculture positive suffit à poser le diagnostic, pour certains il faut 2 hémocultures positives, pour d'autres une hémoculture positive associée à des signes cliniques ou biologiques, et d'autres une association des critères précédents avec une antibiothérapie d'au moins 5 jours.

De plus, ces définitions ne prennent pas en compte les sepsis à culture négative (3) qui font partie des sepsis secondaires pour lesquels on ne retrouve pas de germe à l'hémoculture, mais avec des signes cliniques ou biologiques en faveur d'un sepsis. Une antibiothérapie probabiliste est introduite et poursuivie pendant quelques jours malgré l'absence de documentation.

Ces sepsis non documentés sont une identité dont beaucoup d'éléments ne sont pas compris. L'étiologie n'est pas certaine : sont-ils dû à un manque de sensibilité des hémocultures ? Sont-ils dû à une infection virale ?

Les conséquences de cette entité particulière ne sont également pas connues : certaines études retrouvent une augmentation du risque de dysplasie bronchopulmonaire (DBP) et de leucomalacie périventriculaire (LMPV) (3) alors que d'autres (4) ne retrouvent pas d'augmentation du risque de co morbidité majeure (DBP, LMPV, rétinopathie du prématuré (ROP)).

## **2 - FACTEURS DE RISQUE**

Les sepsis secondaires touchent principalement les prématurés avec une incidence inversement proportionnelle à l'âge gestationnel : elle touche environ 36% (1) des moins de 28 semaines d'aménorrhée (SA) et atteint même les 56% des 24-25 SA (5).

Plus le prématuré naît à un faible âge gestationnel et plus il est immature (et notamment une immaturité de son système immunitaire) et sera donc plus sensible aux infections. En effet il possède une immunité inné et acquise mais elles sont moins bien développées que celle d'un nouveau-né à terme (6). Toutes les cellules et éléments (leucocytes, cytokines, cellules présentatrices de l'antigène, complément ...) qui composent ces 2 systèmes sont présents mais avec des capacités diminuées : diminution de la capacité migratoire des cellules, de la phagocytose, de la réponse inflammatoire, de la lyse cellulaire...

De plus, le prématuré naissant avant le troisième trimestre de grossesse ne bénéficiera pas du passage transplacentaire d'anticorps maternels (Immunoglobuline G). Les réponses contre les agents infectieux sont donc moins efficaces et le prématuré plus à risque de développer une infection.

Le poids de naissance est également un facteur de risque de ces infections avec une incidence inversement proportionnelle au poids de naissance (7).

Le nouveau-né extrême prématuré avec retard de croissance est donc le candidat idéal à ce type d'infection.

Durant son séjour en réanimation, le nouveau-né prématuré va poursuivre son développement et acquérir son autonomie. Cependant, plus l'AG est faible, plus le prématuré est immature et plus son séjour en réanimation sera long et nécessitera des dispositifs invasifs.

Parmi ces dispositifs invasifs, le cathéter central est un des principaux facteurs de risque de sepsis secondaire (7). En effet, il entraîne une effraction cutanée causant une porte d'entrée infectieuse pouvant aboutir à un sepsis. Les germes généralement retrouvés sont ainsi ceux de la flore cutanée.

Les sondes d'intubation sont également pourvoyeuses d'infection, et notamment des pneumopathies.

Le jeûne est également un facteur de risque d'infection secondaire. La mise au repos du tube digestif entraîne une augmentation du risque de translocation digestive et d'infection par ce biais.

De plus, lors d'un jeûne, le nouveau-né sera alimenté par une nutrition parentérale exclusive sur un cathéter central. La nutrition parentérale exclusive semble également être un facteur de risque, indépendamment du cathéter central (8).

### **3 – METHODES DIAGNOSTIQUES**

#### **3a – Signes cliniques**

Le diagnostic d'un sepsis secondaire n'est pas aisé étant donné la faible symptomatologie et le peu d'éléments biologiques permettant de nous orienter. De plus, les signes cliniques, lorsqu'ils sont présents sont totalement aspécifiques et peuvent atteindre n'importe quel système (9) :

- Général : fièvre, coloration, tachycardie, hypotension, malaise, oligurie, hyperglycémie, majoration des épisodes de bradycardie désaturation
- Respiratoire : apnée, signe de lutte, augmentation des besoins en oxygène
- Digestif : ballonnement, vomissement, résidus gastriques
- Neurologique : irritabilité, hypotonie, modification de la fontanelle, convulsion

Aucun symptôme n'est spécifique et n'importe quel élément clinique ci-dessus doit faire suspecter une infection.

#### **3b – Signes biologiques**

Les signes biologiques sont également non spécifiques. On retrouve parmi eux :

- Une élévation de la CRP : au début de l'infection la sensibilité est faible mais elle augmente par la suite, c'est surtout l'évolution de celle-ci qui peut orienter le clinicien. L'augmentation de la CRP est franchement plus élevée lors des sepsis à bactéries à Gram négatif (BG-) comparé aux sepsis à bactéries à Gram positif (BG+).
- La PCT s'élève plus précocement que la CRP mais comporte une grande difficulté d'interprétation. En effet, la norme varie en fonction de l'âge gestationnel et civil. Elle n'est pas utilisée pour le moment en pratique courante pour détecter des infections.
- Une hyperleucocytose ou une leucopénie peuvent être retrouvées de manière non spécifique mais le taux de globules blancs peut rester normal
- Une augmentation du ratio neutrophile immature/neutrophiles totaux, non pratiqué en routine
- Une thrombopénie, non spécifique et inconstante

- Le dosage de l'IL8 et IL6, non pratiqué en routine

Ainsi, c'est un faisceau d'arguments cliniques et biologiques qui fait suspecter un sepsis secondaire, qui sera confirmé par la découverte d'un germe à l'hémoculture.

### **3c – Critères bactériologiques**

Le diagnostic d'un sepsis secondaire passe par la positivité d'une hémoculture. Cependant en néonatalogie, il est parfois difficile de prélever des hémocultures. Il est recommandé pour les hémocultures de prélever au minimum 1 ml. En effet, afin de détecter de faibles charges bactériémiques (< 4 UFC/mL) qui ne sont pas si rares en néonatalogie, un volume minimal de 1 ml est nécessaire (10).

Contrairement à l'adulte ou l'enfant plus grand, en néonatalogie le prélèvement d'hémoculture centrale et périphérique avec le différentiel de pousse n'est pas une pratique courante. En effet, les hémocultures sur cathéters centraux sont souvent difficiles à prélever de par la taille et l'absence de reflux de ces cathéters.

## **4 – EPIDEMIOLOGIE**

### **4a – Epidémiologie générale**

Les sepsis secondaires chez les prématurés ont une incidence d'environ 20 % dans les pays développés occidentaux. Le premier épisode de ce type d'infection survient en moyenne entre 14 et 16 jours de vie.

Dans les pays développés occidentaux, la grande majorité de ces sepsis est liée à des BG+ (70-80%) (1), avec une franche prédominance des Staphylocoques à coagulase négative (SCN) : 46 % au Canada (11), 52 % aux Etats-Unis (12), 66 % en Allemagne (13) et en France (14). Les autres BG+ retrouvées sont le *Staphylococcus aureus* (11 à 17% selon les études) et *Enterococcus species* (4%).

Les BG- sont plus rares (10 à 25 %) avec *Escherichia coli* (6 à 10%), *Klebsiella species* (6%) et *Enterobacter species* (3%).

On retrouve également quelques infections fongiques à *Candida* principalement (2 à 3%).

Ce profil épidémiologique est différent dans les pays en voie de développement et en Asie. En Chine par exemple (15), les BG+ représentent seulement 31 % des sepsis secondaires, avec des SCN retrouvés dans seulement 20 % des cas. Les BG- sont en revanche majoritaires et sont retrouvées dans 52 % des cas, la plus fréquente étant *Klebsiella pneumoniae* (25.5%). Les infections fongiques sont également bien plus nombreuses, 17 % des cas.

### **4b – Sepsis à bactérie à Gram négatif**

Les bactériémies à Gram négatif sont donc moins souvent rencontrées dans nos régions, mais ces infections sont plus graves et les manifestations plus sévères que les BG+ (16). Le taux de mortalité atteint 36 % (17) et en fait toute la gravité de ces infections. Les sepsis à BG- évoluent également plus rapidement en comparaison avec les sepsis à BG+. On retrouve également des signes cliniques plus marqués avec des enfants présentant plus de signes généraux et également une élévation plus importante de la CRP.

### **4c – Sepsis à Staphylocoque Coagulase négative**

Ces germes sont présents sur l'épiderme et ne sont pas pathogènes chez l'adulte bien portant. En revanche, ils peuvent le devenir chez l'immunodéprimé. Le prématuré étant immature sur le plan immunologique notamment, ces germes peuvent donc devenir pathogène et infecter l'enfant.

De par la présence de ces germes sur l'épiderme, il est important, mais souvent difficile, de faire la différence entre une contamination et une réelle bactériémie. Afin d'aider le clinicien à faire cette différence, il est recommandé de prélever 2 hémocultures différentes (18) pour poser le diagnostic de sepsis à SCN.

Ces bactériémies sont les plus fréquentes : environ deux tiers des sepsis secondaires. Elles sont généralement peu symptomatiques, et n'entraîne pas ou peu de mortalité. Cependant, elles comportent des conséquences neuro développementales non négligeables (4), et nécessitent donc une prise en charge par antibiothérapie afin d'éviter le risque de telles séquelles.

## **5 – CONSEQUENCES**

Les sepsis, et notamment ceux à BG-, peuvent avoir une évolution rapidement fatale. Tout retard de prise en charge peut mener au décès de l'enfant. La mortalité des sepsis secondaire est de 10 à 20 % mais elle peut aller jusqu'à 36% lors de sepsis à BG- (17). Ces infections sont donc redoutables et imposent donc une mise sous antibiothérapie la plus précoce possible pour éviter l'aggravation de l'enfant.

