Evaluation d'un traitement par vancomycine lors du retrait de catheters de type épicutanéo-cave chez le nouveau-né prématuré

Hélène Gauthier-Moulinier

▶ **To cite this version:**

Hélène Gauthier-Moulinier. Evaluation d'un traitement par vancomycine lors du retrait de catheters de type épicutanéo-cave chez le nouveau-né prématuré. Sciences du Vivant [q-bio]. 2005. hal-01733706

HAL Id: hal-01733706
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733706

Submitted on 14 Mar 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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

DOUBLE
183581
e
1

UNIVERSITE Henri Poincaré, NANCY 1 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2005 N° 87

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Hélène GAUTHIER-MOULINIER

Le 30 Septembre 2005

EVALUATION D'UN TRAITEMENT PAR VANCOMYCINE LORS DU RETRAIT DE CATHETERS DE TYPE EPICUTANEO-CAVE CHEZ LE NOUVEAU-NE PREMATURE

Examinateurs de la thèse :

Professeur Jean-Michel HASCOËT	Président de thèse
Professeur Olivier CLARIS	Juges
Professeur Alain GERARD	
Docteur Jean-Marc JELLIMANN	

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 251257 0

UNIVERSITE Henri Poincaré, NANCY 1 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2005 N°

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Hélène GAUTHIER-MOULINIER

Le 30 Septembre 2005

EVALUATION D'UN TRAITEMENT PAR VANCOMYCINE LORS DU RETRAIT DE CATHETERS DE TYPE EPICUTANEO-CAVE CHEZ LE NOUVEAU-NE PREMATURE

Examinateurs de la thèse :

Professeur Jean-Michel HASCOËT	Président de thèse
Professeur Olivier CLARIS	Juges
Professeur Alain GERARD	
Docteur Jean-Marc JELLIMANN	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1er Cycle :	**Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle :	**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI**
de la Vie Facultaire :	**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT
Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Jean-Pierre NICOLAS –
Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – – Michel VIDAILHET – Francis PENIN

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : ***(Biologie cellulaire)***

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale)***

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL – Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5ème sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

Professeur Franck DALIGAULT

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUEL

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Docteur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur François ALLA
4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteur François SCHOONEMAN
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Anne KENNEL
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***
Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION
5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Docteur Jean PAYSANT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

05ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE
Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET –
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND – Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Jean-Michel HASCOËT,

Professeur de Pédiatrie.

Vous nous avez, au cours de nos différents semestres dans votre service, confortée dans notre désir de nous engager dans la voie de la Néonatologie.

Vous nous avez permis la réalisation de nos desseins au cours de notre internat.

Vous avez su nous intégrer dans votre service dont l'organisation est remarquable et nous aider à y forger notre apprentissage.

Vous nous avez confiée ce travail et encadrée avec rigueur, disponibilité et bienveillance au cours de sa réalisation et nous faites l'honneur d'en assurer la présidence.

Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Olivier CLARIS,

Professeur de Pédiatrie.

Votre présence parmi ce jury est un privilège.

Vous nous faites l'honneur de nous accueillir dans votre équipe médicale, nous vous en sommes très reconnaissante et espérons que nous saurons être digne de votre confiance.

Monsieur le Professeur Alain GERARD,

Professeur de Réanimation Médicale.

Vous êtes le spécialiste nancéen de l'antibiologie et nous sommes donc comblée que vous ayez accepté de juger ce travail. Nous vous en remercions.

Monsieur le Docteur Jean-Marc JELLIMANN,

Praticien Hospitalier de Pédiatrie.

Votre conscience professionnelle et votre humanité envers les enfants qui nous sont confiés et leurs parents sont un modèle.

Votre érudition nous impressionne au quotidien et nous permet d'étendre nos propres connaissances.

Votre thèse nous a grandement aidée dans la réalisation de ce travail, nous vous en remercions et vous prions de trouver ici l'expression de notre admiration.

Je dédie ce travail

A mon mari David pour son Amour, sa patience au cours de ces années de travail acharné à Lyon et pour avoir enduré les contraintes engendrées par l'éloignement géographique durant l'internat.

A ma Maman pour tout son Amour et son soutien tout au long de mes études et essentiellement au cours de la P1 et de l'internat. Je te dois ma réussite à ces concours.

A mon frère Frédéric pour sa précieuse « aide informatique » cette année pour la thèse et le mémoire, **ma belle-sœur Anne-Sylvie**, **ma nièce Elisa** et **mon neveu Paul**.

A mes amis de faculté Claire et Xavier, travailler avec vous fut une aide précieuse et votre amitié m'est chère.

A Audrey, Nico, Fred, Pascal, Audrey, Jean Marc, Cyrille pour l'amitié solide que nous avons construite depuis notre semestre à Thionville.

Aux Médecins de la Maternité pour permettre aux internes de se sentir intégrés dans l'équipe médicale.

Aux Soignantes de la Maternité pour leur rigueur dans la tenue des dossiers paramédicaux qui a grandement facilité le recueil des données nécessaires à ce travail.

A nos Maîtres dans les hôpitaux de Nancy.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les fois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. ».

Table des matières

I. INTRODUCTION 18

A. INFECTIONS NOSOCOMIALES EN NEONATOLOGIE. 19

1. Définition 19

2. Incidence des infections nosocomiales en néonatologie. 19

3. Définition des infections nosocomiales en fonction de leur site 22

a) Définitions du Center of Disease Control d'Atlanta (CDC) 22

b) Autres définitions des infections nosocomiales en fonction de leur site. 25

4. Incidence des infections nosocomiales en fonction de leur site. 27

5. Principaux Germes responsables des infections nosocomiales néonatales. 28

a) Staphylocoque coagulase négative : 28

b) Bactéries gram négatif 29

c) Candida 31

d) Staphylocoque aureus : 32

e) Entérocoque 32

f) Répartition des infections nosocomiales par germes dans le service 33

6. Les facteurs de risque des infections nosocomiales 33

a) Poids de naissance, âge gestationnel. 33

b) Ventilation assistée 35

c) Les lipides 35

d) Durée d'hospitalisation 36

e) Antibiothérapie 36

f) Cathéters 37

B. LES CATHETERS 37

1. Incidence des infections sur cathéter 37

2. Germes responsables 39

3. Les différents types de cathéters 40

a) Cathétérisme de l'artère ombilicale. 40

b) Cathétérismes veineux central 41
(1) Cathétérisme de la veine ombilicale 41
(2) Cathéter épicutanéo-cave 42
(3) Les autres cathéters veineux 46
4. Les quatre voies de colonisation d'un cathéter 47
a) Le point de ponction cutané 47
b) La voie endoluminale 47
c) La voie hématogène 47
d) La contamination du liquide de perfusion 48
5. Facteurs favorisant les infections nosocomiales sur cathéter veineux central 48
a) Le type de cathéter 48
b) L'usage du cathéter 48
c) Le site d'insertion du cathéter 49
d) La durée d'utilisation du cathéter 49
e) La manipulation du cathéter 49
C. MOTIVATIONS DE LA REALISATION DE CE TRAVAIL 50
II. MATERIEL ET METHODE 52
A. CRITERES D'EVALUATION 53
B. POPULATION ETUDIEE ET CALCUL DES EFFECTIFS 54
C. REALISATION DES FEUILLES DE RECUEIL DE DONNEES 56
D. MODALITES DU RECUEIL 58
E. METHODOLOGIE D'ANALYSE STATISTIQUE 59
III. RESULTATS 60
A. CARACTERISTIQUES DES POPULATIONS 61
1. Caractéristiques démographiques et anténatales 61
2. Comparaison des facteurs de risque d'infections nosocomiales 63
a) Durée d'exposition aux cathéters centraux 63
b) Autres facteurs de risque d'infections nosocomiales 64
B. RESULTAT DU CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL 66

1. Dégradation clinique 67
2. Dégradation biologique 69
3. Bactériologie positive 70
4. Dégradations bactériologique et biologique associées 71
5. Dégradation clinique et radiologique 73
C. RESULTAT DU CRITERE D'EVALUATION SECONDAIRE 74
1. Emergence de bactéries résistantes 74
2. Toxicité de la vancomycine 75
IV. DISCUSSION 78
A. DISCUSSION DES RESULTATS 79
1. Comparaison des populations 79
2. Critère d'évaluation principal 81
3. Critères d'évaluation secondaire 83
4. Coût engendré par l'utilisation de la vancomycine 84
B. COMPARAISON DE NOTRE ETUDE AUX DONNEES DE LA LITTERATURE 84
1. Eléments ayant conduits à la réalisation de notre protocole 84
2. Etudes préalables 85
C. LIMITES DE NOTRE ETUDE 90
V. CONCLUSION 92
VI. BIBLIOGRAPHIE 94
VII. ANNEXES 101
A. ANNEXE I 102
B. ANNEXE II 107

Les infections nosocomiales sont responsables d'une augmentation du risque de mortalité et de morbidité, du coût et de la durée d'hospitalisation des nouveau-nés prématurés hospitalisés (1). Pour ces raisons, le contrôle et la prévention de ces infections sont devenus un enjeu considérable en néonatologie. Un des facteurs de risque de survenue d'une infection nosocomiale est la présence et la manipulation d'un cathéter intravasculaire central (2). Le cathéter épicutanéo-cave est un type de cathéter intravasculaire central largement utilisé chez le nouveau-né prématuré. Dans le service de néonatologie de niveau III de la Maternité Régionale de Nancy, plusieurs observations avaient mis en évidence que des nouveau-nés prématurés stables présentaient, au décours du retrait du cathéter, une dégradation clinique voire une septicémie nosocomiale. Pour prévenir ce risque, la couverture du retrait de ces cathéters par une antibiothérapie de courte durée a été proposée en pratique de routine. La Vancomycine® a été choisie car le staphylocoque est le germe le plus fréquemment rencontré dans ces circonstances en néonatologie (3) et dans notre service (4). Le but de ce travail est d'évaluer la survenue ou non d'une dégradation clinique au cours des cinq jours suivant le retrait de ces cathéters épicutanéo -cave en jugeant de la pertinence, de la tolérance et du coût du traitement court proposé. Ceci a été réalisé en comparant de manière rétrospective un groupe d'enfant n'ayant pas reçu d'antibiothérapie lors du retrait de leur cathéter à un groupe d'enfant dont le retrait du cathéter a été couvert par une antibiothérapie de courte durée par Vancomycine®.

I. INTRODUCTION

A. INFECTIONS NOSOCOMIALES EN NEONATOLOGIE.

1. Définition

Une infection est dite nosocomiale si elle est acquise dans un établissement de soins et n'est, ni en incubation, ni présente, à l'admission du malade. Le délai entre l'admission et le début de l'infection doit être de 48 heures pour les infections bactériennes (1). Le problème posé en néonatologie est celui des infections materno fœtales survenant dans les 48 premières heures de vie et au-delà qui sont exclues du cadre des infections nosocomiales.

2. Incidence des infections nosocomiales en néonatologie.

Des taux d'incidence très variables sont rapportés en fonction des pays et des unités de néonatologie étudiés. Ces disparités de chiffres sont le reflet des différences d'état clinique des patients et de l'environnement hospitalier. Les enquêtes d'incidence ont été rendues possibles par la constitution de réseaux.

Ainsi en France, en 1992, une enquête a été réalisée pendant trois mois dans 18 unités de réanimation pédiatrique et a montré une incidence élevée des septicémies nosocomiales. En 1994, ce travail a été poursuivi et un réseau nommé « REAPED » a été créé sous l'égide du groupe francophone de réanimation pédiatrique. Ce

réseau comporte 18 unités de réanimation pédiatrique et/ou néonatale. Une étude de cohorte prospective a été menée dans ces unités de 1994 à 1995, 4525 enfants de moins de 15 ans ont été inclus. Le taux d'incidence global des infections nosocomiales était de 8,2%, cette incidence était de 7,2% pour les nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale de niveau III soit une densité d'incidence de 5,4‰ jours d'hospitalisation (5).

En Europe, a été menée entre le 1er août 1996 et le 31 janvier 1997, par l'European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID) une étude prospective de 6 mois dans 17 unités pédiatriques dont 7 unités néonatales. 1146 nouveau-nés ont été inclus. L'incidence des infections nosocomiales retrouvée dans les unités néonatales était de 7% (6) tous sites confondus (infection respiratoire, urinaire, gastro-intestinale, septicémie ou infection d'un site opératoire). L'incidence la plus élevée était retrouvée chez les enfant de plus petit poids de naissance (30% chez les nouveau-nés de moins de 800 grammes) et chez ceux présentant un cathéter veineux central. Ces deux facteurs de risque peuvent expliquer les différences d'incidence d'infection nosocomiale retrouvées en fonction des unités de néonatologie.

Aux Etats Unis, il existe également des réseaux de surveillance des infections nosocomiales. Le National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) a été créé en 1970 lorsque certains hôpitaux ont commencé à colliger leur taux et types d'infections nosocomiales dans une base de données nationale. Ces hôpitaux sont actuellement plus de 300 et leurs identités sont confidentielles. Ces hôpitaux sont des hôpitaux généraux regroupant à la fois des services d'adultes et d'enfants.

Cependant, les infections nosocomiales chez l'enfant et chez l'adulte diffèrent par les germes responsables et les sites des infections. L'intérêt des données du NNISS concernant la population pédiatrique et notamment néonatale est limité par la faible proportion de services pédiatriques au sein du regroupement d'hôpitaux du NNISS. En 1997 a donc été créé le Pediatric Prevention Network dont le but est la surveillance et la prévention de la survenue des infections nosocomiales dans les services de pédiatrie et de néonatologie aux Etats-Unis. Les données retrouvées par ce réseau pour l'année 1997 et colligées dans 33 unités de néonatologie ont été publiées en 2001 par B.Stover (23). L'incidence globale d'infection nosocomiale dans ces unités a été rendue en nombre d'infections pour 1000 jours d'hospitalisation et était de 8,9‰ jours d'hospitalisation.

Par ailleurs, une enquête de prévalence menée le 4 août 1999 auprès de 29 unités de néonatologie retrouvait une incidence globale d'infection nosocomiale de 11,4% tous sites confondus. (Ce chiffre est bien sûr moins représentatif puisqu'il est le reflet d'une étude de prévalence menée à un instant « t » donné) (9).

Enfin, dans notre service, une première étude de cohorte rétrospective a été menée afin d'évaluer l'influence de l'antibiothérapie sur la survenue de septicémies nosocomiales (4). La population étudiée est une cohorte d'enfants prématurés nés avant 33 semaines d'aménorrhées et hospitalisés du 1er Janvier 1999 au 30 Novembre 2000. Sur 379 enfants inclus dans cette étude, 91 ont présenté une septicémie nosocomiale pendant le premier mois de vie, soit 24%. La densité d'incidence globale des septicémies est de 11,4 pour 1000 jours-patient.

Plus récemment, à la suite de notre participation dans un réseau d'étude des infections nosocomiales, NOSOPED, dont l'activité s'est malheureusement arrêtée faute de soutien financier, nous avons poursuivi le recueil prospectif des infections

nosocomiales du service. Une thèse actuellement en cours dans le service (30) a permis de faire la synthèse des données recueillies dans le fichier NOSOPED concernant tous les enfants hospitalisés dans le service entre le 1er mars 2001 et le 29 février 2004. Le nombre d'enfants inclus dans l'étude est de 2677 patients, d'âge gestationnel moyen 35,5 SA. Le nombre d'infections nosocomiales enregistrées durant la période de l'étude est de 196 épisodes survenant chez 159 patients. Ceci représente une incidence de 7,32% et une densité d'incidence de 3,82 infections pour 1000 jours d'hospitalisation.