Les conséquences à court et moyen terme de ces sepsis comportent : la persistance du canal artériel, la DBP, l'entéocolite ulcéro nécrosante (ECUN), la ROP ainsi que l'augmentation de la durée d'hospitalisation et donc du coût de celle-ci (19).

Les sepsis secondaires sont également pourvoyeurs de conséquences à plus long terme et notamment neuro développementales (4) (20) : par infection directe du système nerveux central ou indirecte par inflammation. Elle entraîne des paralysies cérébrales (21), des scores de Bayley plus bas, un déficit cognitif, un retard moteur, des troubles de la vision et de l'audition, ainsi que des convulsions (22). Concernant les sepsis à SCN, il semblerait qu'il n'y ait pas d'augmentation de séquelle à court terme mais il a été démontré qu'ils entraînent des conséquences neuro développementales comme décrites ci-dessus.

## **6 – PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

Devant la morbi-mortalité de ces sepsis, lorsqu'une telle infection est suspectée, une antibiothérapie probabiliste est introduite d'emblée.

Il n'y a, à l'heure actuelle, pas de recommandations consensuelles concernant l'antibiothérapie probabiliste à initier en cas de suspicion de sepsis secondaire en néonatalogie.

Dans la plupart des centres, l'association Vancomycine, Céfotaxime et Gentamicine est introduite (23) :

- La Vancomycine afin de couvrir une infection sur cathéter, avec pour cible les Staphylocoques
- Le Céfotaxime pour couvrir les BG-
- La Gentamicine en cas de résistance mais également en synergie aux antibiotiques précédents pour contrer un sepsis potentiellement sévère.

Cette antibiothérapie probabiliste à large spectre est probablement excessive et entraîne une surconsommation d'antibiotiques comportant des conséquences.

Dans certains pays développés des recommandations commencent à émerger pour une association à spectre plus étroit : Oxacilline et un aminoglycoside. La Vancomycine est supprimée de l'antibiothérapie probabiliste, tout comme le Céfotaxime,

considérés comme ayant un spectre trop large non justifié et ayant un fort risque d'entraîner des résistances.

La durée de l'antibiothérapie recommandée en cas de bactériémie est de 7 à 14 jours, et 14 à 21 jours en présence d'une méningite associée (24). La durée de traitement des sepsis non documentés est également discutée, dans la plupart des études la durée recommandée est de 5 jours.

Les antibiotiques entraînent l'émergence de résistance, une dysrégulation des manifestations inflammatoires, une perturbation du microbiote. Une utilisation excessive et non justifiée des antibiotiques n'est pas sans risque et entraîne une majoration du risque d'ECUN et de décès comparée à une utilisation raisonnée des antibiotiques (25).

Leur prescription doit donc être justifiée et réévaluer régulièrement. L'antibiothérapie doit être adaptée dès l'identification d'un germe et selon son antibiogramme afin de diminuer le spectre de l'antibiothérapie tout en restant actif sur le germe.

# **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Cette étude s'intègre dans un objectif de travail sur les durées d'antibiothérapie dans notre service de néonatalogie afin de diminuer la pression antibiotique globale. Ce travail a pour but d'analyser l'incidence des bactériémies secondaires chez les grands prématurés hospitalisés au CHU de CAEN, durant leur séjour en réanimation ou aux soins intensifs, ainsi que de décrire l'épidémiologie bactérienne et notre utilisation des antibiotiques dans ces situations cliniques d'infections secondaires suspectées ou prouvées.

# **METHODES**

## ***1 - DESIGN DE L'ETUDE***

C'est une étude descriptive, rétrospective et mono centrique, menée au sein du CHU de Caen dans le service de néonatalogie de niveau 3. La période de recueil s'étend du 1<sup>er</sup> janvier 2021 jusqu'au 31 décembre 2021. Les prématurés nés durant cette période ont été suivis jusqu'à leur sortie du service.

## ***2 - CRITERES D'INCLUSION***

Les critères d'inclusion étaient tous les prématurés de moins de 32 SA (jusqu'à 31 SA + 6 jours inclus), nés en 2021, vivants à 72 heures de vie et hospitalisés dans le service de réanimation ou soins intensifs de néonatalogie du CHU de Caen ayant bénéficié d'au moins un prélèvement d'hémoculture après 72 heures de vie.

Il n'y avait pas de critère d'exclusion.

## ***3 - DONNEES RECUEILLIES***

Les données démographiques de tous ces patients ont été recueillies :

- le sexe,
- le terme de naissance en semaines d'aménorrhées révolues,
- le poids de naissance en gramme,
- la présence d'un retard de croissance intra utérin (RCIU) défini par un poids inférieur au 3<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> percentile selon les courbes Audipog,
- le mode d'accouchement (accouchement voie basse (AVB) ou césarienne),
- la naissance in ou outborn,
- l'Apgar à 5 minutes de vie,
- la cause de la prématurité,
- l'écologie maternelle selon les prélèvements réalisés en anténatal,
- la durée de la rupture de la poche des eaux (RPDE),
- la présence d'une corticothérapie anténatale,
- les cultures du prélèvement vaginal (PV) et du placenta,
- la durée de séjour en jour
- la durée de cathéter en jour

## ***4 - DEFINITIONS***

Tout enfant ayant bénéficié d'une hémoculture était inclus dans l'analyse car considéré comme suspect d'infection bactérienne secondaire. Un enfant pouvait durant son séjour avoir plusieurs suspicions d'infections.

Nous avons regroupé en un même épisode de suspicion d'infection les hémocultures prélevées dans un délai de moins de 5 jours. Pour chaque épisode de suspicion, nous avons recueilli la CRP maximale, l'antibiothérapie introduite et sa durée.

Pour chaque hémoculture prélevée était recueilli le jour de prélèvement, lorsqu'elle était positive le/les germe(s) retrouvé(s), la résistance de ces germes et son délai de positivité.

Nous avons identifié 6 entités diagnostiques selon les résultats des prélèvements bactériologiques et les durées d'antibiothérapie (Tableau 1) :

- Bactériémie prouvée (LOS) : lorsque l'hémoculture retrouvait au moins un germe, et qu'une antibiothérapie d'au moins 5 jours était administrée

- Contamination : lorsque l'hémoculture était positive mais que l'antibiothérapie était inférieure à 5 jours
- Autre infection prouvée : lorsque l'hémoculture était négative, mais qu'un autre prélèvement retrouvait un germe et que l'antibiothérapie était d'au moins 5 jours
- Sepsis clinique non documenté : lorsque l'hémoculture et autres prélèvements étaient négatifs mais que l'antibiothérapie était d'au moins 5 jours
- Absence d'infection sans antibiothérapie : quand l'hémoculture était négative et qu'aucun antibiotique n'était introduit
- Absence d'infection avec antibiothérapie : quand l'hémoculture était négative mais qu'une antibiothérapie a été introduite mais poursuivie moins de 5 jours.

Tableau 1 – Catégories utilisées pour classer les épisodes de suspicion d'infection

	Hémoculture	Antibiothérapie	Autre prélèvement
Bactériémie prouvée	+	≥ 5 jours	-
Contamination	+	< 5 jours	-
Autre infection prouvée	-	≥ 5 jours	+
Sepsis non documenté	-	≥ 5 jours	-
Absence d'infection sans ATB	-	Non	-
Absence d'infection avec ATB	-	< 5 jours	-

## 5 - OBJECTIFS

L'objectif principal est de calculer l'incidence des bactériémies chez les moins de 32 SA, hospitalisés au CHU de Caen.

Les objectifs secondaires sont :

- la description épidémiologique des épisodes de suspicion d'infection, leur délai d'apparition
- la description de l'antibiothérapie probabiliste initiée et totale reçue
- le calcul du nombre d'hémoculture par suspicion d'épisode infectieux, leur taux de positivité et leur délai de pousse
- la description de la présence ou non d'une prothèse vasculaire (cathéter veineux ombilical (CVO), cathéter épi cutané cave (KTECC), voie veineuse périphérique (VVP)) au début de l'épisode de bactériémie ainsi que son délai depuis la pose. Si l'infection débutait moins de 48h après l'ablation d'un dispositif vasculaire, alors ce dernier était considéré comme présent au moment de la suspicion d'infection.

## 6 - ANALYSES STATISTIQUES

La comparaison des groupes sans et avec suspicion de sepsis a été réalisée par des test de Student pour les données quantitatives et test du Khi2 pour les données qualitatives. Ces tests ont été réalisés à l'aide de la plateforme BiostaTGV.

Les données sont présentées avec des médianes et écarts type pour les variables quantitatives, et des pourcentages pour les variables qualitatives.