3. Définition des infections nosocomiales en fonction de leur site.

a) Définitions du Center of Disease Control d'Atlanta (CDC)

Les définitions d'infections nosocomiales retenues dans les articles de la littérature sont ceux du Center of Disease Control d'Atlanta (CDC) (7).

Celles-ci sont les suivantes :

- Septicémie :

Pour les enfants de moins de 1 an :

- Au moins un signe clinique : température <37°C ou >38°C, apnée, bradycardie et au moins un autre critère : une hémoculture positive à un germe pathogène, ou deux hémocultures positives pour un germe

de la peau, ou une hémoculture positive pour un germe de la peau s'il existe un cathéter intravasculaire et que le médecin a débuté une antibiothérapie.

Les germes pathogènes sont le Staphylococcus aureus, les Entérobactéries, les Pseudomonas et les levures.

Les germes commensaux sont les Staphylocoques à coagulase négative, les Corynebacterium, les Propionibacterium, les Micrococcus et les Bacillus.

- Sepsis clinique :

Pour les enfants de moins de un an :

- au moins un signe clinique (température <37°c ou >38°C, apnée, bradycardie), sans hémoculture positive, absence d'une infection d'un autre site et mise en route d'une antibiothérapie par le médecin pour sepsis.

- Infection sur cathéter :

Pour les enfants de moins de un an :

- au moins un signe ou symptôme sans autre cause : température <37°C ou >38°C, apnée, bradycardie, somnolence, érythème, douleur, chaleur au point d'entrée du cathéter, et au moins 15 UFC à la culture semi quantitative de Maki (34) ou 1000 UFC/ml à la culture quantitative de Cléri ou Brun-Buisson (35) du cathéter avec absence d'hémoculture positive.

- Entérocolite ulcéro nécrosante :

Au moins deux signes ou symptômes sans autre cause retrouvée (vomissement, distension abdominale, résidus gastriques) avec du sang dans les selles (macroscopique ou Hémocult®) et au moins un critère radiologique (iléus, pneumatose intestinale, pneumopéritoine).

- Pneumopathie :

Pour un enfant de moins de un an :

- Au moins deux des signes ou symptômes suivants : apnée, bradycardie, tachycardie, toux, ronchi, sibilants, et un autre critère (augmentation des sécrétions bronchiques, expectorations purulentes ou modifiées, hémoculture positive, isolement d'un germe à l'aspiration trachéale, isolement d'un virus dans les sécrétions respiratoires).
- Radiographie pulmonaire montrant une infiltration nouvelle ou progressive, une cavitation, une condensation ou un épanchement pleural et au moins un autre critère (augmentation des sécrétions bronchiques, expectorations purulentes ou modifiées, hémoculture positive, isolement d'un germe à l'aspiration trachéale, isolement d'un virus dans les sécrétions respiratoires).

- Infection urinaire :

Pour un enfant de moins de un an :

- **Bactériurie symptomatique :** au moins un des signes ou symptômes suivants sans cause identifiée : température >38°C ou <37°C, apnée, bradycardie, dysurie, léthargie, vomissement, et au moins un autre

élément (au moins une croix de nitrite et/ou de leucocyte à la bandelette urinaire, leucocyturie $>10^4$ /ml, présence de germes à l'examen direct à la coloration de Gram, au moins deux cultures positives au même germe $\geq 10^3$/ml, une culture positive à un seul germe quelle que soit la concentration avec un traitement antibiotique à visée urinaire déjà débuté, diagnostic d'infection urinaire par le médecin, traitement antibiotique adapté mis en route par le médecin). Il est signalé que le recueil des urines par une poche n'est pas sûr et devrait être confirmé par une ponction sus-pubienne.

- **Bactériurie asymptomatique :** chez un patient non symptomatique qui n'a pas été sondé depuis au moins 8 jours, deux cultures positives identiques $\geq 10^5$/ml avec pas plus de deux germes.

b) Autres définitions des infections nosocomiales en fonction de leur site.

Les définitions adoptées par le CDC ne semblant pas, pour le réseau REAPED, adaptées aux situations retrouvées en néonatologie, celui-ci a adapté ces définitions en prenant en compte les critères du Conseil d'Hygiène Publique de France (8).

Les définitions des infections nosocomiales ont ainsi été modifiées :

- Septicémie :

Pour les germes pathogènes une hémoculture positive suffit à poser le diagnostic de septicémie nosocomiale et il est inutile de présenter des signes cliniques.

Pour les germes commensaux cutanés, au moins un des signes cliniques suivant, tachycardie >180/mn chez le nouveau-né ou hypotension artérielle <30 mmHg chez le prématuré de moins de 32 SA ou tachypnée, associé à une hémoculture positive.

- Infection sur cathéter :

Les critères diagnostiques sont les mêmes que ceux du CDC, à noter que le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales retient comme critère les signes cliniques d'infection lors de la manipulation du cathéter.

Le groupe REAPED a par ailleurs défini 4 critères pour lesquels une bactériémie est certainement due au cathéter veineux central :

- pus au site d'insertion du cathéter et culture positive au même germe que l'hémoculture.
- sepsis clinique résistant à l'antibiothérapie mais disparaissant 48 heures après le retrait du cathéter veineux central
- culture quantitative de l'extrémité du cathéter positive au même germe que celui de l'hémoculture
- hémoculture quantitative au niveau du cathéter 10 fois supérieure avec le même germe que l'hémoculture périphérique.

Pour le C-CLIN, un rapport de 5 entre l'hémoculture sur cathéter et l'hémoculture périphérique est suffisant (36).

Dans le cadre de ce travail nous avons retenu les critères du CDC comme définition d'infection nosocomiale en fonction de son site (septicémie nosocomiale, sepsis clinique et infection sur cathéter essentiellement) afin de permettre une comparaison de nos résultats à ceux rapportés dans la littérature.

4. Incidence des infections nosocomiales en fonction de leur site.

Les infections nosocomiales les plus fréquentes sont les septicémies. Elles représentent dans l'étude de Gaynes 49% des infections nosocomiales chez les nouveau-nés de moins de 1000g. Viennent ensuite les pneumopathies (16%) puis les infections des yeux, du nez et de la bouche. L' étude de prévalence menée auprès de 29 unités de réanimation néonatales aux Etats-Unis en août 1999 confirme ces chiffres avec 52 % de septicémies, 13% de pneumopathies et 8,6% d'infections des yeux, du nez et de la bouche ou urinaires(9).

Dans notre service, entre 1999 et 2001 (30), les septicémies représentent 66% des infections nosocomiales, viennent ensuite les pneumopathies (23%). Les infections digestives représentent 2% des infections totales et les infections urinaires 1,5%.

5. Principaux Germes responsables des infections nosocomiales néonatales.

a) Staphylocoque coagulase négative :

Le Staphylocoque coagulase négative est un cocci gram positif, commensal de la peau. Le Staphylocoque coagulase négative et en particulier le staphylocoque épidermidis est responsable de plus de la moitié des infections nosocomiales. Dans une étude Australienne menée entre 1991 et 2000 de façon prospective dans 18 unités de néonatologie et collectant toutes les infections nosocomiales, le Staphylocoque coagulase négative est responsable de 57,1% des septicémies.

Dans notre service (4) et dans la population des enfants de moins de 33 SA étudiés entre 1999 et 2000, 79% des septicémies étaient dues au staphylocoque coagulase négative. De façon globale, entre Mars 2001 et Février 2004, 84% des infections nosocomiales retrouvées dans le service étaient dues à un staphylocoque coagulase négative (78% MétiR, 6% MétiS) (30).

Sa transmission se fait par voie manuportée d'un enfant à un autre. Pendant 6 mois, de Mars à Septembre 2001, une étude de la cinétique de colonisation des nouveau-nés par des bactéries multi résistantes a été réalisée dans une unité de néonatologie de niveau II en France. 35% des enfants inclus ont été colonisés au cours de leur hospitalisation. Le Staphylocoque épidermidis était responsable de 66% de ces colonisations. D'autre part, les Staphylocoque coagulase négative présentent un haut niveau de résistance à la Méticilline (66% à 97%) et sont donc responsables de l'utilisation importante de Vancomycine® en néonatologie (11).

L'infection des cathéters par le staphylocoque coagulase négative ainsi que par le staphylocoque aureus est remarquable par la capacité de ces germes à adhérer à la paroi du cathéter. En effet, cette adhérence est considérée comme étant la première étape de la septicémie sur cathéter. L'adhérence de ces germes à la paroi des cathéters est fonction d'une part des propriétés de la surface interne du cathéter à savoir la charge électrostatique et l'hydrophobicité, et d'autre part à la présence d'une protéine de liaison sur cette face interne du cathéter. Le fibrinogène et la fibronectine plasmatique viennent se déposer à partir du flux sanguin sur la face interne des cathéters vasculaires et servent de protéine de liaison aux staphylocoques (12). D'autre part, les staphylocoques coagulase négative tout comme les staphylocoques aureus sont capables de produire un slime, ou capsule polysaccharidique, qui permet une adhésion des bactéries entre elles et ainsi leur multiplication tout en étant isolées du système immunitaire de l'hôte et du traitement antibiotique. 49% des staphylocoques aureus et 61% des staphylocoques coagulase négative responsables des septicémies sur cathéters sont capables de produire ce slime. La production de cette capsule polysaccharidique n'est donc pas une condition *sine qua non* à la survenue d'une septicémie sur cathéter et plusieurs mécanismes d'adhésion des bactéries aux cathéters existent : l'adhésion de la bactérie à la surface du cathéter via le fibrinogène et la fibronectine et l'adhésion des bactéries entre elles pour former une capsule polysaccharidique.

b) Bactéries gram négatif

Dix huit pour cent des infections nosocomiales néonatales sont dues à des bactéries gram négatif. Elles sont responsables de 18% des septicémies, et de 30% des

pneumopathies, septicémies et pneumopathies étant les deux sites de prédilection des infections à bactéries gram négatif. Ces chiffres sont ceux de l'étude de Stoll et Gordon (15) menée entre 1991 et 1993, mais certaines études plus récentes montrent une augmentation de l'incidence des infections nosocomiales néonatales à bactéries gram négatif. Ainsi une étude menée dans une unité de réanimation néonatale de niveau III à Washington entre 1996 et 2001(16) a mis en évidence la responsabilité de bactéries à gram négatif dans 42,7% des infections nosocomiales contre 33,5% pour les cocci gram positif. Dans cette étude 37% des septicémies et 56% des pneumopathies étaient dues à des bactéries gram négatif. Cette augmentation d'incidence de ce type de germe est également retrouvée en 1999 dans une étude de prévalence retrouvant une responsabilité des bactéries gram négatif dans 32% des infections nosocomiales.

Cette répartition n'est pas du tout retrouvée dans notre service dans lequel entre 2001 et 2004 (30), les bacilles gram négatif sont responsables de 5% des infections nosocomiales et les cocci gram positif de 91%. Entre 1999 et 2001 et chez les nouveau-nés de moins de 33 SA, les bacilles gram négatif représentaient 12% des septicémies nosocomiales (4).

La gravité de ces infections à bactéries gram négatif réside dans leur taux de mortalité qui s'élève à 40% (15). D'autre part, les germes gram négatif posent le problème de leur résistance croissante à plusieurs classes d'antibiotiques comme les pénicillines, les aminosides, les céphalosporines. Une étude menée en France sur 187 nouveau-nés en 2001 dans une unité de soins intensif néonatal à montré que 9,8% des patients étaient colonisés à bacilles gram négatif multirésistant, c'est a dire résistant aux β-lactamines et aminosides, chloramphénicol ou fluoroquinolones (11).

c) Candida

L'incidence des infections nosocomiales à candida dans les services de néonatologie a augmenté depuis 20 ans et est maintenant de plus de 1%, 1,2% pour Saiman et al (14), avec une densité d'incidence de 0,63/1000 jours-cathéter. Parmi les germes responsables d'infection nosocomiale chez le prématuré de moins de 1500 grammes, les Candida représentent 9% des germes pathogènes dont 5% de C. albicans et 2% de C. parapsilosis (13). Le C. parapsilosis est retrouvé plus fréquemment que le C. albicans en cas de septicémie sur cathéter (13). Le réservoir du Candida se trouve au niveau cutané et au niveau digestif. Le pronostic de l'infection à Candida est lié à la précocité du diagnostic, au degré d'extension initiale de l'infection, à la souche de Candida. La mortalité des septicémies à candida est de 26% en cas de septicémie à C. albicans contre 4% en cas de septicémie à C.parapsilosis. La mortalité des infections nosocomiales à Candida est 3 fois plus élevée que celle des infections nosocomiales à staphylocoque coagulase négative : 28% contre 10% chez le prématuré de moins de 1500 g. En cas d'infection associée à un cathéter vasculaire central, le pronostic est également lié au délai de retrait du cathéter. La mortalité est nulle si le cathéter est retiré avant 3 jours, elle augmente à 19% dans le cas contraire pour toutes les souches de Candida, sauf pour le C. albicans pour lequel elle augmente à 39%.

d) Staphylocoque aureus :

Le Staphylocoque aureus est un cocci gram positif pathogène, retrouvé au niveau de l'ombilic, du nez, et au niveau cutané chez le nouveau né. Cette colonisation se fait par transmission manuportée à partir d'un porteur sain ou infecté. Avant 1980, le staphylocoque aureus était responsable de la majorité des infections nosocomiales néonatales (10), sa responsabilité dans les infections nosocomiales a aujourd'hui nettement diminué à hauteur de 4%. Ces infections sont essentiellement cutanées (11%), mais le staphylocoque aureus peut être responsable de septicémies et de méningites redoutables en cas de staphylocoque aureus MetiR. Le pourcentage de staphylocoque aureus MetiR retrouvé dans les unités de soins intensifs néonatales du réseau REAPED était de 20% (5).

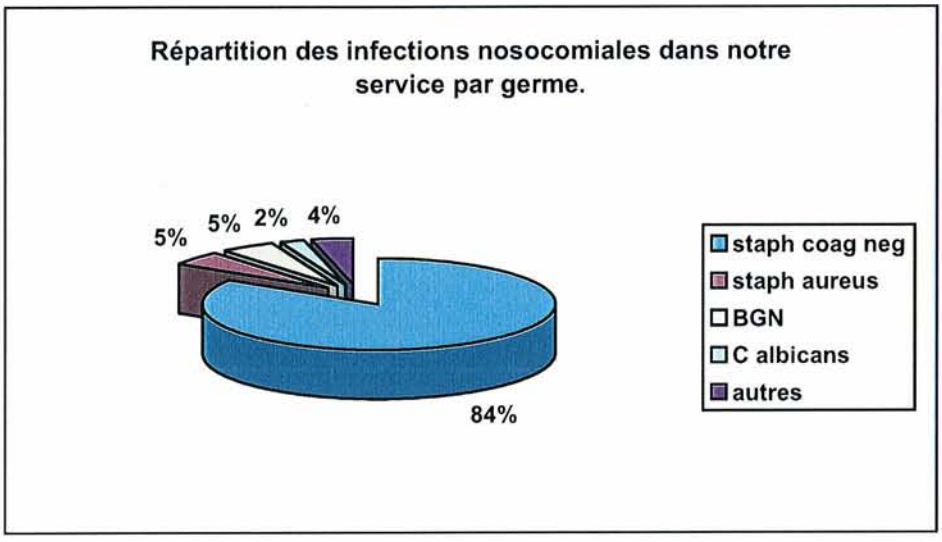
Dans notre service 5% des infections nosocomiales sont dues à un staphylocoque aureus, 80% de ces staphylocoques aureus sont Méticilline sensibles et 20% Méticilline résistants (30).

e) Entérocoque

L'entérocoque est un cocci gram positif responsable de 5% des infections nosocomiales néonatales. La gravité de cette infection réside dans la survenue de résistance de plus en plus fréquente de ce germe aux antibiotiques. En effet, l'entérocoque est initialement résistant aux céphalosporines de 3ème génération mais on voit actuellement apparaître des résistances à la pénicilline et à la vancomycine.

f) Répartition des infections nosocomiales par germes dans le service

L'étude en cours dans le service (30) a permis d'objectiver la répartition suivante :



6. Les facteurs de risque des infections nosocomiales

a) Poids de naissance, âge gestationnel.

Un faible âge gestationnel et un poids de naissance bas sont associés à une augmentation du risque de survenue d'une infection nosocomiale. En effet, il a été mis en évidence dans une étude menée en Israël en 2001 (21) que 56% des enfants nés entre 24 et 25 SA faisaient au moins un épisode de septicémie nosocomiale contre 15% des enfants nés entre 32 et 33 SA et 9% après 34 SA. De même

l'incidence des septicémies nosocomiales était de 53% pour les enfants de poids de naissance <750g, 30% entre 1000 et 1249g et 16,8% pour ceux pesant entre 1250 et 1500g.

Dans notre service, l'incidence des septicémies nosocomiales par tranche de poids de naissance et d'âge gestationnel était la suivante entre le 1er janvier 1999 et le 30 novembre 2000 (4) :

POIDS DE NAISSANCE	**INCIDENCE DES SEPTICEMIES (p<0,001)**
<1000g	41%
1000 à 1500g	26%
>1500g	9%

AGE GESTATIONNEL	**INCIDENCE DES SEPTICEMIES (p<0,001)**
>29 SA	12%
27 à 29 SA	34%
<27 SA	58%

b) Ventilation assistée

De par la présence de corps étranger que représentent la sonde trachéale, les aspirations trachéales et les réchauffeurs et humidificateurs, la ventilation mécanique et sa durée représentent des facteurs de risque de survenue d'infections nosocomiales.

Dans l'étude du Docteur Jellimann menée dans notre service (4) chez 379 enfants d'âge gestationnel inférieur à 33 SA, les incidences des septicémies nosocomiales en fonction de la durée de ventilation étaient les suivantes :

DUREE D'INTUBATION	INCIDENCE DES SEPTICEMIES
Non intubé	5,2%
0 à 5 jours	15,5%
5 à 10 jours	31,4%
>10 jours	43,7%

c) Les lipides

Freemann et Goldmann avaient montré en 1990 que l'administration intraveineuse de lipides multipliait par 5 ,8 la survenue d'une septicémie à staphylocoque coagulase négative. Ces mêmes auteurs ont montré dans une nouvelle étude en 1998 que ceci était vérifié avec un Odd ratio à 9 (22). L'étude a été menée auprès de nouveau-nés prématurés de poids de naissance inférieur à 1500 grammes dans deux unités de soins intensifs néonatals.

d) Durée d'hospitalisation

Elle est reconnue comme étant un facteur de risque de survenue d'infection nosocomiale mais les enfants longuement hospitalisés sont aussi ceux longuement exposés aux autres facteurs de risque cités ci-dessus : ventilation assistée, cathéters, lipides intraveineux et souvent plus petit poids de naissance et âge gestationnel plus faible.

e) Antibiothérapie

Concernant les infections à champignons, l'antibiothérapie prolongée a été démontrée comme étant un facteur de risque de survenue d'une infection invasive (21). Par contre, l'effet de l'antibiothérapie sur le risque de survenue d'infection nosocomiale bactérienne est moins évident avec des études contradictoires. En effet, dans sa thèse sur l'influence de l'antibiothérapie sur les septicémies nosocomiales, le Docteur Jellimann rappelle dans son introduction que certaines études ont pu mettre en évidence que l'antibiothérapie pouvait être considérée comme un facteur de risque de survenue d'infection nosocomiale (31), alors que d'autres ont retrouvé que l'antibiothérapie était un facteur indifférent (32) voire protecteur (33).

f) Cathéters

Nous allons développer plus longuement ce facteur de risque, qui nous intéresse particulièrement dans ce travail, au cours de la deuxième partie de cette introduction.

B. LES CATHETERS

1. Incidence des infections sur cathéter

Il faut tout d'abord préciser que les taux d'infections sur cathéter peuvent être exprimés dans plusieurs « unités ». En effet, les résultats d'une étude peuvent être donnés en nombre de septicémie sur cathéter pour 100 patients, en nombre de septicémie sur cathéter pour 1000 jours d'hospitalisation et en densité d'incidence c'est-à-dire en nombre de septicémie sur cathéter pour 1000 jours de présence de cathéters. C'est ce dernier mode d'expression, la densité d'incidence et par tranche de poids de naissance, qui a été reconnu par le CDC en 1990 comme devant être utilisé. Or, les unités de soins rendant, le plus souvent, malgré cette recommandation du CDC, leurs résultats avec diverses unités, ces résultats en deviennent non comparables entre eux.

Le National Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS) a rendu en 2003 les résultats des données épidémiologiques des infections nosocomiales collectées entre Janvier 1992 et Juin 2003 dans les établissements de soins américains du NNISS (24). Les définitions du CDC ont été utilisées pour le diagnostic des infections nosocomiales des différents sites. Les taux de septicémies sur cathéters en

néonatologie ont été donnés en densité d'incidence en fonction du poids de naissance.

Les résultats sont les suivants :

POIDS DE NAISSANCE	NOMBRE DE JOUR DE CATHETER VEINEUX CENTRAL	DENSITE D'INCIDENCE
≤ 1000 grammes	638310	10,6
1001-1500 grammes	308723	6,4
1501-2500 grammes	240109	4,1
> 2500 grammes	329503	3,7

La densité d'incidence de septicémie sur cathéter retrouvée pour l'année 1997 par le groupe Pediatric Prevention Network était de 8,6/1000 jours de cathéter veineux central, avec une répartition en fonction du poids de naissance comparable à celle du NNISS :

POIDS DE NAISSANCE	DENSITE D'INCIDENCE
≤ 1000 grammes	12,8
1001-1500 grammes	8,9
1501-2500 grammes	4,7
> 2500 grammes	4,4

Concernant les prématurés de très petit poids de naissance (401 à 1500 grammes) une étude menée entre Septembre 1998 et Août 2000 dans 15 centres de néonatologie sur 6215 nouveau-nés retrouve un taux d'incidence moyen de septicémies de 21% allant de 10,6 à 31,7% selon les unités. (25)

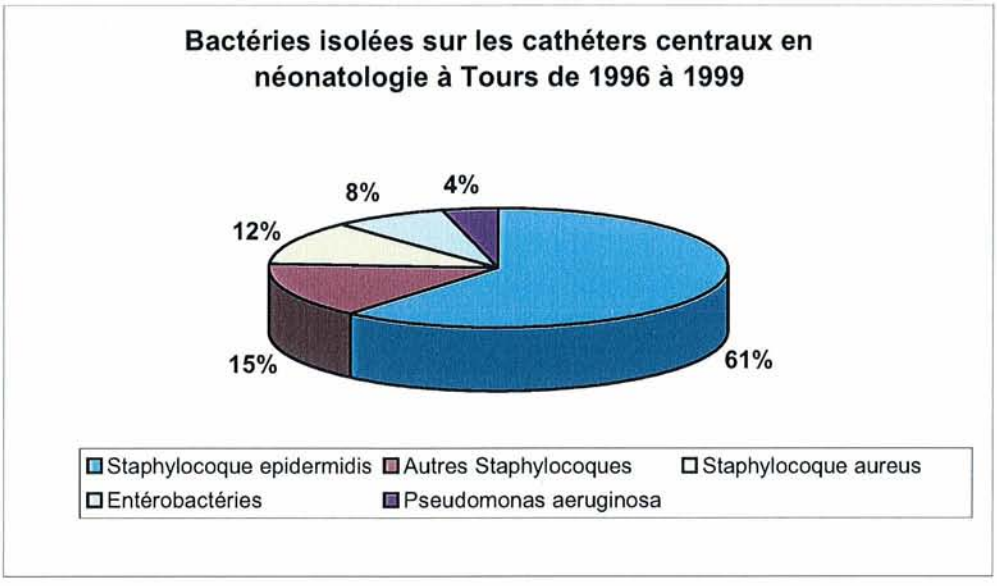
. Une thèse actuellement en cours dans le service (30) a permis de faire la synthèse des données recueillies dans le fichier NOSOPED concernant tous les enfants hospitalisés dans le service entre le 1er mars 2001 et le 29 février 2004. Le nombre d'enfants inclus dans l'étude est de 2677 patients, d'âge gestationnel moyen 35,5 SA. Le nombre de septicémies enregistré durant la période de l'étude est de 129 épisodes. Ceci représente une incidence de 4,8%.

2. Germes responsables

Dans l'étude menée par B Stoll entre 1998 et 2000 (25), les staphylocoques coagulase négative sont responsables de 47,9% des septicémies, les bacilles gram négatifs de 17,6%.

Dans une étude menée en Italie sur un an sur 280 prématurés de poids de naissance inférieur à 1500 grammes les staphylocoques coagulase négatives sont les premiers agents infectieux en cause dans les septicémies sur cathéter. De nombreuses études confirment ce résultat (27-29).

Entre 1996 et 1999, une étude de la répartition des bactéries isolées sur les cathéters centraux en réanimation néonatale a été réalisée à Tours, les résultats sont présentés dans le diagramme suivant (37).



3. Les différents types de cathéters

a) Cathétérisme de l'artère ombilicale.

Il est réalisé dans deux indications :

- Les pathologies respiratoires néonatales sévères, justifiant une ventilation assistée prolongée prévisionnelle. Le cathéter artériel ombilical permettra donc des prélèvements répétés, faciles et indolores de gaz du sang.
- La surveillance de la pression artérielle lors des troubles hémodynamiques du nouveau-né.

Le cathéter peut être positionné soit en position haute en D10 soit, préférentiellement en position basse en L3-L4. Le risque est thrombotique et la surveillance se fait cliniquement par la coloration des membres, la palpation des pouls fémoraux et la

mesure de la tension artérielle. La position correcte du cathéter doit être vérifiée radiologiquement.

b) Cathétérismes veineux central

Le cathétérisme veineux central a pour but de positionner l'extrémité du cathéter à l'entrée de l'oreillette droite dans la veine cave inférieure ou supérieure. Chez le prématuré les voies d'abord sont multiples mais le matériel doit être adapté à l'anatomie et à la taille des vaisseaux. Les principales caractéristiques de la structure des cathéters sont leur bio-compatibilité, leur hémo-compatibilité, l'absence de thrombogénicité, l'absence d'interférence avec les médicaments utilisés, leur souplesse, leur flexibilité, leur opacité radiologique et leur faible épaisseur permettant un rapport diamètre interne sur diamètre externe élevé. Plusieurs matériaux existent, le polyéthylène, le chlorure de polyvinyle (PVC) et le téflon sont trop rigides. L'élastomère de silicone est très souple peu thrombogène, sa paroi est épaisse, il présente une excellente tolérance au long cours. Le polyuréthane est très flexible, résistant à la plicature, fin et facile d'introduction dans les veines.

(1) Cathétérisme de la veine ombilicale

La veine ombilicale se dirige vers la face inférieure du foie et rejoint la branche gauche de la veine porte. Le canal veineux d'Arantius relie directement l'ensemble veine ombilicale- veine porte à la veine cave inférieure. Le but de la mise en place d'un cathéter veineux ombilical est d'atteindre la veine cave inférieure via le canal

d'Arantius et d'avoir ainsi un abord veineux central. Les indications de pose d'un cathéter veineux ombilical sont les suivantes :

- Voie d'urgence en salle de réanimation à la naissance en vue de l'administration de traitements d'urgence.
- La perfusion de solutions hypertoniques pour apports hydriques et électrolytiques.
- La réalisation d'une exsanguino transfusion.
- La mesure de la pression veineuse centrale.

Le cathéter veineux ombilical ne peut être laissé en place que pour une durée très courte (4 à 5 jours). En cas de positionnement périphérique du cathéter c'est-à-dire dans la veine hépatique, on ne peut perfuser de soluté hypertonique et le risque est la thrombose porte. Une autre limitation de l'utilisation du cathéter veineux ombilical est la nécessité de mettre en place celui-ci idéalement dans les trois premiers jours de vie et au plus tard dans les 8 à 10 premiers jours, l'abord veineux (ou artériel) ombilical étant par la suite impossible.

(2) Cathéter épicutanéo-cave

Les cathéters veineux épicutanéo-cave sont des cathéters longs introduits par voie périphérique. Ils sont introduits dans la lumière d'une aiguille courte mise en place au niveau d'une veine du bras ou de l'avant bras, du creux axillaire, du membre inférieur voire d'une veine du scalp. Il existe plusieurs types de cathéter épicutanéo-cave en terme de modalité d'insertion et de matériau (silicone, téflon ou polyuréthane). Les cathéters épicutanéo-cave utilisés dans le service de réanimation néonatale de

Nancy pendant cette étude étaient des cathéters en silicone VYGON référence 2184, de diamètre 24G soit 0,7 mm, communément dénommé cathéter de JONATHAN (photo 1).

Ces cathéters sont posés chez le prématuré dans sa couveuse au sein même du service de réanimation chez un enfant analgésié et sédaté pouvant être ou non en ventilation spontanée. Le geste est réalisé de façon stérile. La veine périphérique est ponctionnée à l'aide d'une aiguille (photo 2) puis dès qu'un reflux sanguin est obtenu, la partie distale du cathéter est introduite dans la lumière de l'aiguille (photo 3) à l'aide d'une pince fine (pince à iris). Le cathéter est progressivement introduit dans la veine, sur une longueur grossièrement prédéfinie permettant de façon intuitive à l'opérateur, d'atteindre la jonction veine cave supérieure/oreillette droite si la veine périphérique abordée est située au membre supérieur ou au niveau du scalp, ou à la jonction veine cave inférieure/oreillette droite, si la veine périphérique abordée est située au membre inférieur. Le raccord situé à l'extrémité distale du cathéter est dévissé afin de permettre le retrait de l'aiguille ayant permis la ponction de la veine périphérique. Le raccord est revissé sur l'extrémité proximale du cathéter. La position du cathéter radio opaque est ensuite vérifiée radiologiquement ou échographiquement. L'extrémité du cathéter étant souvent difficilement visible, il est réalisé de façon systématique dans le service, à la demande des radiologues, une injection de produit de contraste avant la radiographie de contrôle positionnel.