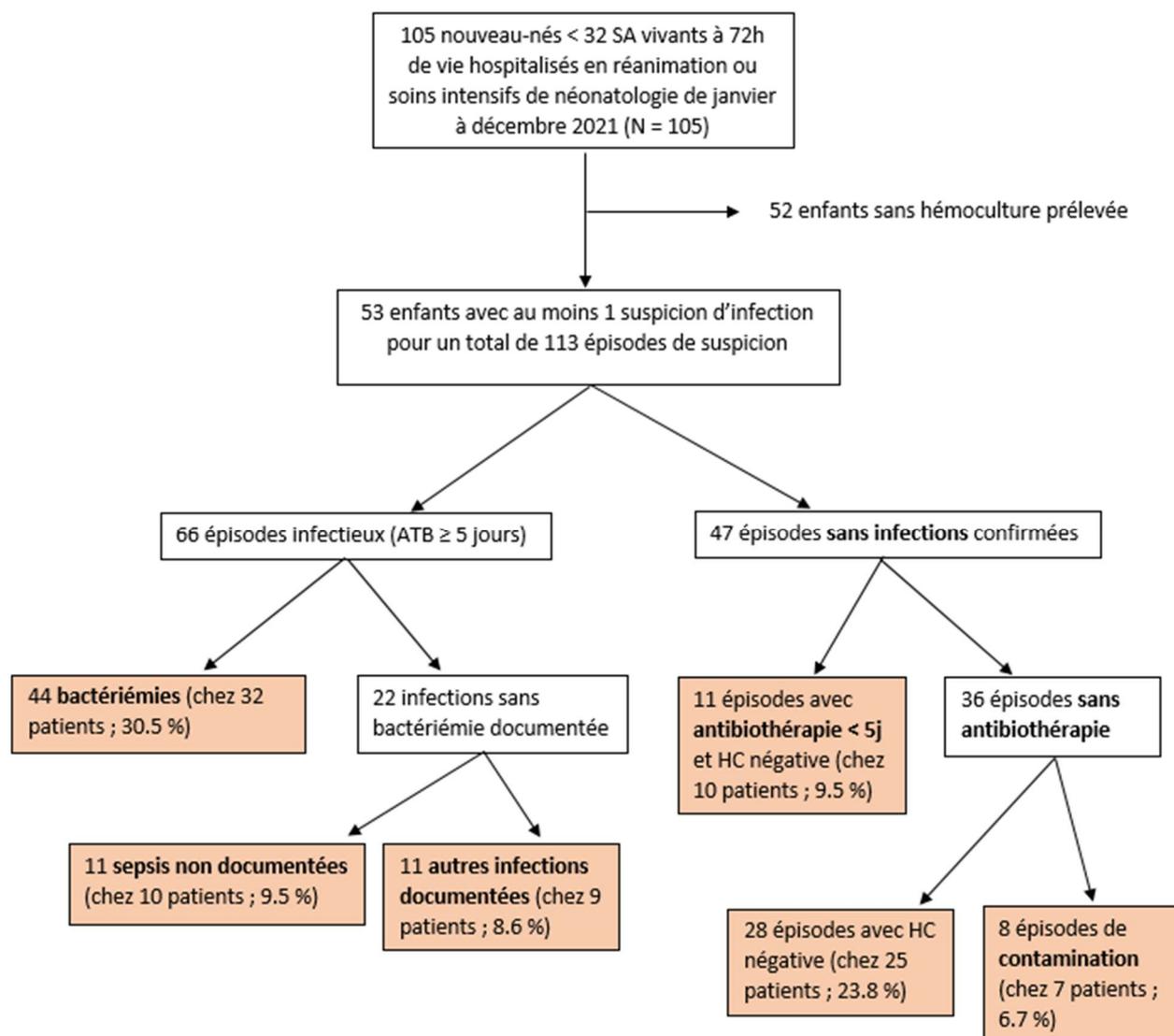
Les calculs des moyennes, quartiles et pourcentages ainsi que la réalisation des graphiques ont été effectués à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

# RESULTATS

## 1 - POPULATION

Parmi tous les prématurés hospitalisés au CHU de CAEN nés avant 32 SA et nés de janvier à décembre 2021, la moitié ont été suspects de sepsis pendant leur séjour. Nous avons pu classer les 53 patients et les 113 épisodes selon les 6 catégories de diagnostics défini dans les méthodes (Figure 1).

Figure 1 – Flow chart de l'étude



Après comparaison des données démographiques des groupes des nouveau-nés suspect d'infection (avec prélèvement d'au moins une hémoculture durant le séjour) et des nouveau-nés sans hémoculture, nous avons retrouvé une différence significative pour : l'âge gestationnel et le poids de naissance (plus faible dans le groupe suspicion d'infection), l'absence de corticothérapie anténatal, ainsi que la durée plus prolongée de cathéter (notamment de KTECC) et une durée d'hospitalisation plus importante chez le groupe avec suspicion d'infection. (Tableau 2)

Tableau 2 - Données démographiques des patients suspects d'infection vs sans hémoculture prélevée

	Patients avec hémocultures prélevées N = 53	Patients sans hémoculture N = 52	
Sexe, n (%)			
Masculin	31 (58,5)	34 (65.4)	<i>p</i> = 0.47
Féminin	22 (41,5)	18 (34.6)	
Age gestationnel en SA, médiane [IQR]	27 [26 – 29]	29 [28 – 30]	<i>P</i> < 0.001
Poids de naissance en g, médiane [IQR]	885 [750 – 1040]	1337 [1107 – 1500]	<i>P</i> < 0.001
RCIU, n (%)			
< 10 <sup>ème</sup> percentile	15 (28.3)	3 (5.8)	<i>p</i> = 0.002
< 3 <sup>ème</sup> percentile	9 (17)	3 (5.8)	<i>p</i> = 0.07
Voie d'accouchement, n (%)			
AVB	14 (26.4)	17 (32.7)	<i>p</i> = 0.48
Césarienne	39 (73.6)	35 (67.3)	
Lieu de naissance, n (%)			
Inborn	42 (79.2)	47 (90.4)	<i>p</i> = 0.11
Outborn	11 (20.8)	5 (9.6)	
Apgar à M5, médiane [IQR]	6 [4 – 8]	8 [5 – 10]	<i>p</i> = 0.08
Cause prématurité, n (%)			
Spontanée	20 (37.7)	28 (53.8)	<i>p</i> = 0.10
Fœtale	19 (35.8)	12 (23.1)	<i>p</i> = 0.15
Vasculaire maternelle	11 (20.8)	4 (7.7)	<i>p</i> = 0.06
Chorioamniotite	2 (3.8)	4 (7.7)	<i>p</i> = 0.39
HRP	1 (1.9)	3 (5.8)	<i>p</i> = 0.30
Autre cause maternelle	0	1 (1.9)	<i>p</i> = 0.31
RPDE > 12h, n (%)	20 (37.7)	21 (40.4)	<i>p</i> = 0.78
Corticothérapie anté natale, n (%)	33 (62.3)	43 (82.7)	<i>p</i> = 0.02
Germe PV, n (%)			
Positif	16 (30.2)	19 (36.5)	<i>p</i> = 0.49
Négatif	18 (34)	23 (44.2)	<i>p</i> = 0.28
Non réalisé	19 (35.8)	10 (19.2)	
Culture placenta, n (%)			
Positif	9 (17)	10 (19.2)	<i>p</i> = 0.76
Négatif	8 (15.1)	12 (23.1)	<i>p</i> = 0.30
Non réalisé	36 (67.9)	30 (57.7)	
Durée de voie centrale en jours, moyenne	29.6	7.4	<i>P</i> < 0.001
CVO	3.8	3.8	<i>p</i> = 0.52
KTECC	24.1	3.5	<i>p</i> < 0.001
Longueur du séjour en réa/SI en jours, moyenne	62	25.6	<i>p</i> < 0.001

## 2 - HEMOCULTURES

Parmi ces patients, nous avons recensé 113 épisodes de suspicion d'infection au total, avec 166 hémocultures prélevées dont 23 hémocultures centrales. Le taux de positivité des hémocultures périphériques était de 38 %, tandis que celui des hémocultures centrales était de 26 %. Les cas de contamination étaient retrouvés sur des hémocultures périphériques uniquement.

## 3 - BACTERIEMIES PROUVEES

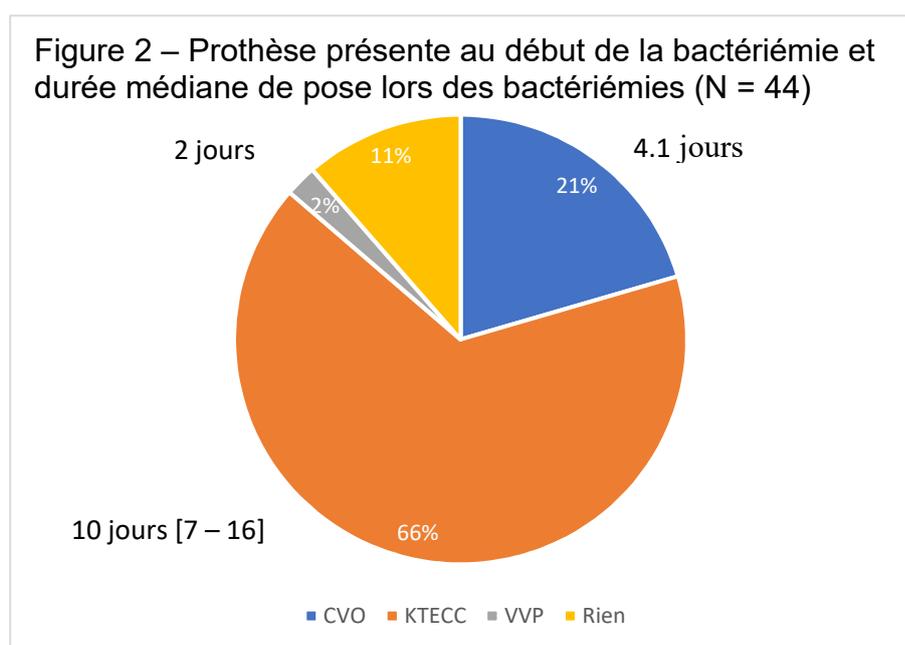
### 3a – Description générale

Les épisodes de bactériémies prouvées ont été retrouvés à 44 reprises, et ont concerné 32 patients différents (Figure 1). Le taux d'incidence des bactériémies était donc de 30.5 % chez les patients de moins de 32 SA.

La médiane de survenue du premier sepsis était de 10 jours [5 – 17.2].

Sur les 32 prématurés qui ont fait au moins un épisode de bactériémie, 22 patients n'en ont fait qu'un seul. Trente pourcent de ces patients ont fait au moins 2 épisodes de bactériémie (8 patients ont fait 2 épisodes et 2 patients en ont fait 3).

### 3b – Prothèse vasculaire



La majorité des épisodes de bactériémie débute en présence d'une prothèse intra vasculaire et dans 87 % (38 épisodes/44) une voie centrale (Figure 2).