Ce type de cathéter peut être laissé en place plusieurs semaines. En effet, dans l'étude de Chatas analysant l'utilisation sur 3 ans de 478 cathéters épicutanéo cave, ceux-ci étaient laissés en place en moyenne 13 jours mais avec un intervalle allant de 1 à 77 jours de pose (17). La facilité de pose de ces cathéters avec absence de nécessité d'anesthésie générale, le caractère non hémorragique de la pose,

l'absence d'effraction directe d'une veine centrale comme la veine sous clavière ou jugulaire a rendu l'utilisation de ce type de cathéter majoritaire et quasi systématique chez les nouveau-nés prématurés de moins de 30 SA.

Les indications d'utilisation de ces cathéters sont les suivantes :

- La première indication est l'alimentation parentérale. En effet, les enfants prématurés présentent des réserves endogènes très limitées et l'alimentation entérale est souvent insuffisante dans les premières semaines de vie pour leur apporter une alimentation et des apports quantitatifs suffisants. Bien que l'alimentation entérale puisse être débutée la plupart du temps assez rapidement, une alimentation parentérale ou plus exactement une supplémentation parentérale est donc nécessaire et ce d'autant plus que l'enfant est très prématuré ou présente une pathologie néonatale sévère ou un retard de croissance intra utérin (18).
- Ces cathéters peuvent également permettre l'administration médicamenteuse. Ces administrations doivent cependant être les plus limitées possibles afin de diminuer au maximum les manipulations des cathéters, manipulations qui augmentent le risque d'infection de ces derniers (19).
- Les cathéters épicutanéo-cave, en pratique, prennent donc en général vers le quatrième/cinquième jour de vie le relais du cathéter veineux ombilical retiré après la pose du cathéter épicutanéo-cave.

Photo 1 : cathéter épicutaneo-cave et aiguille de ponction.

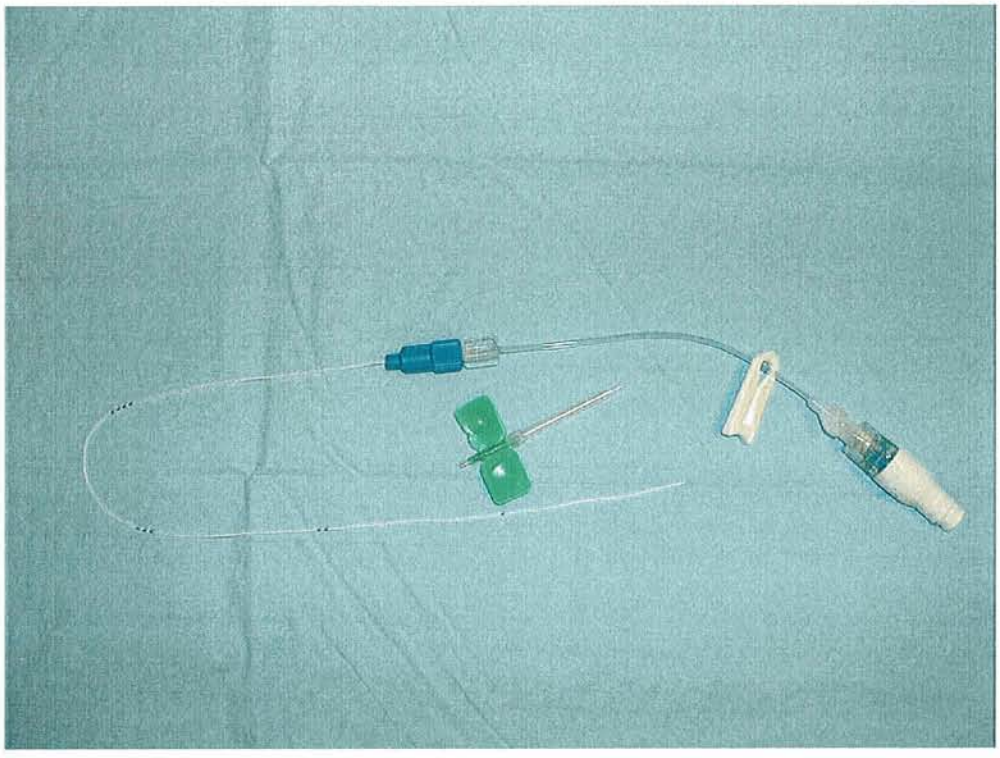


Photo 2 : ponction d'une veine périphérique.

Photo 3 : insertion du cathéter dans la lumière de l'aiguille de ponction.

(3) Les autres cathéters veineux

Ce sont les cathéters veineux sous claviers, jugulaires voire fémoraux. Ils sont en général utilisés en cas d'échec de pose des cathéters épicutanéo-cave et permettent l'alimentation parentérale et les administrations médicamenteuses selon les mêmes modalités.

4. Les quatre voies de colonisation d'un cathéter (20)

a) Le point de ponction cutané

La colonisation du cathéter par voie cutanée est la plus fréquente (60% des voies de colonisation). Elle se fait à partir de la flore cutanée du patient. Le plus souvent cette contamination se fait par colonisation progressive du cathéter le long de son trajet sous-cutané et sur sa surface externe, parfois la contamination du cathéter se fait au moment de la pose.

b) La voie endoluminale.

Elle représente 30% des voies de colonisation des cathéters et concerne surtout les cathéters posés depuis une longue durée. La contamination se fait au niveau des raccords et est secondaire à une manipulation septique par les mains du personnel soignant.

c) La voie hématogène

Elle représente 10% des voies de colonisation des cathéters. La contamination se fait par colonisation de la portion intravasculaire du cathéter au cours de bactériémies provenant d'un foyer infectieux situé à distance.

d) La contamination du liquide de perfusion

Cette contamination est possible mais exceptionnelle.

5. Facteurs favorisant les infections nosocomiales sur cathéter veineux central

a) Le type de cathéter

La tunnellisation diminue le risque infectieux. En néonatologie, la plupart des cathéters veineux est insérée par voie percutanée et n'est pas tunnellisée. La densité d'incidence est alors de 2,4 ‰ jours de cathéter (38).

b) L'usage du cathéter

Ils peuvent être utilisés pour l'alimentation parentérale avec ou sans lipides, (l'utilisation de lipides augmentant le risque infectieux) ou pour l'alimentation parentérale associée à l'administration de médicaments. L'utilisation du cathéter pour l'administration médicamenteuse augmente aussi le risque infectieux (28-29).

c) Le site d'insertion du cathéter

L'insertion percutanée au niveau du membre supérieur ou au niveau céphalique est beaucoup moins à risque que l'insertion fémorale sous-clavière ou jugulaire. Concernant les cathéters veineux ombilicaux le taux d'infection global rapporté par Landers était de 3% (5% pour les cathéter artériels ombilicaux) (39).

d) La durée d'utilisation du cathéter

Dans l'étude de Stoll (25), le risque de survenue d'une septicémie nosocomiale sera multiplié par deux si un cathéter épicutaneo-cave est laissé en place plus de 15 jours.

L'étude menée dans notre service (4) retrouvait un risque de survenue d'une septicémie nosocomiale multiplié par trois si ce cathéter était laissé en place plus de 15 jours : 36% de septicémie nosocomiale si le cathéter est en place depuis plus de 15 jours, autour de 26% s'il est en place moins de 15 jours et 10,7% en l'absence de cathéter épicutaneo-cave ($p<0,0001$).

e) La manipulation du cathéter

Trois types de manipulations ont été démontrées comme pouvant augmenter le risque de septicémie sur cathéter, le branchement de l'alimentation parentérale, les prélèvements sanguins et les déconnexions fréquentes du cathéter (19).

C. MOTIVATIONS DE LA REALISATION DE CE TRAVAIL.

Le service de néonatologie de la Maternité Régionale de Nancy comprend un service de réanimation néonatale de niveau III de 20 lits, un service de soins intensifs (20 lits) et un service de médecine néonatale (20 lits). Dans le service sont hospitalisés en moyenne et par an 80 nouveau-nés dit « prématurissime » d'âge gestationnel inférieur strict à 29 SA. Cette population de nouveau-nés nécessite pour les raisons sus indiquées et liées à leur grande prématurité la mise en place systématique d'un cathéter épicutanéo-cave. Or au moment de la manipulation de ces cathéters pour leur retrait définitif, nous avions noté, à l'issue de plusieurs observations, que des enfants stables présentaient dans les jours suivant le retrait de leur cathéter une dégradation clinique pouvant être mise sur le compte d'une septicémie ou d'une infection sur cathéter le plus souvent liée à une bactériémie à staphylocoque.

Il a donc été décidé de réaliser de façon systématique une couverture du geste de retrait par une antibiothérapie courte par Vancomycine® 48 heures avant le retrait, sur le cathéter, et 24 heures après sur voie veineuse périphérique. Cette pratique a pris effet en début d'année 2002.

Devant les nombreuses recommandations des sociétés d'infectiologie de ne pas utiliser de façon systématique une antibiothérapie quelle qu'elle soit afin de ne pas induire de résistance bactériologique d'une part, et afin d'évaluer scientifiquement cette pratique que nous avions mise en place dans notre service de façon empirique, nous avons décidé de réaliser cette étude cas témoin de type avant-après. Le but de ce travail est d'évaluer si le premier groupe a présenté d'avantage de complications

au retrait du cathéter que le groupe traité et de mettre en évidence l'existence ou non de complications liées a cette antibiothérapie en terme d'apparition de résistance bactérienne ou de toxicité du traitement.

II. MATERIEL ET METHODE

A. CRITERES D'EVALUATION

Comme nous l'avons rappelé dans l'introduction, les staphylocoques ont la possibilité de former un « slime » leur permettant de rester au niveau de la paroi interne des cathéters et d'être mobilisés au moment des manipulations de ceux-ci notamment lors de leur retrait.

C'est en partant de cette hypothèse et surtout en constatant des dégradations cliniques d'enfants jusqu'alors stables dans les jours suivant le retrait des cathéters épicutanéo-cave, qu'a été débutée dans le service de réanimation néonatale de Nancy l'utilisation d'une antibiothérapie anti-staphylococcique en couverture du geste de retrait de ces cathéters.

Le critère d'évaluation principal de ce travail est de déterminer si l'utilisation d'une antibiothérapie courte par Vancomycine®, administrée par le cathéter épicutanéo-cave en intraveineuse continue pendant les 48 heures précédent le retrait du cathéter, puis pendant 24 heures après le retrait sur voie veineuse périphérique, permet de diminuer le pourcentage de survenue d'une dégradation clinique et biologique après retrait du cathéter.

Les critères d'évaluation secondaire sont, d'une part, de déterminer si cette antibiothérapie systématique a entraîné l'émergence de bactéries résistantes, d'autre part d'étudier la toxicité en particulier rénale de la vancomycine.

B. POPULATION ETUDIEE ET CALCUL DES EFFECTIFS

Ce travail est une étude rétrospective cas-témoins de type avant-après comparant une population d'enfant dont le retrait du cathéter a été réalisé sans couverture par antibiothérapie, à une population dont le retrait du cathéter épicutanéo-cave c'est fait sous couverture par Vancomycine®.

Les dossiers étudiés sont ceux d'enfants hospitalisés dans le service de réanimation néonatale de la Maternité Régionale A PINARD de Nancy. Tous ces nouveau-nés prématurés ont à la naissance un âge gestationnel ≤ 28 SA + 6 jours. Au début de l'étude, nous désirions limiter l'analyse aux dossiers des enfants dits « prématurissimes », donc d'âge gestationnel < 28 SA. Mais, ceux nés entre 28 SA et 29 SA étaient très nombreux en proportion et correspondaient malgré tout aux « très petits poids de naissance » nécessitant de façon systématique dans les jours suivant la naissance une voie veineuse centrale type cathéter épicutanéo-cave.

Le premier temps de ce travail a été, après la rédaction de la fiche de recueil standardisé de données, de réaliser l'étude des dossiers de la population d'enfant n'ayant pas reçu d'antibiothérapie en couverture du retrait de leur cathéter. Cette antibiothérapie systématique ayant été débutée au début de l'année 2002, nous avons étudié comme population de référence les dossiers des enfants nés en 2001 (1/01/2001 au 31/12/2001). Ces enfants devaient être restés hospitalisés au cours des cinq jours suivant le retrait du cathéter puisque nous avons étudié les manifestations cliniques, biologiques, bactériologiques ou radiologiques survenant

après la manipulation du cathéter à la recherche d'une dégradation clinique et/ou biologique de type sepsis, septicémie, infection sur cathéter, augmentation des besoins ventilatoires, troubles digestifs. Dans cette première population étudiée, 41 enfants d'âge gestationnel ≤ 28 SA + 6 jours ont eu un cathéter épicutanéo-cave retiré sans couverture par antibiothérapie et sont restés hospitalisés dans notre service pendant 5 jours après le retrait. De nombreux enfants n'ont pu être inclus dans cette étude du fait de leur transfert en hôpital périphérique, soit avant, soit dans les 5 jours suivant l'ablation du cathéter.

Après l'étude des dossiers de cette première population, nous avons calculé quelle était la taille nécessaire de notre deuxième population (population ayant reçu de la Vancomycine® en couverture du geste de retrait du cathéter). Nous avons estimé que si le fait d'avoir introduit la Vancomycine® pour le retrait, selon le protocole défini, permet d'observer une réduction de survenue d'une dégradation clinique après retrait, de deux tiers minimum, ceci correspondrait à une réussite de l'objectif recherché : ***survenue moindre d'une dégradation clinique ou biologique lors d'une couverture du geste de retrait du cathéter épicutanéo-cave par une antibiothérapie courte par Vancomycine®***. Le risque α de première espèce (risque de conclure à une différence de survenue de dégradations cliniques alors qu'il n'y en a pas) a été fixé à 5% et la puissance de l'étude à 80%.

Dans ces conditions et après calcul de notre taux de dégradation clinique ou biologique dans notre première population (36% des enfants ont présenté une dégradation clinique ou biologique), il est apparu que 60 retraits de cathéters selon le « protocole Vancomycine® » réalisé chez des enfants nés successivement devaient être étudiés. Ces dossiers sont ceux de 58 enfants (2 enfants ont eu 2 cathéters pendant leur séjour) nés entre le 05/05/2002 et le 26/01/2004.

C. REALISATION DES FEUILLES DE RECUEIL DE DONNEES

La réalisation de la fiche de recueil standardisé des données a été la première étape de ce travail. Elle a été réalisée *a priori* en fonction des éléments qu'il nous semblait important d'analyser, au regard de la littérature, et que nous avons détaillé dans l'introduction.

Nous avons donc recueilli certaines caractéristiques du patient : sexe, âge gestationnel, poids de naissance, lieu de naissance sur site (Maternité Régionale A PINARD) ou non.

Nous nous sommes intéressés par la suite aux facteurs de risque de survenue d'une infection nosocomiale : durée d'hospitalisation, antibiothérapie pendant l'hospitalisation (quels antibiotiques, quelle durée d'antibiothérapie, le délai entre la fin des antibiotiques et le retrait du cathéter), le nombre de jours d'utilisation du cathéter épicutanéo-cave. Nous avons également analysé si ces enfants avaient eu d'autres types de cathéter (cathéter veineux ou artériel ombilical), s'ils avaient reçu des lipides, et si oui combien de temps, puisque les lipides intraveineux sont reconnus comme facteur de risque d'infection nosocomiale, de même que l'existence ou non d'une intubation pour ventilation mécanique et sa durée.

Nous avons choisi les signes cliniques suivants pour définir la survenue d'une infection nosocomiale dans les 5 jours suivant l'ablation du cathéter : apnées, bradycardies < 60 battements/minute comme l'indique la définition du CDC d'infection sur cathéter. Les apnées du prématuré étant cependant un symptôme

fréquent, nous avons tenu compte uniquement des apnées ayant entraîné une modification thérapeutique. Une tachycardie supérieure à 180 battements/minute a été retenue comme signe clinique d'infection puisqu'elle apparaît dans les définitions du CDC. Malgré l'absence de ce critère clinique dans les définitions du CDC nous avons tout de même pris en considération l'hypotension artérielle (TA systémique < 30 mmHg chez le prématuré d'âge gestationnel inférieur à 32 SA), car ce signe clinique fait partie de ceux permettant le diagnostic de septicémie pour le groupe REAPED et est primordial dans la pratique quotidienne. De même, l'augmentation des besoins ventilatoires et/ou l'aggravation de signes respiratoires fait partie des critères de définition d'une pneumopathie, nous avons donc recherché les critères suivants : réintubation, remise sous pression positive continue ou sous enceinte de Hood, augmentation de la FiO2. Sur le plan digestif, nous avons recherché des critères diagnostiques d'entérocolite ulcéro nécrosante tels que définis par le CDC : distension abdominale, arrêt alimentaire motivé par la présence de résidus gastriques, iléus, pneumatose intestinale, pneumopéritoine à l'ASP.

Sur le plan biologique nous avons recueilli les bilans inflammatoires positifs c'est-à-dire CRP > 6 mg/L (norme de notre laboratoire), polynucléaires neutrophiles < 5000/mm^3, plaquettes < 150 000/ mm^3, acidose métabolique.

Sur le plan bactériologique, tous les cathéters ont été mis en culture et la positivité de la culture était affirmée en cas de plus de 1000 UFC/mL à la culture de Brun Buisson comme défini par le CDC. Nous avons de plus pris en compte toute hémoculture positive dans les 5 jours suivant le retrait du cathéter.

La fiche de recueil de données de notre deuxième population (annexe 2) est identique à celle de la première population (annexe 1) mais ont été rajoutés en fin de fiche des critères qui nous semblaient pouvoir refléter une toxicité rénale de la Vancomycine® à savoir : une hypertension artérielle supérieure à 80/50mmHg survenant dans les 5 jours suivant le début du traitement, une hyponatrémie inférieure à 135 mmol/L ou une hypernatrémie supérieure à 145 mmol. Nous avons également recherché si les enfants traités par Vancomycine® avaient présenté au décours du traitement une infection à staphylocoque résistant à la Vancomycine®

D. MODALITES DU RECUEIL

Le recueil des données a été fait par l'analyse minutieuse des dossiers médicaux et paramédicaux conservés aux archives de la Maternité Régionale de Nancy. Les observations médicales consignées dans le dossiers ont été vérifiées par le recoupement avec d'une part, les observations notées par les puéricultrices et sages femmes dans le dossier infirmier et d'autre part, les informations telles que la tension artérielle, les besoins ventilatoires (FiO2), la fréquence cardiaque, les apnées, les mises à jeun, relevées de façon exhaustives par les puéricultrices et notées dans les feuilles de surveillance de l'enfant. Une feuille de recueil de données informatisée à été réalisée par enfant, cette informatisation de la feuille de recueil des données a permis par la suite un transfert automatique vers un logiciel de tableur Excell® sans risque d'erreur humaine de recopiage.

Le temps d'analyse de chaque dossier a été d'environ 40 minutes. Les dossiers de chaque enfant d'âge gestationnel inférieur à 28 SA + 6 jours nés en 2001 et nés

après Mai 2002 (date de début du protocole Vancomycine®) ont été étudiés afin de trier ceux répondant à nos critères (enfant ayant un cathéter épicutanéo-cave, non décédé avant son retrait, resté hospitalisé 5 jours après le retrait, et pour notre deuxième population, ayant reçu la Vancomycine® de façon conforme au protocole établi) et pouvant de ce fait faire l'objet du recueil de données.

E. METHODOLOGIE D'ANALYSE STATISTIQUE

Le calcul d'effectif a été réalisé à l'aide du logiciel POWER AND PRECISION® Biostat inc.2001 (Englewood-USA).

Les variables continues ont été analysées en comparant les moyennes par le t-test après vérification de l'homogénéité des variances.

Pour les variables discontinues, nous avons utilisé le test de chi-2 ou, en cas d'effectif théorique insuffisant, le test exact de Fischer.

La limite de significativité était fixée pour un $p < 0,05$.

Les calculs ont été réalisé à l'aide du logiciel SYSTAT 9® (SPSS-Chicago USA)

III. RESULTATS

A. CARACTERISTIQUES DES POPULATIONS

Nous avons tout d'abord comparé entre elles nos deux populations. La première est composée des 41 enfants nés en 2001 et n'ayant pas reçu de Vancomycine® lors du retrait de leur cathéter épicutanéo-cave, la deuxième est composée des 58 enfants soit 60 gestes de retrait (un enfant ayant eu deux cathéters au cours de son séjour) effectués sous antibiothérapie courte par Vancomycine®.

1. Caractéristiques démographiques et anténatales

Les deux populations sont comparables en terme de caractéristiques démographiques (âge gestationnel, poids de naissance, sexe) et de caractéristiques anténatales : maturation par corticoïdes et antibiothérapie maternelle (tableau I).

Tableau I : comparaison des caractéristiques démographiques et anténatales des populations ayant reçu ou non de la vancomycine® lors du retrait des cathéters épicutanéo-cave

	Population pour laquelle les Cathéters ont été retirés sans Vancomycine® N=41	**Population pour laquelle les Cathéters ont été retirés avec Vancomycine® N=60**	**p**
Sexe masculin	46,3%	36,7%	0,330
Age gestationnel en SA	26,6 ± 1,2	27 ± 1,1	0,126
Poids de naissance en gramme	936,3 ± 192,7	927,66 ± 209,2	0,833
Antibiothérapie maternelle	50%	53,3%	0,744
Durée antibiothérapie maternelle			
0-48 heures	25%	37,5%	0,350
> 48 heures	75%	62,5%	
Corticothérapie anténatale	68,3%	74,2%	0,250

2. Comparaison des facteurs de risque d'infections nosocomiales

Nous avons comparé nos deux populations en terme d'exposition aux différents facteurs de risque de survenus d'infections nosocomiales que nous avons rappelés dans notre introduction.

a) Durée d'exposition aux cathéters centraux

Les paramètres pour lesquels nous ayons retrouvé une différence significative entre nos deux populations sont la pose des cathéters ombilicaux puisque aucun enfant ayant eu un retrait de son cathéter épicutanéo-cave sous couvert d'une antibiothérapie courte par Vancomycine® (enfants nés entre 2002 et 2004) n'avait eu de cathéter artériel ombilical dans les premiers jours de vie mais que significativement plus de cathéters veineux ombilicaux ont été posés dans cette période.

Par contre, on ne retrouve pas de différence entre nos deux populations en terme de nombre de jours d'exposition au cathéter de type Jonathan 33,8 jours chez les enfants ayant eu un retrait de leur cathéter sans Vancomycine® versus 33 jours chez ceux ayant eu un retrait avec Vancomycine® (tableau II).

Tableau II : comparaison de l'exposition aux différents cathéters centraux.

	Population pour laquelle les Cathéters ont été retirés sans Vancomycine® N=41	**Population pour laquelle les Cathéters ont été retirés avec Vancomycine® N=60**	**p**
Durée de présence du cathéter épicutanéo-cave en jours	33,8 ± 17,4	33 ± 17,8	0,82
Cathéter veineux ombilical	75,61%	98,33%	0,001
Durée de présence du cathéter veineux ombilical			
1-5 jours	61,3%	76,7%	
5-10 jours	35,5%	20%	0,27
> 10 jours	3,2%	3,3%	
Cathéter artériel ombilical	12,2%	0%	0,009

b) Autres facteurs de risque d'infections nosocomiales

Les deux populations sont comparables en terme de durée d'hospitalisation, d'intubation, de durée d'antibiothérapie, d'administration de surfactant et de médialipides (tableau III). Par contre, la durée d'intubation est plus longue en 2001 que dans la période 2002-2004 (22,4 jours versus 15 jours en moyenne).

Le nombre de cures d'antibiotiques au cours de l'hospitalisation est plus important dans la deuxième période (3,7 cures en moyenne versus 2,9) mais la durée totale d'antibiothérapie n'est pas significativement différente.

Tableau III : comparaison des facteurs de risque d'infections nosocomiales.

	Population pour laquelle les Cathéters ont été retirés sans Vancomycine® N=41	**Population pour laquelle les Cathéters ont été retirés avec Vancomycine® N=60**	**p**
Durée d'hospitalisation en jours	85,6± 24,8	81,5 ± 32	0,493
Intubation	95,1%	95,6%	0,502
Durée d'intubation en jours	22,4 ± 17,75	15 ± 14,9	0,032
Surfactant	68,3%	73,3%	0,582
Médialipides	100%	100%	
Durée d'administration des médialipides 1-5 jours 5-10 jours 10-15 jours >15 jours	 0% 2,5% 97,5%	 5% 8,3% 86,7%	 0,15
Nombre de cure d'antibiothérapie pendant l'hospitalisation	2,9 ± 1,6	3,7 ± 1,9	0,034
Durée d'antibiothérapie pendant l'hospitalisation en jours	25,7 ± 16,4	23,65 ± 18,6	0,565

B. RESULTAT DU CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

Le but de ce travail était d'évaluer si l'administration de vancomycine® en couverture du geste de retrait des cathéters épicutanéo-cave permettait une diminution de la déstabilisation clinique et/ou biologique des enfants dans les 5 jours suivant le geste.

Pour répondre à cette question, nous avons comparé 41 évènements « retrait de cathéter épicutanéo-cave » en l'absence de traitement antibiotique au moment du geste et réalisés chez 41 enfants nés en 2001 à 60 évènements « retrait de cathéter épicutanéo-cave » sous couverture d'un traitement antibiotique court par vancomycine 48 heures avant et 24 heures après le geste et réalisés chez 58 enfants nés entre 2002 et 2004.

Nous avons recherché s'il y avait une différence significative entre ces deux groupes en terme de survenue de dégradation clinique, biologique, et sur le plan bactériologique en comparant entre les deux groupes le nombre d'hémoculture positive ou de culture de cathéter positive.

Les définitions de septicémie, infection sur cathéter, du CDC sont basées sur une association de signes cliniques et bactériologiques positifs. Cependant, la notification dans les dossiers médicaux des signes cliniques pathologiques faisant suspecter une infection secondaire n'est pas toujours exhaustive. Un bilan biologique étant réalisé systématiquement en cas de survenue de signes cliniques évoquant une infection secondaire, nous avons recherché l'association signe cliniques et bactériologiques positifs dans chacun des groupes et évalué si l'administration de Vancomycine® permettait une réduction de cette association. Nous avons fait la même recherche pour l'association d'un signe clinique et d'un signe radiologique.

Les résultats sont les suivants.

1. Dégradation clinique

Nous avons pris en compte les signes cliniques suivants détaillés dans la première partie de ce travail : bradycardies, tachycardies, troubles digestifs (ballonnement abdominal, arrêt alimentaire), hypotension, détresse respiratoire avec apnées augmentation des besoins en oxygène ou reventilation.

Nous avons trouvé une survenue significativement moins fréquente de la nécessité d'arrêt de l'alimentation dans les cinq jours suivant le retrait du cathéter dans le groupe traité par Vancomycine®. Concernant les autres paramètres, nous n'avons pas trouvé de différence significative mais une tendance à une survenue moins fréquente des ballonnement abdominaux, à une hypotension artérielle, une réintubation et la survenue d'apnées dans les cinq jours suivant le retrait du cathéter (tableau IV).

Tableau IV : comparaison de la survenue de signes cliniques après retrait du cathéter dans le groupe traité par Vancomycine® et le groupe non traité.

	Population pour laquelle les Cathéters ont été retirés sans Vancomycine® N=41	**Population pour laquelle les Cathéters ont été retirés avec Vancomycine® N=60**	**P**
Ballonnement abdominal	19,5%	8,33%	0,099
Arrêt alimentaire	21,9%	5%	0,013
Hypotension artérielle (TA moyenne < 30 mmHg)	2,8%	0%	0,376
Bradycardie < 60/min	9,7%	11,6%	1
Tachycardie > 180/min	2,4%	3,3%	1
Réintubation	2,4%	0%	0,406
Remise sous PPC	0%	1,7%	1
Remise sous sac	0%	1,7%	1
Augmentation de la FiO2 ≥ 5 points	12,1%	15%	0,689
Apnées nécessitant traitement	7,3%	3,3%	0,393

2. Dégradation biologique

Les paramètres biologiques étudiés à la recherche d'un syndrome inflammatoire biologiques sont une CRP augmentée (positive si supérieure à 6 mg/L dans notre laboratoire), une neutropénie inférieure à 5000 / mm^3, une hyperleucocytose supérieure à 25000/mm^3, une thrombopénie inférieure à 150 000/ mm^3, et/ou une acidose métabolique.

La comparaison de nos deux populations met en évidence une augmentation de la CRP significativement plus fréquente après retrait du cathéter chez les enfants n'ayant pas reçu de vancomycine : 22% des enfants versus 3,3% (tableau V).

Tableau V : comparaison entre les deux populations de la fréquence d'apparition d'un syndrome inflammatoire biologique.

	Population pour laquelle les Cathéters ont été retirés sans Vancomycine® N=41	**Population pour laquelle les Cathéters ont été retirés avec Vancomycine® N=60**	**P**
CRP > 6mg/L	21,9%	3,33%	0,007
Neutropénie < 5000/mm^3	36,5%	30%	0,488
Hyperleucocytose > 25000/ mm^3	0%	0%	
Thrombopénie < 150000/ mm^3	0%	3,33%	0,513
Acidose métabolique	0%	1,7%	1

Nous avons comparé nos deux populations en considérant qu'un enfant avait présenté une « dégradation biologique » dès lors qu'un des signes biologiques étudiés était pathologique. On obtient un taux de dégradation biologique de 46,3% dans le groupe non traité par Vancomycine® et de 33,3% dans le groupe traité avec une différence non significative p=0,187.

3. Bactériologie positive

Les cathéters épicutanéo-cave retirés sont, dans notre service, systématiquement mis en culture. Nous avons donc étudié, dans les deux populations, le pourcentage de cathéter pour lequel la culture selon la méthode de Brun-Buisson était positive (> 1000 UFC/mL).

D'autre part, en cas de dégradation clinique, une hémoculture est systématiquement réalisée, nous avons donc recherché le pourcentage d'hémoculture positive dans chaque groupe. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant ces deux paramètres.

Quatre hémocultures (9,7%) étaient positives dans le groupe d'enfants nés en 2001, une à Staphylocoque Méticilline Résistant, une à Staphylocoque Méticilline Sensible, une à Streptocoque et une à Kocuria varians.