Les épisodes de bactériémies ayant débutées en présence d'un CVO ou KTECC (ou après moins de 2 jours d'ablation) ont été retrouvés dans 38 cas, la densité d'incidence des bactériémies était de 20.3 bactériémies pour

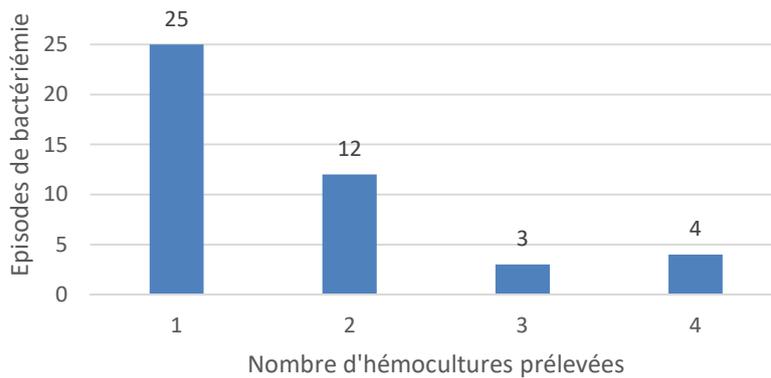
1000 KT-jours. La densité d'incidence est un peu plus élevée pour les CVO avec 22.2 bactériémies pour 1000 CVO-jours tandis qu'elle est de 20.3 bactériémies pour 1000 KTECC-jours.

### 3c – Méthode diagnostique

#### A/ Les hémocultures

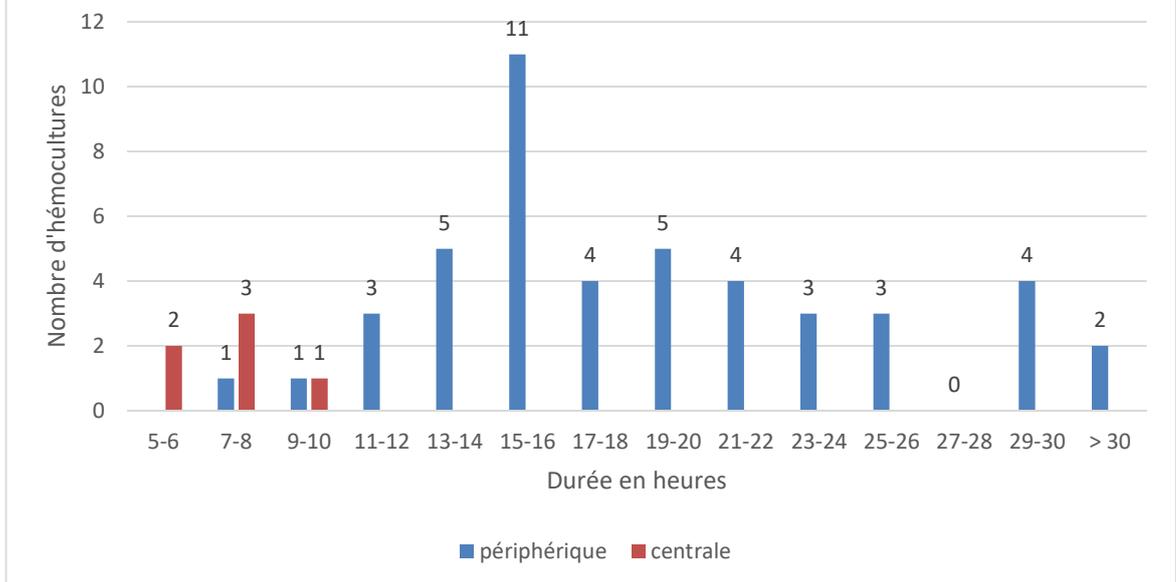
Lors des épisodes de bactériémie, au moins 2 hémocultures différentes ont été prélevées dans seulement 19 cas sur 44, soit 43 % (Figure 3).

Figure 3 – Nombre d'hémocultures prélevées par épisode de bactériémie (N = 44)



La durée de pousse des hémocultures concernant les épisodes de bactériémies avait pour médiane 18.6 heures [15.4 – 24] pour les hémocultures périphériques et une médiane de 7.2 heures [6.9 – 8.2] pour les hémocultures centrales (Figure 4). A noter que la durée de pousse lors des cas de contamination avait une médiane de 26 heures [18.1 – 32.4].

Figure 4 – Durée de pousse des hémocultures (contaminations exclues)



Dans 13 épisodes de bactériémies, des hémocultures périphériques et centrales ont été prélevées lors du même épisode. Dans seulement 4 cas sur 13, le germe retrouvé était identique. Dans 7 cas sur 13, un germe différent était retrouvé.

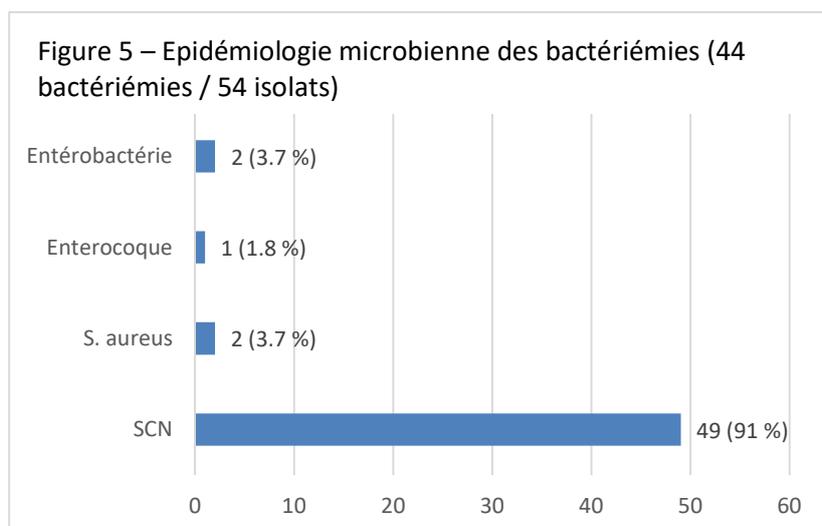
### *B/ Marqueurs biologiques*

Dans les épisodes de bactériémie, la CRP médiane était de 18.5 mg/L [10 – 47]. Elle était également augmentée dans les épisodes de sepsis non documentés avec pour médiane 17 mg/L [16 – 30].

Chez les patients non infectés, la CRP était nulle chez ceux n'ayant pas eu d'antibiothérapie alors qu'elle avait pour médiane 7 mg/L [2 – 14.5] chez ceux ayant reçu des antibiotiques.

## 4 - EPIDEMIOLOGIE BACTERIENNE

### 4a – Tous les épisodes



Pour ces 44 bactériémies, il a été mis en évidence 54 isolats. En effet, lors d'un seul épisode de bactériémie, il a pu être mis en évidence plusieurs germes différents sur la même hémoculture qui étaient alors tous comptabilisés.

La très grande majorité des bactériémies sont liées à des SCN (Figure 5). Dans les autres cas nous avons retrouvé du *Staphylococcus aureus*, des Entérocoques et des Entérobactéries.

Tableau 3 – Epidémiologie microbienne des bactériémies (44 bactériémies / 54 isolats)

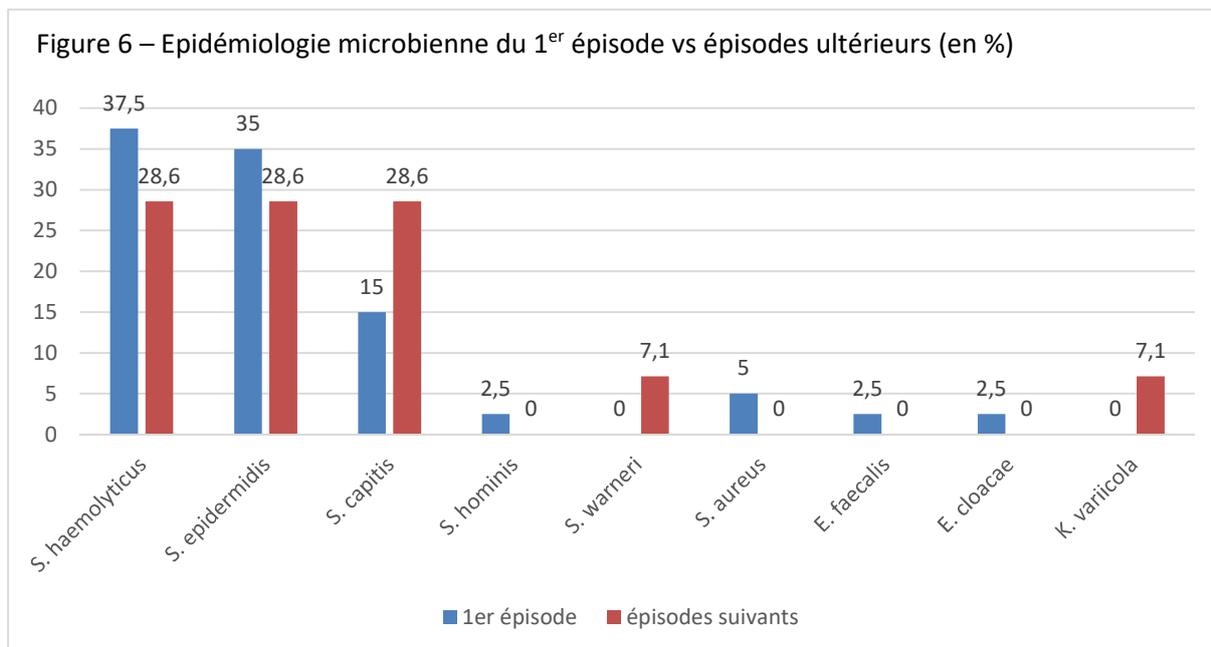
	Nombre	Pourcentage
<b>Germe à Gram positif</b>	<b>52</b>	<b>92.6</b>
<i>S. haemolyticus</i>	19	35.2
<i>S. epidermidis</i>	18	33.3
<i>S. capitis</i>	10	18.5
<i>S. warneri</i>	1	1.9
<i>S. hominis</i>	1	1.9
<i>S. aureus</i>	2	3.7
<i>E. faecalis</i>	1	1.9
<b>Germe à Gram négatif</b>	<b>2</b>	<b>3.7</b>
<i>E. cloacae</i>	1	1.9
<i>K. variicola</i>	1	1.9
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

Concernant les SCN, nous avons retrouvé du *Staphylococcus haemolyticus* (35 % de toutes les bactériémies), du *Staphylococcus epidermidis* (33 %), du *Staphylococcus capitis* (18.5 %), du *Staphylococcus warneri* (1.8 %) et du *Staphylococcus hominis* (1.8 %) (Tableau 3).

#### 4b – Comparaison 1<sup>er</sup> et autres épisodes

Après comparaison des espèces microbiennes retrouvées lors du premier épisode de sepsis et du deuxième, les SCN restent les germes les plus fréquemment retrouvés (Figure 6).

Chez les patients qui ont contracté au moins 2 bactériémies, dans 5 cas sur 10 le germe était identique à l'épisode antérieur (tous des SCN).

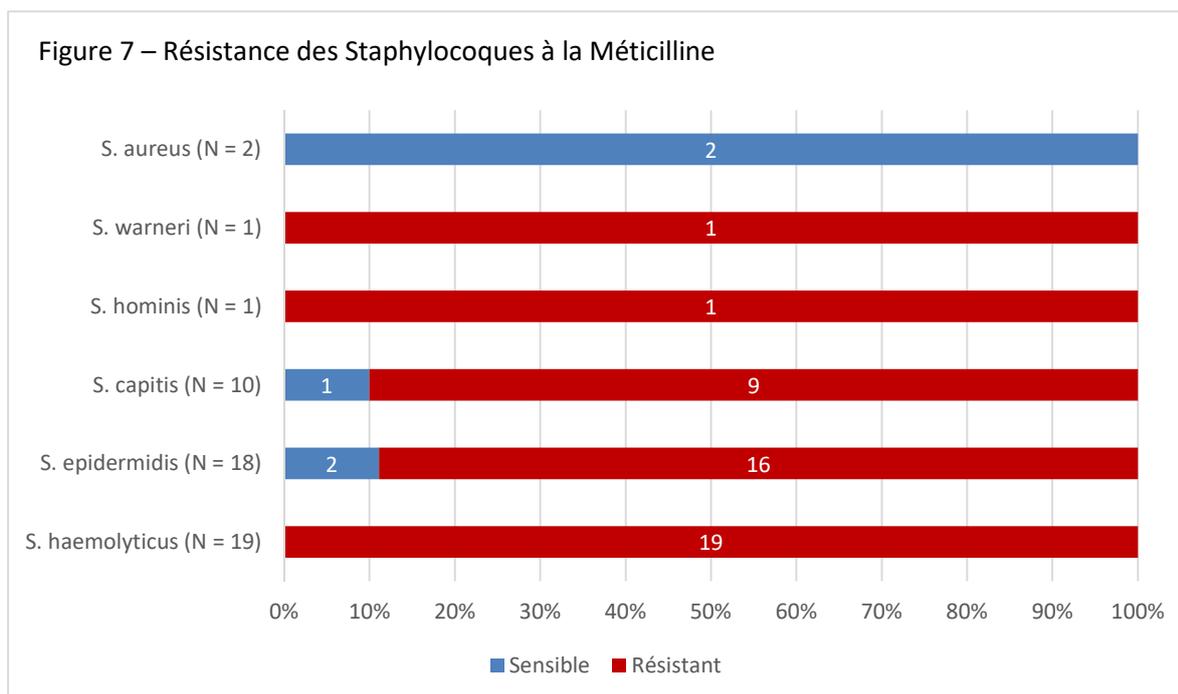


A noter que pour tous les épisodes de contamination, l'hémoculture retrouvait un SCN.

#### 4c – Résistance bactérienne

La grande majorité des staphylocoques (90%) retrouvés étaient résistants à la Méricilline, dont 94 % des SCN étaient résistants (Figure 7).

Aucun des Entérobactéries et Entérocoques retrouvés dans les bactériémies n'était BLSE.



## 5 - ANTIBIOTHERAPIE

Dans les bactériémies, l'antibiothérapie probabiliste la plus fréquemment mise en place est l'association Vancomycine, Céfotaxime et Gentamicine. Elle est retrouvée dans 70% des cas. D'autres antibiotiques sont utilisés de manière plus anecdotiques (Figure 8).

La durée médiane de Vancomycine était de 7 jours tandis que celle du Céfotaxime et de la Gentamicine étaient de 2 jours (Tableau 4).

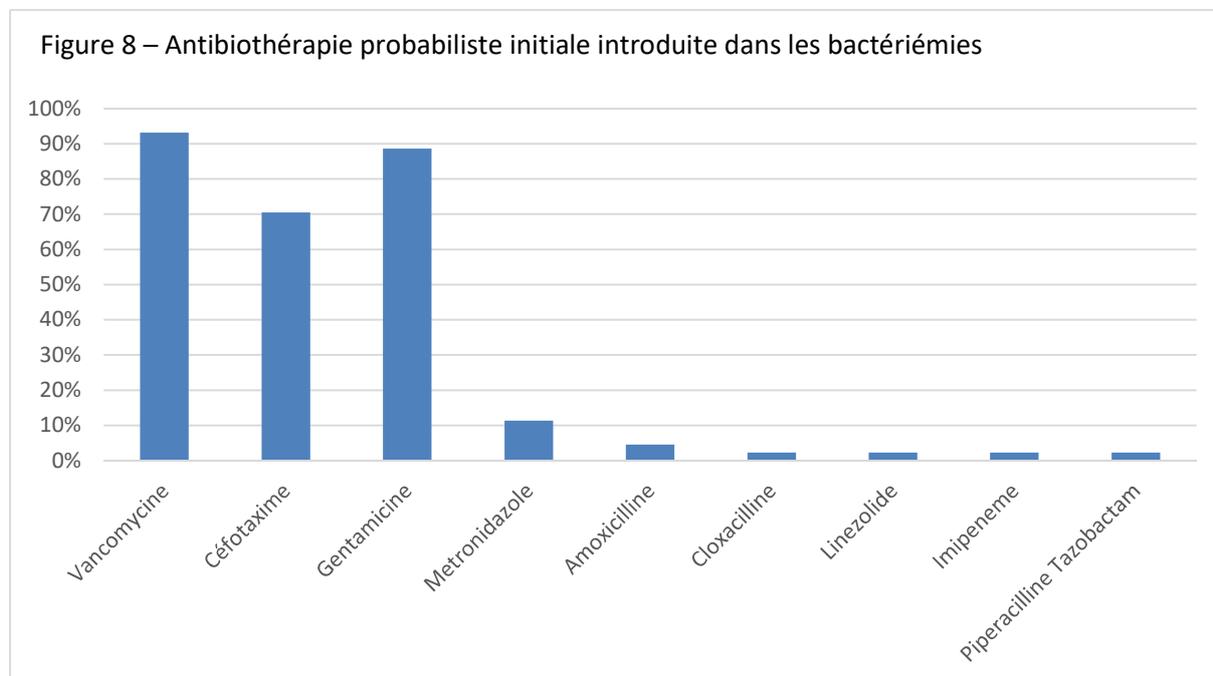
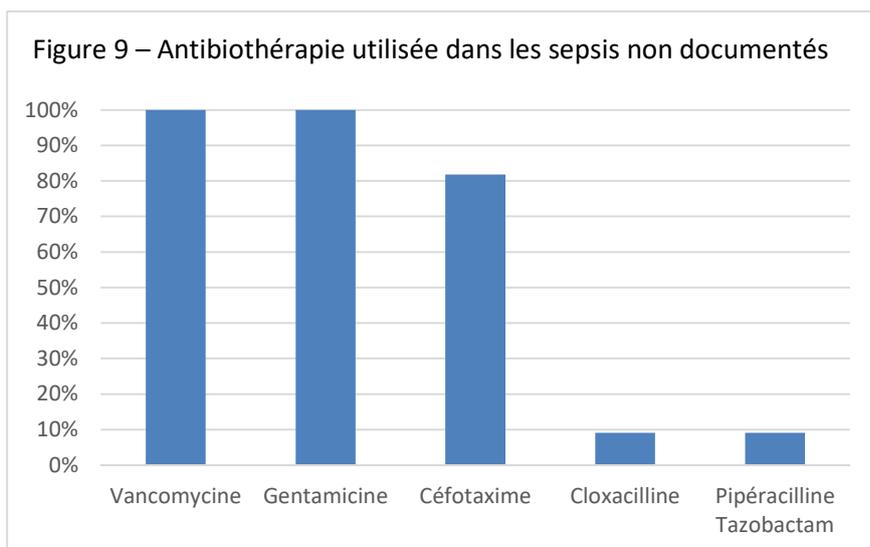


Tableau 4 – Durée des antibiotiques dans chaque catégorie où ils ont été introduits

	Minimum	1 <sup>er</sup> IQR	Médiane	3 <sup>ème</sup> IQR	Maximum
<b>Bactériémie (N = 44)</b>					
Vancomycine	1	6	7	9	21
Gentamicine	1	2	2	2	5
Céfotaxime	1	1.5	2	3.25	11
Linézolide	6	10	10	10	10
Métronidazole	1	1.25	2.5	6	14
<b>Sepsis non documentés (N = 11)</b>					
Vancomycine	1,5	3,25	6	7	8
Gentamicine	1	2	2	2	2
Céfotaxime	3	5,5	7	7	9
<b>Non infectés ayant reçus des antibiotiques (N = 11)</b>					
Vancomycine		2	2	3	
Gentamicine		1.5	2	2	
Céfotaxime		2	2	2.5	

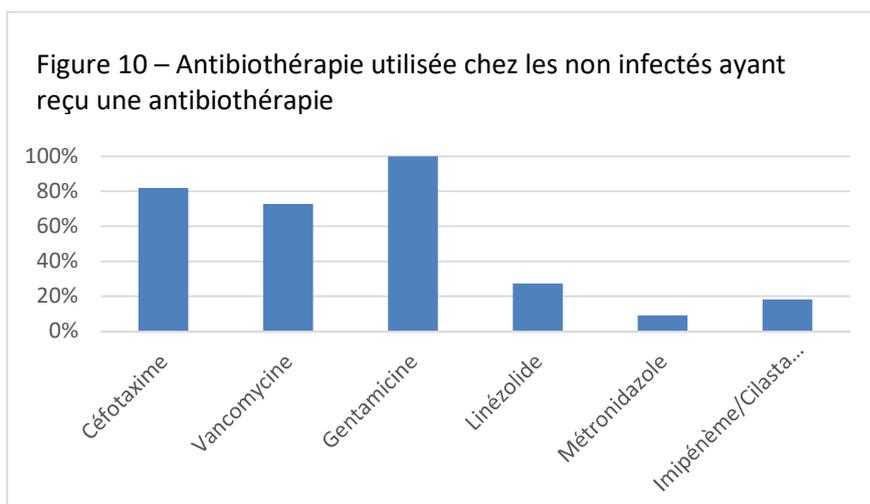
Dans les sepsis non documentés, l'antibiothérapie la plus fréquemment utilisée est également l'association Vancomycine, Céfotaxime et Gentamicine (Figure 9).