Dans le groupe traité par Vancomycine®, deux hémocultures (3,3%) se sont révélées positives dans les cinq jours suivant le retrait du cathéter, cette différence entre les deux groupes étant non significative (p=0,220), une était positive à Staphylocoque Méticilline Sensible, l'autre à Staphylocoque Méticilline Résistant.

Par ailleurs, la culture de 14,6% des cathéters s'est positivée dans le groupe non traité par Vancomycine® et 18,3% des cathéters dans le groupe traité, cette différence n'est pas significative (p=0,626).

Nous avons comparé nos deux populations en considérant qu'un enfant avait présenté une « dégradation bactériologique » dès lors que l'hémoculture ou la culture du cathéter étaient positives. On obtient un taux de dégradation bactériologique de 24,4% dans le groupe non traité par vancomycine® et de 20% dans le groupe traité avec une différence non significative p=0,6.

4. Dégradations bactériologique et biologique associées

Après avoir étudié séparément l'apparition d'une dégradation bactériologique ou biologique, nous nous sommes intéressés aux enfants qui avaient présenté conjointement une hémoculture ou une culture de cathéter positive et un syndrome inflammatoire biologique, donc une infection probable.

Ainsi, pour que cette association soit considérée comme positive, l'enfant devait présenter dans les cinq jours suivant le retrait du cathéter un des signes biologique suivant : une CRP augmentée, une neutropénie inférieure à 5000 / mm^3, une hyperleucocytose supérieure à 25000/mm^3, une thrombopénie inférieure à 150 000/ mm^3, et/ou une acidose métabolique ainsi qu'une hémoculture ou la culture du cathéter épicutanéo-cave positive.

La comparaison entre le groupe traité par Vancomycine® et le groupe non traité du pourcentage d'enfant ayant présenté cette infection probable met en évidence une différence à la limite de la significativité significative avec 19,5% dans le groupe non traité et 6,7% dans le groupe traité (p=0,05).

En réalisant la même étude **après stratification par âge gestationnel** en comparant dans chaque groupe les enfants d'âge gestationnel inférieur à 27 SA d'une part, et les enfants d'âge gestationnel 27 à 29 SA, on retrouve une différence significative avec diminution de cette association bactériologique et biologique chez les enfants de moins de 27 SA ayant reçu de la Vancomycine® lors du retrait du cathéter (tableau VI).

Par contre, chez les enfants d'âge gestationnel plus avancé 27 à 29 SA, cette différence entre groupe traité et non traité par Vancomycine® n'est plus significative.

Tableau VI : comparaison de la survenue d'une infection probable dans le groupe traité par Vancomycine® et le groupe non traité selon l'âge gestationnel.

	Population d'enfants pour laquelle les Cathéters ont été retirés sans Vancomycine®	**Population d'enfants pour laquelle les Cathéters ont été retirés avec Vancomycine®**	**p**
bactériologie et syndrome inflammatoire biologique positifs chez les nouveau-nés < 27 SA	35% (n=7/20)	9% (n=2/22)	0,041
bactériologie et syndrome inflammatoire biologique positifs chez les nouveau-nés 27-29 SA	4,7%	5,3%	0,933

5. Dégradation clinique et radiologique

Les signes radiologiques étudiés dans ce travail sont, sur l'abdomen sans préparation (ASP), la présence de signes d'entérocolite ulcéro nécrosante (pneumatose pariétale, aérobilie), d'anses digestives fragmentées, d'une atonie digestive. Le pourcentage d'enfant ayant présenté un de ces signes radiologiques dans les cinq jours suivant le retrait du cathéter associé à au moins un signe clinique

est de 43,9% dans le groupe n'ayant pas reçu de vancomycine® et de 28,3% dans le groupe traité. La différence n'est pas significative, p=0,106.

C. RESULTAT DU CRITERE D'EVALUATION SECONDAIRE

Les deux critères d'évaluation secondaire de ce travail étaient, d'une part, de déterminer si l'utilisation systématique d'une antibiothérapie de courte durée avait entraîné l'émergence de bactéries résistantes, d'autre part d'étudier la toxicité en particulier rénale de la vancomycine.

1. Emergence de bactéries résistantes

Les éléments nous permettant de répondre à cette question dans cette étude rétrospective cas-témoins de type avant- après sont triples.

Tout d'abord, l'analyse du résultat des hémocultures après retrait des cathéters entre la période 2001 pendant laquelle les enfants ne recevaient pas de Vancomycine® et la période 2002-2004 ou le traitement était systématique montre une différence non significative entre les deux périodes mais avec une tendance à la diminution du nombre d'hémocultures positives entre les deux périodes : 4 en 2001 et 2 entre 2002 et2004.

De plus, la résistance de ces germes est la même avec un Staphylocoque Méticilline résistant à chaque période.

Enfin, entre 2001 et 2002-2004, les nouveau-nés de notre service ne semblent pas avoir été sujet à des infections nosocomiales plus difficilement maîtrisables puisque la durée d'antibiothérapie au cours de leur hospitalisation n'est pas significativement différente (tableau III : 25,7 jours en moyenne en 2001 versus 23,6 jours en 2002-2004 p=0,565).

2. Toxicité de la vancomycine

Nous avons cherché à évaluer l'existence ou non d'une toxicité notamment rénale de la vancomycine en comparant les natrémies 5 jours avant 3 jours pendant et 5 jours après le traitement par vancomycine à la recherche d'une hyponatrémie ou d'une hypernatrémie après vancomycine, en évaluant pour chaque jour si la prise pondérale était excessive ou non, et en recherchant l'apparition d'une hypertension artérielle après vancomycine.

Nous avons également recherché pour chaque enfant si un autre médicament ayant une action rénale avait été administré conjointement à la vancomycine.

Dix-neuf enfants sur les 58 ayant reçu de la vancomycine n'ont pas eu de ionogramme prélevé dans les 5 jours avant, les 3 jours pendant et les 5 jours après vancomycine. Nous avons eu 89 contrôles de natrémie, dont 36 après ou pendant le traitement par vancomycine.

Dix enfants ont présenté une HTA supérieure à 80 mmHg de systolique et/ou 50 mmHg de diastolique (56) au décours du traitement par vancomycine, nous n'avons pas à notre disposition dans le recueil de données que nous avons effectué

les chiffres de tension artérielle de ces enfants avant le traitement cependant, aucun d'entre eux n'a nécessité l'administration d'un traitement anti-hypertenseur.

Nous avons retrouvé chez un enfant une hypernatrémie supérieure à 145mmol/L. Cette hypernatrémie était présente avant l'administration de la vancomycine, 154 mmol/L trois jours avant le début de l'administration, 156 mmol/l le lendemain de la dernière dose de vancomycine. Cet enfant ne semble pas avoir présenté d'oligurie car sa prise pondérale est en moyenne de 25 grammes par jour sur 12 jours (5 jours avant l'administration de vancomycine, 3 jours d'administration et 5 jours après administration).

Un enfant a présenté une hyponatrémie inférieure à 135 mmoL /L, deux ionogrammes sanguin avaient été réalisés dans les 5 jours précédents l'administration de vancomycine retrouvant respectivement une natrémie basse à 132 et 133 mmol/L, les natrémies réalisées le premier et le dernier jour de l'administration retrouvaient une persistance de cette hyponatrémie à 131,7 et 134,5 mmol/L. La prise pondérale de cet enfant est correcte avec une moyenne de 18,3 grammes par jour sur 12 jours.

Les autres médicaments agissant sur la fonction rénale et ayant été administrés en même temps que la vancomycine sont : la caféine chez 43 enfants dont 3 ont reçu conjointement caféine et aldactone, le doxapram chez un enfant.

L'analyse statistique ne retrouve pas de corrélation entre l'utilisation de la caféine l'aldactone ou le doxapram et la survenue : d'une HTA (p=0,672), d'une hypernatrémie (p=0,456) ou d'une hyponatrémie (p=0,225).

L'analyse de variance sur mesures répétées, ne retrouve pas de lien de causalité entre l'utilisation de la vancomycine et les modifications de natrémie, ni dans la

population globale étudiée (p=0,97) ni après stratification par âge gestationnel en deux groupes, inférieur à 27 SA (p=0,53) et 27 à 29 SA (p=0,54).

IV. DISCUSSION

Notre travail montre que la Vancomycine®, selon les modalités de notre protocole, permet de diminuer la survenue d'une bactériologie positive avec syndrome inflammatoire biologique, c'est-à-dire d'une infection probable, chez les nouveau-nés d'âge gestationnel inférieur à 27 SA. Elle ne semble par contre pas apporter de modification en terme de dégradation clinique, biologique, bactériologique, ou radiologique chez les nouveau-nés d'âge gestationnel supérieur, entre 27 et 29 SA.

Par ailleurs, nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation d'émergence de souches bactériennes résistantes depuis la mise en place systématique d'administration de la Vancomycine® lors du retrait des cathéters de type épicutanéo-cave dans notre service.

La recherche d'une possible toxicité, notamment rénale de la vancomycine®, s'est avérée négative chez les nouveau-nés de notre cohorte

A. DISCUSSION DES RESULTATS

1. Comparaison des populations

Nos deux populations, celle des 41 enfants nés en 2001 et n'ayant pas reçu de Vancomycine® lors du retrait de leur Jonathan, et celle des 58 enfants nés entre 2002 et 2004 et ayant eu un traitement court par Vancomycine® en intraveineuse continue via le Jonathan 48 heures avant son retrait et pendant 24 heures sur voie veineuse périphérique, étaient comparables en terme de caractéristiques démographiques (âge gestationnel, sexe ratio, poids de naissance) et anténatales (maturation par corticoïdes, administration et durée d'une antibiothérapie maternelle).

Concernant les facteurs de risque d'infections nosocomiales dans ces deux populations, la durée d'hospitalisation et le nombre de jours de présence du cathéter Jonathan n'étaient pas significativement différents.

Par contre, nous avons retrouvé une différence quant à l'utilisation des cathéters ombilicaux. En effet, aucun des enfants de la deuxième période n'a eu de pose de cathéter ombilical artériel contre 12% pendant la première période. Ceci est lié à une modification de pratique du service de Réanimation Néonatale de la Maternité Régionale de Nancy où les cathéters artériels ne sont plus que rarement utilisés en raison du risque thrombotique. En contre partie, et de façon logique, nous avons vu augmenter le nombre de cathéters veineux ombilicaux posés à l'admission des nouveau-nés (75,6% en 2001 versus 98,3% dans la période 2002-2004). Cependant, cette différence significative entre les deux populations ne semble pas constituer une entrave à notre étude car nous étudions dans ce travail la survenue d'une déstabilisation clinique ou biologique des enfants dans les cinq jours suivant le retrait des cathéters épicutanéo-cave soit à en moyenne à 35 jours de vie des enfants (nombre médian de jours de pose du Jonathan 31 jours date médiane de pose 4 jours de vie) c'est à dire très à distance de la pose des cathéters ombilicaux. Cette variation d'utilisation des cathéters ombilicaux n'a donc à priori pas d'incidence sur la survenue d'une infection nosocomiale liée au retrait du cathéter de Jonathan.

La durée d'intubation constitue également une différence significative entre les deux populations, celle-ci étant plus courte dans la période 2002-2004 qu'en 2001 (15 jours versus 22 ,4 jours p=0,032). Ceci est également expliqué par une modification de pratique au sein du service avec des extubations plus précoces relayées par une ventilation non invasive en pression positive continue y compris chez les nouveau-nés de « très petit poids de naissance». Le service de Réanimation Néonatale de la

Maternité Régionale de Nancy participe à un protocole multicentrique international « Coin Trial » évaluant les conséquences à moyen et long terme de deux prises en charge différentes en salle de naissance des nouveau-nés de 25 à 28 SA + 6 jours nécessitant une aide ventilatoire : intubation versus ventilation non invasive en pression positive continue (PPC). Des enfants de très petit poids de naissance peuvent donc ne pas être intubés tout au long de leur hospitalisation expliquant d'une part que, dans notre cohorte, le taux d'intubation chez ces enfants d'âge gestationnel inférieur à 29 SA ne soit pas de 100% (95%) et que d'autre part les cliniciens soient plus enclin depuis l'application de ce protocole à extuber plus précocement les enfants en prenant un relais par PPC devant le succès pour certains enfants d'une prise en charge par PPC exclusive sans recours à l'intubation.

2. Critère d'évaluation principal

En comparant le taux de survenue dans chaque population de chacun des signes cliniques, biologiques, radiologiques et bactériologiques pris isolément les seules différences significatives apparaissant sont une diminution significative de la nécessité d'un arrêt alimentaire et d'une CRP supérieure à 6 mg/L dans le groupe traité par vancomycine.

Lorsque l'on prend en compte l'association des paramètres, seule la combinaison de signes biologiques (hyperleucocytose, CRP augmentée, thrombopénie ou acidose métabolique) à une hémoculture positive ou à la positivité de la culture du cathéter, met en évidence une diminution du risque à la limite de la significativité dans le groupe traité par vancomycine (19,5% versus 6,7%, p=0,05). Dans le cas de cette

association, la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique ayant été réalisé sur un point d'appel clinique, l'association d'un signe clinique pathologique, d'un signe biologique inflammatoire et d'une hémoculture ou une culture de cathéter positive correspond à la définition du CDC de septicémie ou d'infection sur cathéter (7). Au vu de cette diminution du risque de septicémie ou d'infection sur cathéter à la limite de la significativité dans le groupe traité par vancomycine, nous avons réalisé la même comparaison entre les deux populations en stratifiant chacune par âge gestationnel. Cette analyse a été réalisée du fait du risque particulier lié à l'âge gestationnel (4-21). Ainsi nous obtenons dans la population des enfants non traités un groupe d'âge gestationnel inférieur à 27 SA (20 enfants) et un groupe d'âge gestationnel 27 à 29 SA (21 enfants) et les mêmes sous groupes dans la population traitée par vancomycine (22 enfants de moins de 27 SA et 38 entre 27 et 29 SA).

Le groupe d'enfant d'âge gestationnel inférieur à 27 SA a un bénéfice du traitement par vancomycine avec diminution significative de l'association signe biologique inflammatoire et bactériologique (35% versus 9% p=0,041).

Par contre, la vancomycine semble ne pas avoir d'intérêt dans le groupe d'enfants plus âgés 27 à 29 SA (4,7% versus 5,2% p=0,933).

Cette différence en fonction de l'âge gestationnel peut être liée à des modifications immunologiques en fonction de l'âge gestationnel. En effet, plusieurs articles décrivent des modifications du système immunologique du nouveau-né selon son age gestationnel. Ainsi, en 1998, Kallman (50) décrit une capacité de phagocytose et d'opsonisation diminuée chez l'enfant prématuré par rapport à l'enfant à terme après exposition au streptocoque de groupe B. En 1986, Ballow (51) souligne les différences de concentrations plasmatiques d'immunoglobulines existant entre les nouveau-nés d'âge gestationnel 25-28 SA et les nouveau-nés de 29-32 SA,

retrouvant un taux d'IgG et d'IgM plus bas chez les enfants d'âge gestationnel plus faible.

3. Critères d'évaluation secondaire

D'après notre étude, l'utilisation systématique de la vancomycine lors du retrait des cathéters de Jonathan ne semble pas avoir entraîné l'émergence de souches bactériennes résistantes. En effet, nous avons retrouvé sur la période limitée des cinq jours suivant le retrait des cathéters, dans la population des enfants non traités par vancomycine 4 hémocultures positives et seulement deux dans la population traitée par vancomycine.

De plus, la durée d'antibiothérapie moyenne au cours de l'hospitalisation des nouveau-nés ne s'est pas modifiée entre 2001 et la période 2002-2004 (25,7 jours en moyenne versus 23,6 jours, p=0,565) faisant suspecter que les infections nosocomiales auxquelles sont confrontés les enfants ne sont pas plus fréquentes ni plus difficilement maîtrisables depuis la mise en place systématique de l'utilisation de la vancomycine.

Nous n'avons par ailleurs pas mis en évidence de toxicité notamment rénale de la vancomycine.

4. Coût engendré par l'utilisation de la vancomycine

Le coût de la vancomycine est de 1euro 75 hors taxe avec une TVA à 2,1% pour 125 milligrammes soit 1euro 78 toutes taxes comprises.

La posologie de vancomycine administrée est de 40 mg/Kg en continue, 48 heures avant le retrait du cathéter et 24 heures après soit 40 mg/Kg pendant 3 jours.

Le poids moyen des 58 enfants de la période 2002-2004 ayant reçu ce traitement étant de 927 grammes on obtient un coût pour ces 58 enfants de 92 Euros. Ce surcoût est donc négligeable au regard du bénéfice potentiel du traitement, en particulier chez les nouveau-nés de moins de 27 SA.

B. COMPARAISON DE NOTRE ETUDE AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

1. Eléments ayant conduits à la réalisation de notre protocole

Le germe ciblé étant le Staphylocoque, notamment le Staphylocoque Méticilline résistant, l'antibiotique adéquat était la Vancomycine®.

Différentes études avaient déjà été publiées avant le début de notre protocole (41-45), utilisant la vancomycine au quotidien, de façon prolongée, pendant toute la durée de l'alimentation parentérale avec succès mais avec en conséquence

l'apparition de bactéries résistantes. De plus nous souhaitions cibler notre prévention sur le geste de retrait du cathéter, le risque de décharge bactérienne par mobilisation du slime de la paroi interne du cathéter semblant plus important en cas de manipulation de ce dernier. Nous avons donc réalisé une antibiothérapie de plus courte durée que dans les études préalablement publiées et encadrant le geste de retrait du cathéter afin de limiter le temps d'administration de la vancomycine dans le but de restreindre le risque d'émergence de résistance bactérienne.

Tout comme au cours des antibioprophylaxies réalisées en chirurgie cardiaque (52), nous avons décidé de poursuivre la vancomycine pendant 48 heures avant le retrait du cathéter puis de réaliser 24 heures de traitement après le retrait afin de couvrir la possible décharge bactérienne

2. Etudes préalables

En janvier 2004 a été réalisée une mise au point d'une méta-analyse de la Cochrane Database (40) faisant la synthèse de cinq études menées sur la prévention des sepsis chez l'enfant prématuré par la vancomycine. Les cinq études concluent à une réduction significative de la survenue d'infection sur cathéter à staphylocoque coagulase négative en cas d'administration préventive de vancomycine.

En 1994, Spafford (41) a publié un étude menée entre avril 1991 et juin 1992 sur l'intérêt sur la survenue de septicémie ou d'infection sur cathéter à Staphylocoques de l'adjonction dans l'alimentation parentérale de prématuré de «très petit poids de naissance» inférieur à 1000 grammes de 25 µg/mL de vancomycine. Cette étude était prospective, randomisée, 35 enfants ont reçu la vancomycine dans

l'alimentation parentérale via leur cathéter épicutanéo-cave ce qui représentait 41 cathéters, et 35 enfants soient 52 cathéters appartenaient au groupe contrôle. La recherche d'une toxicité auditive de la vancomycine était réalisée par otoémissions acoustiques avant la fin de l'hospitalisation. L'urée et la créatininémie étaient dosées chaque semaine à la recherche d'une néphrotoxicité.

Au retrait des cathéters, la culture était positive pour 9 des 41 cathéters du groupe vancomycine et 21 des 52 du groupe contrôle soit une différence significative p=0,03. Une infection sur cathéter définie par une culture du cathéter positive associée à une hémoculture positive au même germe avec concentration 10 fois supérieure au niveau du cathéter a été retrouvée à 8 reprises dans le groupe contrôle et n'a pas été retrouvée dans le groupe vancomycine. Cette étude a donc conclu à une efficacité de la vancomycine devant l'absence d'infection sur cathéter dans le groupe traité. Notre étude a mis en évidence une conclusion plus mitigée puisque nous n'avons pas retrouvé d'efficacité de la vancomycine sur l'ensemble de notre population mais uniquement sur le sous groupe d'age gestationnel inférieur à 27 SA. Cette différence peut être liée au fait que nous avons utilisé la vancomycine moins longtemps, uniquement en encadrement du geste de retrait du cathéter. On peut noter que dans l'étude de Spafford, la définition de l'infection sur cathéter est plus drastique que celle utilisée dans notre étude et correspond à la définition donnée par REAPED : culture du cathéter positive et hémoculture périphérique positive au même germe avec un rapport de un à 10 entre l'hémoculture et la culture du cathéter. La définition que nous avons utilisée est celle du CDC un signe clinique associé à une culture quantitative du cathéter positive supérieure à 1000 UFC/mL avec hémoculture négative.

L'étude de Spafford, comme notre travail, n'a pas retrouvé de toxicité rénale de la vancomycine ni d'augmentation d'infections à bactéries gram négative, agents fongiques ou bactéries résistantes à la Vancomycine®. Les otoémissions acoustiques n'ont pas retrouvé de toxicité auditive liée à la vancomycine.

Deux autres études prospectives ont été menées sur le même modèle d'adjonction de 25 µg de vancomycine par millilitre d'alimentation parentérale en 1994 par Kacica (42) et en 1998 par Baier (43). Dans les deux études les enfants étudiés avaient un poids de naissance inférieur à 1500 grammes. Les deux études ont démontré une diminution significative de la survenue de « bactériémies » à staphylocoques coagulase négative définies comme la présence de deux hémocultures positives. On peut noter ici la difficulté qui existe à évaluer les études entre elles puisque les définitions utilisées en terme de sepsis, septicémie, bactériémie, infection sur cathéter ne sont pas uniformes.

Les deux autres études (44-45) rapportées dans la méta-analyse utilisaient la vancomycine de façon discontinue à la posologie de 10 mg/Kg/jour en deux fois et sur voie veineuse périphérique tant que durait l'alimentation parentérale ou jusqu'à 4 semaines de vie pour Cooke. Ces deux études concluent également à un intérêt du traitement par vancomycine dans la prévention des infections nosocomiales à Staphylocoques.

Aucune de ces études n'a retrouvé de toxicité rénale auditive ou de modification de la résistance des germes recherchés notamment dans des prélèvements périphériques au cours de ces études (prélèvements nasal, anal et cutané dans l'étude de Kacica).

En 2005, à Washington au congrès de la "Society for Pediatric research" a été présenté un poster (46) ayant fait la synthèse de deux études évaluant l'efficacité

d'une antibiothérapie prophylactique en prévention des infections associées aux cathéters veineux centraux en néonatologie. La première étude est celle de Spafford décrite ci-dessus, la seconde celle de Garland. La synthèse des résultats de ces deux études est en faveur d'une réduction de 88% du taux de survenue de sepsis dans le groupe d'enfants ayant reçu de la vancomycine (réduction de 23% à 2,5% du taux de sepsis, p=0,001).

Un article paru en 2001 (47) fait la synthèse des différentes techniques ayant été utilisées chez l'adulte et en néonatologie et terme d'antibiothérapie en prévention des infections sur cathéters. Chez le nouveau-né, par voie intraveineuse sont décrites les deux techniques sus-citées, vancomycine à 25 µg/mL dans l'alimentation parentérale et la vancomycine en discontinu 5 mg/Kg deux fois par jour. A été décrite l'utilisation d'une triple antibiothérapie locale au point d'insertion du cathéter par polymyxine (famille des polypeptides), bacitracine et néomycine (aminoside). Cette technique diminuait les colonisations de cathéters mais n'apportait pas de différence significative en terme d'infection sur cathéter. De plus une émergence de colonisation à Candida avait été notée faisant abandonner cette technique. L'application de Mupirocine locale a également été essayée, elle réduisait les infections à Staphylocoque mais était responsable de l'émergence de résistance bactérienne et affectait l'intégrité des cathéters en polyuréthane. L'imprégnation des cathéters par une association rifampicine et minocycline ou chlorhexidine et sulfadiazine a été testée dans plusieurs études aux résultats contradictoires (53-55). Certaines retrouvaient une diminution des infections sur cathéters d'autres non mais avec des différences entre ces études de durée d'utilisation des cathéters et de mise en culture des cathéters : les études utilisant une culture semi-quantitative des

cathéters retrouvaient un intérêt à l'imprégnation des cathéters à la différence des études utilisant une culture quantitative.

Dans toutes ces études, mises à part celles utilisant une antibiothérapie locale au niveau du point d'insertion du cathéter, la survenue de résistance bactérienne est, tout comme dans notre travail, un risque connu et redouté mais n'a jamais été retrouvé. Une explication pourrait être la nécessité d'effectifs plus importants afin de démontrer une modification de l'écologie bactérienne d'un service.

Malgré l'absence de preuve de survenue de résistance bactérienne dans toutes ces études, le CDC a émis en 2000 (48) des recommandations déconseillant l'utilisation de la vancomycine par voie locale ou générale en prévention des colonisations ou infections sur cathéters intravasculaires centraux ou périphériques.

Un article paru en 2003 (49) présente les conséquences dans un service de l'arrêt de l'utilisation systématique à titre préventif de la vancomycine chez les nouveau-nés porteurs d'un cathéter central. Il s'agit d'une comparaison rétrospective de la fréquence des bactériémies et des indications de la Vancomycine® avant et après arrêt de la vancomycine. L'incidence des bactériémies à gram négatif est plus élevée dans le groupe traité par vancomycine, celle des bactériémies à staphylocoques coagulase négative plus élevée dans le groupe non traité et à l'origine d'une utilisation plus fréquente de la vancomycine en traitement curatif que dans le groupe recevant la vancomycine en traitement préventif. L'arrêt de l'utilisation de la vancomycine en systématique réduit bien sûr le nombre d'enfants exposés (100% versus 30%, $p<0,05$) mais augmente la quantité totale d'antibiotique utilisée ($p<0,0001$).

C. LIMITES DE NOTRE ETUDE

Un inconvénient de l'étude est le faible effectif de chacune de nos populations. En effet, notre effectif de départ est relativement limité du fait des nombreux décès précoces dans cette tranche d'âge gestationnel 27 à 29 SA, ainsi que par les enfants ayant été transférés avec leur cathéter épicutanéo-cave dans les hôpitaux périphériques du réseau pour rapprochement familial. Toutefois, le calcul d'effectifs que nous avons fait à priori assure une puissance de 80% pour le critère d'évaluation principal. Néanmoins, certaines tendances des critères d'évaluation secondaire peuvent ne pas apparaître significatives de ce fait. La stratification par âge gestationnel des deux populations met en évidence une efficacité de la vancomycine dans le sous-groupe des moins de 27 SA uniquement, avec une réduction significative de survenue d'hémoculture ou de culture quantitative de cathéter positive associée à des signes infectieux biologiques.

Ce travail est une étude rétrospective cas témoin de type « avant-après »dont les conclusions doivent être modulées du fait du décalage temporel des deux groupes. Toutefois, aucune modification notable ni du type d'enfants ou de leur pathologie, ni des traitements proposés, en dehors du changement des cathéters artériels ombilicaux versus cathéters veineux ombilicaux n'est signalée entre les deux périodes. La différence de durée de ventilation présente un risque de biais qui conduit à la prudence dans l'interprétation des résultats observés (4). Enfin, le faible délai entre les deux périodes quasi successives, limite le risque de biais.

Par ailleurs, le fait d'avoir réalisé une étude rétrospective a été limitatif dans la recherche de nos critères d'évaluation secondaire. En effet, la recherche d'une néphrotoxicité de la vancomycine aurait nécessité la réalisation de dosage d'urée et

de créatininémie. La présence d'une hypo ou d'une hypernatrémie après réalisation de la vancomycine et l'évaluation de la prise pondérale des enfants nous a apporté peu d'éléments de réponse d'autant plus que nous avions très peu de ionogrammes sanguins réalisés chez les enfants ne présentant pas de dégradation clinique après retrait de leur Jonathan. De même pour la tension artérielle, dix enfants ont présenté une hypertension artérielle supérieure à la limite que nous nous étions fixée, aucun d'entre eux n'a nécessité de traitement mais l'absence de contrôle systématique avant utilisation de la vancomycine ne permet pas de lier la survenue d'une HTA à l'administration de vancomycine.

Nous ne pouvons ainsi formellement affirmer l'inocuité du traitement mais simplement que nous n'avons pas observé d'effet secondaire.

De même, la recherche d'une modification écologique bactérienne d'un service suite à l'utilisation d'un antibiotique nécessite des effectifs importants et des prélèvements bactériologiques répétés et systématiques non réalisés en routine dans notre service.

Au total, même si nos deux populations sont réduites, nous avons réalisé en début de ce travail un calcul de la taille nécessaire de notre deuxième population à partir du taux d'incident clinique biologique ou bactériologique de 36% dans la population non traitée par vancomycine. La réussite de l'objectif avait été déterminée par une réduction de survenue d'une déstabilisation de l'enfant de deux tiers avec un risque α de première espèce fixé à 5% et une puissance de l'étude de 80%. L'effectif nécessaire était de 60 évènements retrait de cathéter selon le protocole vancomycine prédéfini, cet effectif a été respecté.

V. CONCLUSION

Le Staphylocoque est le premier germe responsable de septicémies nosocomiales en Néonatologie. Les cathéters épicutanéo-cave sont un facteur de risque majeur de survenue de ces septicémies. Plusieurs équipes ont essayé de diminuer la survenue de ces septicémies par des antibiothérapies préventives. Quelles que soient les modalités d'administration de cette antibiothérapie, la majorité de ces études ont retrouvé une diminution de survenue d'infection sur cathéter à Staphylocoque. Notre travail suggère qu'une antibiothérapie courte par vancomycine lors du retrait des cathéters épicutanéo-cave semble inutile chez le nouveau-né de 27 à 29 SA, mais pourrait avoir une utilité chez le grand prématuré de moins de 27 SA. Par ailleurs nous n'avons pas mis en évidence de toxicité rénale de la vancomycine ni d'émergence de souches résistantes. Cependant, notre étude comporte les limites d'une étude rétrospective. Seule une étude prospective chez les enfants de cet âge gestationnel contrôlant les facteurs confondant comme la durée de ventilation, permettrait de valider une telle pratique et d'assurer l'absence de toxicité rénale et de modification de l'écologie bactérienne liée à une antibiothérapie systématique par vancomycine. Elle semble intéressante à envisager pour les enfants de très faible âge gestationnel.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Lachassinne E, Letamendia-Richard E, Gaudelus J.
Epidémiologie des infections nosocomiales en néonatologie.
Arch Pediatr 2004;11:229-33.

2. Raymond J, Aujard Y, and the ESPID collaborators. ESPID collaborative study : nosocomial infections in Pediatrics.
In : *Proceedings of the 15th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases,* Paris : ESPID;1997.