Dans tous les sepsis non documentés la Vancomycine et la Gentamicine ont été utilisés. Le Céfotaxime a été utilisé dans 82 % des cas.

La durée de traitement par Gentamicine était de 2 jours, celle de la Vancomycine avait pour médiane 6 jours et pour le Céfotaxime 7 jours (Tableau 4).

Dans les épisodes d'absence d'infection mais avec antibiothérapie administrée, l'association Vancomycine, Céfotaxime et Gentamicine était là encore administrée (Figure 10).



La Gentamicine était utilisée dans tous les cas, le Céfotaxime dans 82 % des cas et la Vancomycine dans 73 % des cas.

La durée médiane de ces antibiotiques était de 2 jours (Tableau 4).

# **DISCUSSION**

Notre étude s'intègre dans un vaste projet de diminution de la pression antibiotique dans notre service de néonatalogie. C'est la première étude réalisée dans le service qui étudie l'épidémiologie des bactériémies mais aussi nos populations suspectes d'infection bactérienne secondaire.

## ***1 - POPULATION***

Dans notre population, la moitié des prématurés de moins de 32 SA ont été suspect de sepsis durant leur séjour en néonatalogie. Les caractéristiques démographiques entre ces deux groupes étaient significativement différentes pour l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'absence de corticothérapie anténatale, la durée de cathéter et celle d'hospitalisation. Ces données sont en adéquations avec les facteurs de risque retrouvés dans la littérature de bactériémies secondaires en néonatalogie : l'âge gestationnel faible, un faible poids de naissance, la présence d'un cathéter (19) comme porte d'entrée principale.

D'après les données de la littérature, la corticothérapie anténatale n'a cependant pas d'impact sur la survenue d'un sepsis secondaire (26).

Une durée d'hospitalisation prolongée expose le nouveau-né prématuré à un risque plus élevé de bactériémie secondaire, du fait de ses comorbidités associées qui prolongent son hospitalisation mais aussi d'une exposition prolongée d'un milieu potentiellement contaminant pendant de nombreuses semaines.

## ***2 – BACTERIEMIE PROUVEES***

Trente pourcent des prématurés de moins de 32 SA ont fait au moins un épisode de bactériémie ce qui est un peu supérieur à la moyenne en France qui est de 20.1 % dans la cohorte Epipage-2(14). L'incidence des bactériémies secondaires varie entre 11 (11) et 20 % dans les grandes cohortes nationales. Ces chiffres sont tout de même difficile à comparer étant donné la disparité des critères utilisés pour définir le sepsis secondaire selon les différentes études.

### ***2a – METHODE DIAGNOSTIQUE***

Classiquement, la définition du sepsis passe par 2 hémocultures positives (surtout pour les germes commensaux afin de distinguer une réelle infection d'une contamination), hors dans cette étude dans moins de la moitié des épisodes de bactériémies plusieurs hémocultures ont été prélevées. Peut-être cela est dû à la difficulté de prélèvement chez le prématuré. Rétrospectivement, une hémoculture positive à un germe commensal chez un enfant présentant des signes cliniques de sepsis a souvent permis de conclure à une bactériémie, sans contrôle d'une deuxième hémoculture (malgré les recommandations de prélever 2 hémocultures différentes).

Il est cependant important de prélever une 2<sup>ème</sup> hémoculture lorsque la première retrouve un SCN pour faire la différence entre une contamination et une réelle infection (18). Cela permettrait probablement de mieux dépister les contaminations et donc d'arrêter l'antibiothérapie plus précocement. Le taux de bactériémie dans cette étude est probablement surestimé par ce biais-là. De plus notre travail rétrospectif n'a pas pu permettre de recueillir les critères cliniques de suspicion d'infection et nous sommes alors basés sur la durée de l'antibiothérapie pour définir si l'infection semblait cliniquement discriminante dans l'hypothèse que le clinicien ne maintient pas une antibiothérapie sans signes cliniques. Cela reste cependant un très probable biais de confusion.

Les hémocultures centrales sont rarement prélevées, probablement lié au fait de difficulté de prélèvement. En effet, la taille du cathéter ne permet pas toujours d'avoir un

reflux afin de prélever une hémoculture, en particulier sur les cathéters de type Premicath qui sont les plus petits (1 Fr) et qui ne permettent pas de prélever. Hors ces cathéters sont posés aux enfants les plus hypotrophes et prématurés donc les plus à risque de sepsis secondaire.

Nous n'avons quasiment jamais la confirmation d'une bactériémie liée au cathéter étant donné que celui-ci n'est pas souvent retiré durant l'épisode de bactériémie, nous n'avons donc pas sa culture. En effet, dans nos pratiques actuelles lors d'une bactériémie à germe commensal, le cathéter est laissé en place durant le traitement de l'infection du fait des difficultés de voie d'abord surtout en cas d'enfant cliniquement instable. Il n'est retiré que si le patient présente un deuxième épisode de bactériémie sur ce même cathéter, et généralement après l'initiation d'une antibiothérapie (qui pourra fausser la culture du cathéter).

Dans plus de la moitié des cas où une hémoculture centrale et périphérique ont été prélevées, le germe retrouvé sur l'hémoculture périphérique était différent de celui sur l'hémoculture centrale. Cela peut suggérer que la porte d'entrée infectieuse n'est pas toujours le cathéter et pourrait être liée à une translocation digestive notamment (27).

## **2b – PROTHESE VASCULAIRE**

La majeure partie des bactériémies a débuté en présence d'un cathéter (CVO ou KTECC). La densité d'incidence de 20.3 bactériémie pour 1000 KT-jours est concordante avec une étude menée à Amsterdam(28) retrouvant une densité d'incidence de 18.1 bactériémies pour 1000 KT jours. Cependant dans cette étude, la différence d'infection sur CVO et sur KTECC était plus marquée que dans la nôtre (22.1/1000 CVO-jours vs 14.4/1000 KTECC-jours).

La présence d'un CVO depuis un délai médian de 4.1 jours au début de la bactériémie est concordant avec l'étude de Sanderson qui retrouvait une augmentation du risque d'infection liée au cathéter à partir du 4<sup>ème</sup> jour après mise en place du CVO (29) et le réseau français de surveillance des bactériémies liées au cathéter NEOCAT (30) en néonatalogie.

Concernant les KTECC, dans notre étude la bactériémie débutait en moyenne au 10<sup>ème</sup> jour de vie du cathéter ce qui correspond également aux chiffres retrouvés dans NEOCAT (30) . Il est cependant difficile de définir un seuil à partir duquel le risque d'infection sur cathéter augmente fortement. Smith (31) retrouvait un délai médian de 9 jours au début de la bactériémie, 8 jours pour Sanderson (29), d'autres études antérieures ont retrouvé un risque plus important au-delà des 2 premières semaines (32) de vie du cathéter. Toutes les études s'accordent à dire que la durée de cathéter doit être la plus courte possible et qu'il doit être retiré dès qu'il n'est plus nécessaire afin de limiter le risque infectieux.

## **2c – EPIDEMIOLOGIE BACTERIENNE**

Les SCN représentent la grande majorité des germes mis en cause lors des bactériémies secondaires chez le nouveau-né prématuré. Ces germes sont présents sur l'épiderme, non pathogène chez l'adulte sain, mais deviennent pathogène chez le prématuré à cause de l'immaturité de son système immunitaire.

Lors d'infection à germes commensaux, contrairement à l'adulte pour qui les infections les plus fréquentes sont liées au *S. epidermidis* et *S.hominis*, l'épidémiologie bactérienne du prématuré est menée par le *S. haemolyticus*, *S.epidermidis* et *S.capitis*.

Quatre-vingt-dix pourcent des bactériémies étaient liées à des SCN, ce qui est plus élevée que dans d'autres études où globalement dans les pays industrialisés, les SCN représentent 53 à 78 % des épisodes de bactériémies(1).

Les BG- sont beaucoup moins fréquentes, 7.5 % dans cette étude, contre 10 à 20% environ dans les grandes cohortes européennes (11) (13) (14). Cela peut être dû au faible

nombre de bactériémies prouvées (44 épisodes). Mais ce sont ces germes qui sont responsables de la majeure partie de la mortalité pour ces infections.

## **2d - RESISTANCE**

L'antibiogramme de ces SCN retrouvait dans 94 % des cas une résistance à la Méricilline. Classiquement, ces germes commensaux sont dans la population générale sensible à la Méricilline mais le fait qu'ils soient résistants indique que ces germes proviennent probablement du milieu hospitalier et donc confirme le caractère nosocomial de ces infections, associée aux soins(33).

## **2e - ANTIBIOTHERAPIE**

Dans le service de néonatalogie de Caen, comme dans beaucoup d'autres centres en France, l'antibiothérapie probabiliste initiale comporte l'association de Vancomycine, Céfotaxime et Gentamicine. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste est très discuté et il n'y a actuellement aucune recommandation consensuelle, mais réside en France sur d'anciennes recommandations. On dénombre beaucoup d'études portant sur ce sujet mais toutes de faibles puissances (34).

### **A/ Effets adverses**

La consommation d'antibiotique n'est pas sans risque. Il est admis qu'ils augmentent le risque de sélection de micro-organismes résistants, interfèrent avec le microbiome, entraînent une dysrégulation de la réponse inflammatoire et favorisent les manifestations atopiques et augmentent le risque d'ECUN (24).

La Vancomycine augmente également le risque d'infection invasive à *Candida* (35) et de résistance des Entérocoques (36).

L'antibiothérapie doit donc être adaptée, avec une diminution du spectre dès la réception de l'identification du germe et de l'antibiogramme, afin d'éviter ces conséquences.

### **B/ Choix des antibiotiques**

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste est un équilibre à trouver entre cibler les germes les plus fréquents (BG+ et notamment les SCN et *S. aureus*) et les germes donnant les formes les plus graves et sévères (BG-).

Depuis l'émergence des résistances, de plus en plus importantes, et la connaissance des effets indésirables des antibiotiques, la tendance tend vers une antibiothérapie moins large, tout aussi efficace et comprenant moins de conséquences pour le nouveau-né.

La Vancomycine en empirique n'a pas montré de bénéfice sur la morbi-mortalité des patients (37), ni sur leur durée de séjour. La prescription plus raisonnée de Vancomycine (introduction après résultat de l'hémoculture, ou initialement si le patient est colonisé à *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (SARM) ou dans un état grave) n'augmente pas la morbi-mortalité (38).

La majorité des études récentes (39) (24) encouragent donc à ne plus utiliser la Vancomycine en empirique dans les service où le taux de SARM est faible mais plutôt de mettre en place une bi antibiothérapie par Oxacilline et Gentamicine (40). L'Oxacilline pour couvrir les BG+ (sauf service où le taux de SARM est élevé) et un aminoglycoside pour couvrir les BG- (germes donnant les formes les plus sévères).

L'Oxacilline n'est pas vraiment efficace contre les SCN. Cependant, le SCN ne donnant pas de forme sévère et fulminante, le changement d'antibiothérapie pour de la Vancomycine ne pourrait s'effectuer qu'après identification de ces germes, sans être délétère pour le patient.

Les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération seraient à réserver au suspicion de méningite, afin de ne pas induire une potentielle résistance plus tard.

La faible incidence de SARM dans les services devrait donc faire réfléchir à changer l'antibiothérapie probabiliste.

### *C/ Durée de l'antibiothérapie*

Lors des bactériémies, la Vancomycine était poursuivie en moyenne 7 jours. Il est préconisé de traiter les bactériémies entre 7 à 14 jours. Pour les SCN, il semblerait que 7 jours suffisent, alors que pour le *S.aureus*, une antibiothérapie de 7 jours entraîne plus d'échec de traitement comparé à 14 jours (41).

Concernant les sepsis non documentés, l'antibiothérapie introduite était généralement Vancomycine, Céfotaxime et Gentamicine avec une durée médiane de traitement de 6, 7 et 2 jours respectivement. Ces sepsis entraînent une consommation d'antibiotiques plus importante qu'un sepsis documenté, car devant l'absence de germe retrouvé, l'antibiothérapie à large spectre est poursuivie pendant toute la durée du traitement. Cette entité pourrait être liée en partie à un défaut de mise en évidence de germe sur les hémocultures. Il est donc important d'avoir des prélèvements d'hémocultures dans de bonnes conditions et avec un volume suffisant afin de ne pas passer à côté de l'identification d'un germe. En évitant certains cas de sepsis non documentés, la consommation d'antibiotique serait donc revue à la baisse.

Concernant le traitement de ces sepsis non documentés, la durée d'antibiothérapie est assez discutée, mais la majorité des études tendent vers une durée maximale de 5 jours (24), une durée prolongée au-delà de 5 jours entraînant une augmentation du risque d'ECUN et décès (42).

La majorité des hémocultures poussent dans les 24h. La médiane de pousse des SCN est un peu plus élevée que celle des autres germes, aux alentours de 28h dans les études anciennes (43).

Quatre vingt dix huit pourcent des hémocultures, si elles sont positives, poussent dans les 48h (17) (44). Les 2 % restantes qui poussent en plus de 48h sont généralement des contaminations ou retrouvent des SCN. Il est donc recommandé d'arrêter l'antibiothérapie après 48h si l'hémoculture ne pousse pas et que le patient est asymptomatique. Il est donc nécessaire de réévaluer, au plus tard à H48, l'indication de poursuivre ou non l'antibiothérapie.

Dans les études plus récentes, il est discuté de rapprocher le seuil de réévaluation de l'antibiothérapie à H24-H36 (24) étant donné que la médiane de pousse est inférieur à 24 heures dans ces études. Nos résultats appuient également cette perspective car plus de 80% des hémocultures ont poussé dans les premières 24 heures. Cela permettrait de diminuer la pression antibiotique et d'éviter leurs effets indésirables.

# CONCLUSION

Le nouveau-né prématuré est exposé dans son parcours en réanimation et soins intensifs aux infections associées aux soins, la porte d'entrée principale étant la présence d'un cathéter. Les cathéters chez les grands prématurés sont des dispositifs dont on ne peut se passer, il est néanmoins indispensable de les enlever dès qu'il ne sont plus nécessaires afin de limiter le risque infectieux.

La moitié des prématurés de moins de 32 SA a été suspecte au moins une fois d'infection secondaire pour laquelle une hémoculture a été prélevée. L'incidence des bactériémie secondaire au CHU de Caen chez les prématurés de moins de 32 SA était de 30 % pour les enfants nés en 2021, un peu supérieur à la moyenne française. Le délai moyen du premier épisode de bactériémie secondaire était de 10 jours.

Les germes les plus fréquemment en cause sont les SCN, retrouvés dans 90% des cas, et quasiment tous résistants à la Méricilline suggérant leur origine nosocomiale. Ces germes sont les plus courants dans les bactériémies secondaires et également les moins pourvoyeurs de morbi-mortalité, même s'ils comportent des conséquences sur le neuro-développement. Cependant, ces germes ne sont pas toujours pathogènes et peuvent être contaminants. Afin de faire la différence entre ces 2 entités, une deuxième hémoculture doit être réalisée, ce qui n'est que trop rarement fait dans le service. L'absence de confirmation sur une deuxième hémoculture peut donc engendrer l'absence de mise en évidence d'une contamination et donc une surestimation du taux de bactériémies.

Les hémocultures poussent (hors contamination) dans plus de 75 % des cas en 24h, avec pour les BG- des délais de pousse plus rapide. Il semble donc licite de réévaluer la poursuite ou non de l'antibiothérapie probabiliste à 24-36h, et au plus tard à H48.

Les sepsis non documentés sont retrouvés chez 9.5 % des prématurés et posent le problème de la surconsommation d'antibiotiques. En effet, devant l'absence de germe identifié, l'antibiothérapie probabiliste à est souvent poursuivie pour 5 à 7 jours, entraînant une forte consommation d'antibiotiques à large spectre. L'importance d'une hémoculture prélevée dans les bonnes conditions et avec un volume suffisant prend là aussi tout son sens, afin de maximaliser les chances d'identifier un germe et ne pas se retrouver dans ce cas de figure à cause d'un prélèvement de mauvaise qualité.

Devant l'émergence de nouvelles publications et recommandations dans certains pays, l'antibiothérapie probabiliste devrait être revue : réserver la Vancomycine uniquement pour les patients cliniquement graves ou porteurs de SARM et réserver le Céfotaxime au suspicion de méningite. Il est ainsi recommandé dans de nombreux pays d'initier le traitement par de l'Oxacilline en association avec de la Gentamicine, ce qui semblerait raisonnable au vu des germes retrouvés. Cette association n'est pas délétère pour le patient en terme de morbi-mortalité et permet d'éviter l'émergence des résistances ainsi que des autres effets secondaires de ces antibiotiques à large spectre.

La durée de l'antibiothérapie ne doit pas être prolongée sans justification : entre 7 et 14 jours. Dans les sepsis à SCN, la durée devrait être de 7 jours alors que pour les *S. aureus* plutôt 14 jours. En présence d'un sepsis non documenté, l'antibiothérapie ne devrait pas dépasser 5 jours. La diminution de la surconsommation d'antibiotique permettra de diminuer l'émergence de

résistance, diminuer la durée d'hospitalisation, ainsi que d'être moins délétère pour le microbiome du patient.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2015 May;100(3):F257–63.
2. on behalf of the Infection, Inflammation, Immunology and Immunisation (I4) section of the ESPR, McGovern M, Giannoni E, Kuester H, Turner MA, van den Hoogen A, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. *Pediatr Res.* 2020 Jul;88(1):14–26.
3. Jiang S, Yang Z, Shan R, Zhang Y, Yan W, Yang Y, et al. Neonatal Outcomes Following Culture-negative Late-onset Sepsis Among Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Mar;39(3):232–8.
4. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, et al. Impact of Sepsis on Neurodevelopmental Outcome in a Swiss National Cohort of Extremely Premature Infants. *Pediatrics.* 2011 Aug 1;128(2):e348–57.
5. Chu A, Hageman JR, Schreiber M, Alexander K. Antimicrobial Therapy and Late Onset Sepsis. *NeoReviews.* 2012 Feb 1;13(2):e94–102.
6. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care.* 2021 Feb;21(1):49–60.
7. Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care–associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control.* 2007 Apr;35(3):177–82.
8. el Manouni el Hassani S, Berkhout DJC, Niemarkt HJ, Mann S, de Boode WP, Cossey V, et al. Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. *Neonatology.* 2019;116(1):42–51.
9. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *The Lancet.* 2017 Oct;390(10104):1770–80.
10. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr.* 1996 Aug;129(2):275–8.
11. Zipursky AR, Yoon EW, Emberley J, Bertelle V, Kanungo J, Lee SK, et al. Central Line-Associated Blood Stream Infections and Non-Central Line-Associated Blood Stream Infections Surveillance in Canadian Tertiary Care Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr.* 2019 May;208:176-182.e6.
12. Greenberg RG, Kandefers S, Do BT, Smith PB, Stoll BJ, Bell EF, et al. Late-onset Sepsis in Extremely Premature Infants: 2000–2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Aug;36(8):774–9.

13. Köstlin-Gille N, Härtel C, Haug C, Göpel W, Zemlin M, Müller A, et al. Epidemiology of Early and Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birthweight Infants: Data From the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Mar;40(3):255–9.
14. Letouzey M, Foix-L'Hélias L, Torchin H, Mitha A, Morgan AS, Zeitlin J, et al. Cause of preterm birth and late-onset sepsis in very preterm infants: the EPIPAGE-2 cohort study. *Pediatr Res*. 2021 Sep;90(3):584–92.
15. Jiang S, Yang C, Yang C, Yan W, Shah V, Shah PS, et al. Epidemiology and microbiology of late-onset sepsis among preterm infants in China, 2015–2018: A cohort study. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul;96:1–9.
16. Tsai MH, Wu IH, Lee CW, Chu SM, Lien R, Huang HR, et al. Neonatal gram-negative bacillary late-onset sepsis: A case-control-control study on a prospectively collected database of 5,233 admissions. *Am J Infect Control*. 2016 Feb;44(2):146–53.
17. Pammi M, Weisman LE. Late-onset sepsis in preterm infants: update on strategies for therapy and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015 Feb 8;1–18.
18. Struthers S, Underhill H, Albersheim S, Greenberg D, Dobson S. A Comparison of Two Versus One Blood Culture in the Diagnosis and Treatment of Coagulase-Negative Staphylococcus in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Perinatol*. 2002 Oct 1;22(7):547–9.
19. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002 Aug 1;110(2):285–91.
20. Mukhopadhyay S, Puopolo KM, Hansen NI, Lorch SA, DeMauro SB, Greenberg RG, et al. Neurodevelopmental outcomes following neonatal late-onset sepsis and blood culture-negative conditions. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2021 Sep;106(5):467–73.
21. Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, Marret S, Vieux R, Aujard Y, et al. Neonatal Infection and 5-year Neurodevelopmental Outcome of Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 2013 Aug 1;132(2):e372–80.
22. Stoll BJ. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. *JAMA*. 2004 Nov 17;292(19):2357.
23. Aujard Y. Infections néonatales: bactériennes, mycosiques, parasitaires et virales. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. (EM-edirect).
24. Ting JY, Autmizguine J, Dunn MS, Choudhury J, Blackburn J, Gupta-Bhatnagar S, et al. Practice Summary of Antimicrobial Therapy for Commonly

- Encountered Conditions in the Neonatal Intensive Care Unit: A Canadian Perspective. *Front Pediatr.* 2022 Jul 8;10:894005.
25. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment is Associated with Adverse Outcomes in Premature Infants. *J Pediatr.* 2011 Nov;159(5):720–5.
  26. Stock S, Thomson A, Papworth S, the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality: Green-top Guideline No. 74. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2022 Jul [cited 2022 Sep 12];129(8). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.17027>
  27. Sherman MP. New Concepts of Microbial Translocation in the Neonatal Intestine: Mechanisms and Prevention. *Clin Perinatol.* 2010 Sep;37(3):565–79.
  28. Yumani DF, van den Dungen FA, van Weissenbruch MM. Incidence and risk factors for catheter-associated bloodstream infections in neonatal intensive care. *Acta Paediatr.* 2013 Jul;102(7):e293–8.
  29. Sanderson E, Yeo KT, Wang AY, Callander I, Bajuk B, Bolisetty S, et al. Dwell time and risk of central-line-associated bloodstream infection in neonates. *J Hosp Infect.* 2017 Nov;97(3):267–74.
  30. L'Hériteau F, Lacavé L, Leboucher B, Decousser JW, De Chillaz C, Astagneau P, et al. Surveillance en réseau des bactériémies sur cathéter en néonatalogie : résultats 2010 du réseau NEOCAT. *Arch Pédiatrie.* 2012 Sep;19(9):984–9.
  31. Smith PB, Benjamin DK, Cotten CM, Schultz E, Guo R, Nowell L, et al. Is an Increased Dwell Time of a Peripherally Inserted Catheter Associated With an Increased Risk of Bloodstream Infection in Infants? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Aug;29(8):749–53.
  32. Milstone AM, Reich NG, Advani S, Yuan G, Bryant K, Coffin SE, et al. Catheter Dwell Time and CLABSIs in Neonates With PICCs: A Multicenter Cohort Study. *Pediatrics.* 2013 Dec 1;132(6):e1609–15.
  33. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-Negative Staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Oct;27(4):870–926.
  34. Korang SK, Safi S, Nava C, Greisen G, Gupta M, Lausten-Thomsen U, et al. Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis. *Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 May 8 [cited 2022 Aug 3];2021(5). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013836.pub2>
  35. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, Walsh TJ, et al. Risk Factors and Predictors for Candidemia in Pediatric Intensive Care Unit Patients: Implications for Prevention. *Clin Infect Dis.* 2010 Sep;51(5):e38–45.

36. Iosifidis E, Evdoridou I, Agakidou E, Chochliourou E, Protonotariou E, Karakoula K, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus outbreak in a neonatal intensive care unit: Epidemiology, molecular analysis and risk factors. *Am J Infect Control*. 2013 Oct;41(10):857–61.
37. Ericson JE, Thaden J, Cross HR, Clark RH, Fowler VG, Benjamin DK, et al. No Survival Benefit With Empirical Vancomycin Therapy for Coagulase-negative Staphylococcal Bloodstream Infections in Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Apr;34(4):371–5.
38. Chiu CH, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG, Puopolo KM. Effectiveness of a Guideline to Reduce Vancomycin Use in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Apr;30(4):273–8.
39. Cantey JB, Patel SJ. Antimicrobial Stewardship in the NICU. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Jun;28(2):247–61.
40. Romanelli RM de C, Anchieta LM, Bueno e Silva AC, de Jesus LA, Rosado V, Clemente WT. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative Staphylococcus. *J Pediatr (Rio J)*. 2016 Sep;92(5):472–8.
41. Chowdhary G, Dutta S, Narang A. Randomized Controlled Trial of 7-Day vs. 14-Day Antibiotics for Neonatal Sepsis. *J Trop Pediatr*. 2006 May 8;52(6):427–32.
42. Cotten CM. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Apr;28(2):141–9.
43. Jardine L, Davies MW, Faoagali J. Incubation time required for neonatal blood cultures to become positive. *J Paediatr Child Health*. 2006 Dec;42(12):797–802.
44. Kaiser JR, Cassat JE, Lewno MJ. Should Antibiotics be Discontinued at 48 Hours for Negative Late-Onset Sepsis Evaluations in the Neonatal Intensive Care Unit? *J Perinatol*. 2002 Sep 1;22(6):445–7.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2021/2022

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : BOLTEAU AUDREY

TITRE DE LA THESE :

**EPIDEMIOLOGIE DES SEPSIS SECONDAIRES CHEZ LE PREMATURE DE MOINS DE 32 SA ET PRATIQUES AU CHU DE CAEN**

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Le sepsis secondaire est fréquent chez le prématuré, défini par la présence d'un germe dans une hémoculture et débute après 72h de vie. Son incidence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel et au poids de naissance, et sa principale porte d'entrée le cathéter central. Les germes les plus fréquents sont les SCN, qui peuvent devenir pathogène chez le prématuré lié à son immaturité. L'antibiothérapie probabiliste repose sur des recommandations françaises anciennes.

L'objectif de cette étude était de connaître l'incidence et les germes rencontrés dans les sepsis secondaires au CHU de Caen, ainsi que la description des pratiques du service.

Nous avons recueilli tous les < 32 SA nés en 2021 et analysé ceux ayant eu des hémocultures pour décrire les épisodes de bactériémies prouvées.

Nous avons inclus 105 prématurés, dont la moitié ont eu au moins une suspicion de bactériémie. L'incidence des bactériémies était de 30%, avec un cathéter central présent dans 86% des cas. Dans plus de 50% des cas, le diagnostic de bactériémie avait été posé sur une seule hémoculture. Les germes les plus fréquents étaient les SCN (91 %). L'antibiothérapie suivait les recommandations.

L'incidence des bactériémies était supérieure aux cohortes nationales, probablement lié à l'absence d'une deuxième hémoculture pour confirmer le diagnostic de bactériémie à SCN et exclure une contamination. Les SCN étaient pour la plupart résistants à la Méricilline suggérant l'origine nosocomiale. Au vu de l'épidémiologie retrouvée, l'antibiothérapie pourrait être modifiée afin de diminuer le spectre et l'émergence de résistance, sans impacter le pronostic des patients, comme c'est le cas dans de nombreux pays.

MOTS CLES :

Sepsis secondaire ; Prématuré ; Epidémiologie ; Infection associée aux soins

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

**EPIDEMIOLOGY OF LATE ONSET SEPSIS IN PRETERM INFANTS UNDER 32 WEEKS AND MANAGEMENT IN CAEN UNIVERSITY HOSPITAL**

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Late onset sepsis is frequently encountered in premature babies and is defined by the positivity of a blood culture, and occurs after 3 days of life. The incidence is inversely associated with gestational age and birth weight. The central line is the mainly pathogen entrance. CONS is the predominant pathogen. It could be non pathogen for Human but can turn into pathogenic and infect the premature newborn because of his immaturity. The empirical therapy is based on old French recommendations.

The aim of this study is to describe the incidence of LOS in Caen Hospital coupled with the pathogen encountered in these cases and describe their usual local management.

Premature under 32 weeks were included and those who underwent blood cultures as sepsis suspicion were analyzed.

105 premature babies were included, half had at least one suspicion of LOS. LOS occurs in 30% and a central line was in place at the beginning of the sepsis in 86%. In more than 50%, LOS was diagnosed regarding only 1 blood culture. SCN was the most frequent pathogen (91%). The empirical antibiotherapy followed the French recommendations.

LOS incidence was higher than those in national cohort, probably due to a lack of a second blood culture used to exclude any contamination and confirm sepsis. This practise probably overestimated LOS. Most of the CONS were Meticilline resistant meaning hospital acquired infection. Based on the epidemiology results, narrow antibiotic therapy should be instaurated in order to limit any drugs resistance, without impact the patient pronostic.

KEY WORDS :

Late onset sepsis ; Preterm ; Epidemiology ; Hospital acquired infection