3 Richards MJ, Edwards JR, Culver D, Gaynes RP and the
Nosocomial Infections in Pediatric Intensive Care Units in the United States
National Nosocomial Infections Surveillance System.
Pediatrics 1999;103:e39.

4 Jellimann JM.
Les septicémies nosocomiales en Néonatologie : influence de l'antibiothérapie et vers un bon usage des antibiotiques. 248 pages.
Th. : Pédiatrie : Nancy : 2002 ; n° 26.

5 Desplanques L, Mathieu G, Gottot S et le réseau REAPED.
Infections nosocomiales en réanimation pédiatrique, expérience du réseau REAPED.
In : Beaufils F, Aujard Y, Blingen E, eds. *Les infections nosocomiales en Pédiatrie.*
Paris : Arnette Blackwell, 1996:pp19-28.

6 Raymond J, Aujard Y.
Nosocomial infections in pediatric patients : a European, multicenter prospective study. European study group.
Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:260-3.

7 Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC et al.
CDC definitions for nosocomial infections.
Am J Infect Control 1988;16:128-40.

8 Couty E, Menard J.
"100 recommandations pour la surveillance et la
prévention des infections nosocomiales en France."
Paris ; Secrétariat d'Etat à la santé et à l'action sociale 1999, 106 pages.

9 Sohn AH , Garret DO et al.
Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients : results from the first national point prevalence-survey.
J Pediatr 2001;139:821-7.

10 Isaacs D, on behalf of the Australasian Study Group for Neonatal Infections;
A ten year multicentre study of coag neg staph infections in australasian neonatal units.
Arch Dis Child Fetal Neonatal 2003;88:89-93.

11 Campeotto F, Garnier F, Kalach N et al.
Acquisition nosocomiale de bactéries multirésistantes dans un service de néonatologie : étude prospective et analyse des facteurs de risque
Arch Pediatr 2004;11:1314-8.

12 Hermann M, Vaudoux PE, Pittet D et al.
Fibronectin, fibrinogen, and laminine Act as Mediators of Adherence of Clinical Staphylococcal Isolates to Foreign Material.
J infect Disease 1988;158:693-700.

13 Aujard Y, Farnoux C, Lefevre S et al.
Infections néonatales à candida.
Arch Pediatr 2003;10:569s-74s.

14 Saiman L, Ludington E.
Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients.
Pediatr Infect Dis J 2000;19:319-24.

15 Stoll BJ, Gordon T, Korones SB et al.
Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.
J Pediatr 1996;129:63-71.

16 Nambiar S, Singh N.
Change in epidemiology of health care-associated infections in a neonatal intensive care unit.
Pediatr Infect Dis J 2002;21:839-42.

17 Chatas MK, Paton JB, Fisher DE.
Percutaneous central venous catheterization. Three years' experience in a neonatal intensive care unit.
Am J Dis Child 1990;144:1246-50.

18 Putet G, Ricour C, Ghisolfi J.
Nutrition parentérale : complications infectieuses.
Eds Maloine, Paris.1993: pp892-9.

19 Mahhieu LM, De Dooy JJ, Lenaerts AE et al.
Catheters manipulations and the risk of cathéter-associated bloodstream infection in neonatal care unit patients.
J Hosp Infect 2001;48:20-6.

20 Carratala J .
Role of antibiotic prophylaxis for the prevention of intravascular catheter related infection.
Clin Microbiol Infect 2001;7:83-90.

21 Imad R, Makhoul MD.
Epidemiological, Clinical, and Microbiological Characteristics of Late-Onset Sepsis Among Very Low Birth Weight Infants in Israel: A National Survey.
Pediatrics 2002;109:34-9.

22 Avila-Figueroa C, Goldmann DA, Richardson DK et al.
Intravenous lipid emulsions are the major determinant of Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in very low birth weight newborns.
Pediatr Infect Dis J 1998;17:10-7.

23 Stover BH.
Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care unit.
Am J Infect Control 2001;29:152-7.

24 A report from the NNIS System.
National Nosocomial Infections Surveillance System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003.
Am J Infect Control 2003;8:481-98.

25 Stoll B.
Late-onset sepsis in very low birth weight neonates : the experience of the NICHD Neonatal Research Network.
Pediatrics 2002;110:285-91.

26 Fallat ME, Gallinaro RN, Stover BH et al.
Central venous catheter bloodstream infections in the neonatal intensive care unit.
J Pediatr Surg 1998;33:1383-7.

27 Shiro H, Muller E, Takeda TD et al.
Potentialisation of Staphylococcus epidermidis catheter-related bacteremia by lipid infusions.
J Infect Dis 1995;171: 220-4.

28 Cronin WA, Germanson TP, Donowitz LG.
Intravascular catheter colonization and related bloodstream infection in critically ill neonates.
Infect Control Hosp Epidemiol 1990;11:301 -8.

29 Maas A, Flament P, Pardou A et al.
Central venous catheter-related bacteraemia in critically ill neonates: risk factors and impact of a prevention programme.
J Hosp Infect 1998;40:211-24.

30 WALESCH J.
Th. : Pédiatrie : Nancy : 2005 *sous presse.*

31 Goldmann DA, Freeman J, Durbin WA.
Nosocomial infection and death in a neonatal intensive care unit.
J Infect Dis 1983;147:635-41.

32 De Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN.
An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli.
Lancet 2000;355:973-8.

33 Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, Baltimore RS, Powell DA et al
Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study.
Pediatr Infect Dis J 1994;13:1110-6.

34 Maki DG, Weise CE, Sarafin HW.
A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infection. N Engl J Med 1977;296:1305-9.

35 Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M.
Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures.
Arch Intern Med 1987;147 : 873-7.

36 Définitions standardisées des infections nosocomiales établies par le C-CLIN Paris Nord en 1995. Extrait de « 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales »
Ministère de l'Emploi et de la Solidarité Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'action sociale Comité technique national des infections nosocomiales- deuxième édition, 1999.

37 Henrot A, Quentin R, Thionnois S, Blond M-H, Saliba E.
Les infections nosocomiales en néonatologie : épidémiologie, prévention et antibiothérapie probabiliste.
In : Progrès en Néonatologie
XXX^{e} Journées Nationales de Néonatologie ; Kanger Ed, Paris 2000 : pp175-95.

38 Bonacorsi S, Bingen E.
Epidémiologie et mécanismes des infections liées aux cathéters veineux centraux.
Séminaires Robert Debré, Réanimation. Urgences pédiatriques, 1996:51-4.

39 Landers S, Moise AA, Fraley K et al.
Factors associated with umbilical catheter-related sepsis in neonates.
AJDC 1991;145:675-91.

40 Craft AP, Finer NN, barringtonKJ
Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates.
Cochrane Database Syst Rev. 2000;2:CD001971.

41 Spafford PS, Robert A, Cox C et al.
Prevention of central venous cathéter –related coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates.
J Pediatr 1994;125:259-63.

42 Kacica MA, Horgan MJ, Ochoa L et al.
Prevention of gram-positive sepsis in neonates weighing less than 1500 grams.
J Pediatr 1994;125:253-8.

43 Baier RJ, Bocchini JA, Brown EG.
Selctive use of vancomycin to prevent coagulase negative staphylococcal nosocomial Bacteriemia in high risk very low birth weight infants.
Pediatr Infect Dis J 1998;17:179-83.

44 Cooke RWI, Nycyk JA, Okuonghuae H, et al.
Low dose vancomycin prophylaxis reduces coagulase negative staphylococcal bacteraemia in very low birthweight infants.
J Hosp Infect 1997;37:297-303.

45 Moller JC, Rossa M, Nachtrodt G et al.
Praventive antibiotikagabe zur verhinderung nosokomialer septikamien bei sehr kleinen fruhgeborenen (VLBW Infants).
Klin Padiatr 1993;205:140-4.

46 Lodha A, Hamadah S, Furland D et al.
Prophylactic antibiotics in prevention of central venous catheter associated infection in neonates : a systematic review.
APS-SPR Meeting, 13-16Mai 2005, Washington USA.
PAS 2005:57:633A.

47 Carratala J.
Role of antibiotic prophylaxis for the prevention of intravascular catheter-related infection.
Clin Microbiol Infect 2001;7:83-90.

48 Lin PL, Oram RJ, Lauderdale DS et al.
Knowledge of Centers for Disease Control and Prevention guidelines for the use of vancomycin at a large tertiary care children's hospital.
J Pediatr 2000;137:694-700.

49 Elhassan NO, Stevens TP, Gigliotti F et al.
Vancomycin usage in central venous catheters in a neonatal intensive care unit.
Pediatr Infect Dis J 2004;23:201-6.

50 Kallman J, Schollin J, Schalen C et al.
Impaired phagocytosis and opsonisation towards group B streptococci in preterm Neonates.
Arch Dis Child Fetal Neonatal 1998;78:46-50.

51 Ballow C, Cates KL, Rowes JC et al.
Development of the immune system in VLBW (<1500g) premature infants : concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections.
Pediatr Res 1986;20:899-904.

52 Harbath S, Samore MH, Lichtenberg D et al.
Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance.
Circulation 2000;101:2916-21.

53 Maki DG, Stolz SM, Wheeler S et al.
Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter.
Ann Intern Med 1997;127:257-66.

54 Heard SO, Wagle M, Wijayakumar E et al.
Influence of triple-lumen central venous catheters coated with chlorexidine and silver sulfadiazine on the incidence of catheter-related bacteriemia.
Arch Intern Med 1998;158:81-7.

55 Sheng WH, Ko WJ, Wang JT et al.
Evaluation of antiseptic-impregnated central venous catheters for prevention of catheter-related infection in intensive care unit patients.
Diagn Microbiol Infect Dis 2000;38:1-5.

56 Gordon B Avery.
Neonatology : pathophysiology and management of the newborn.
Second Edition pp 673.

VII. ANNEXES

A. ANNEXE I

FICHE DE RECUEIL

DE DONNEES

Etude : Intérêt de la Vancomycine® au moment du retrait d'un cathéter épicutanéo-cave sur l'incidence des infections nosocomiales post retrait chez les enfants d'âge gestationnel $\leq$ 29 SA.

Période de recueil pour le groupe NON traité par vancomycine : enfants nés entre le 1/01/01 et le 31/12/01.

1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION + FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION NOSOCOMIALE

Nom :	Prénom :	Date de naissance :
Sexe	☐ M	☐ F
Age gestationnel	☐ < 27 sa ☐ 27 à 29 sa ☐ >29 sa	Age exact
Poids de naissance	☐ < 1000 g ☐ 1000 à 1500 g ☐ > 1500 g	Poids exact
ATB avant la naissance	☐ Non ☐ Oui	☐ 0-48 h ☐ >48 h
Naissance sur site	☐ Non ☐ Oui	
Corticothérapie anténatale	☐ Non ☐ Oui	
Durée d'hospitalisation (en jours)		
ATB pendant l'hospitalisation	Nb jours d'ATB Quels ATB Intervalle entre fin des ATB et retrait Jonathan	
Jonathan	Nb jours de pose	☐ 1-5 jours ☐ 5-10 jours ☐ 10-15 jours ☐ >15 jours Nb exact

	Date de la pose (en jours/début de l'hospitalisation)	jours /début hospit Age post natal Age post conceptionnel
KTVO	☐ Non ☐ Oui	☐ 1-5 jours ☐ 5-10 jours ☐ >10 jours
KTAO	☐ Non ☐ Oui	☐ 1-5 jours ☐ 5-10 jours ☐ >10 jours
Médialipides au cours de l'hospitalisation	☐ Non ☐ Oui	☐ 1-5 jours ☐ 5-10 jours ☐ 10-15 jours ☐ >15 jours
Intubation Trachéale au cours de l'hospitalisation	☐ Non ☐ Oui	☐ 1-5 jours ☐ 5-10 jours ☐ >10 jours Durée en jours
Surfactant	☐ Non ☐ Oui	

2. PARAMETRES EN FAVEUR D'UNE INFECTION AU COURS DES 10 JOURS SUIVANT LE RETRAIT DU CATHETER

a) Signes cliniques :

Intolérance alimentaire	Ballonnement	☐ Non ☐ Oui
	Nécessité d'arrêt alimentaire	☐ Non ☐ Oui
	ECUN à l'ASP	☐ Non ☐ Oui
Variation tensionnelle	Hypotension artérielle	☐ Non ☐ Oui (TA moyenne< 30mmHg) ☐ Pas de donnée
Augmentation de la ventilation	Réintubation	☐ Non ☐ Oui
	Remise sous PPC	☐ Non ☐ Oui
	Remise sous sac	☐ Non ☐ Oui
	Augmentation de la FiO2	☐ Non ☐ Oui
Apparition d'apnées nécessitant un traitement		☐ Non ☐ Oui
Bradycardies (FC<60/mn)		☐ Non ☐ Oui
Tachycardies (FC>180/mn)		☐ Non ☐ Oui

b) Signes paracliniques :

ASP	Signes d'ECUN	☐ Non ☐ Oui
	Signes d'atonie digestive	☐ Non ☐ Oui
	Anses fragmentées	☐ Non ☐ Oui
Biologie	☐ CRP>6	
	☐ PNN<5000 /mm^3	
	☐ GB>25000 / mm^3	
	☐ Plaquettes<150000 / mm^3	
	☐ Acidose métabolique	
Bactériologie	Hémoculture positive dans les 8 jours suivant le retrait du cathéter	☐ Non ☐ Oui quel germe :
	Culture du cathéter positive	☐ Non ☐ Oui

B. ANNEXE II

FICHE DE RECUEIL

DE DONNEES

Etude : Intérêt de la Vancomycine® au moment du retrait d'un cathéter épicutanéo-cave sur l'incidence des infections nosocomiales post retrait chez les enfants d'âge gestationnel $\leq$ 28 SA.

Période de recueil pour le groupe traité par vancomycine : enfants nés APRES le 1/01/02, enfants pris successivement par ordre de naissance chronologique.

1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION + FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION NOSOCOMIALE

Nom :	Prénom :	Date de naissance :
Sexe	☐ M	☐ F
Age gestationnel	☐ < 27 sa ☐ 27 à 29 sa ☐ >29 sa	Age exact
Poids de naissance	☐ < 1000 g ☐ 1000 à 1500 g ☐ > 1500 g	Poids exact
ATB avant la naissance	☐ Non ☐ Oui	☐ 0-48 h ☐ >48 h
Naissance sur site	☐ Non ☐ Oui	
Corticothérapie anténatale	☐ Non ☐ Oui	
Durée d'hospitalisation (en jours)		
ATB pendant l'hospitalisation (avant la Vancomycine®)	Nb jours d'ATB Quels ATB Intervalle entre fin des ATB et retrait Jonathan	
Jonathan	Nb jours de pose	☐ 1-5 jours ☐ 5-10 jours ☐ 10-15 jours ☐ >15 jours Nb exact

	Date de la pose (en jours/début de l'hospitalisation)	jours /début hospit Age post natal Age post conceptionnel
KTVO	☐ Non ☐ Oui	☐ 1-5 jours ☐ 5-10 jours ☐ >10 jours
KTAO	☐ Non ☐ Oui	☐ 1-5 jours ☐ 5-10 jours ☐ >10 jours
Taux de Neutrophiles au début du traitement par Vancomycine®		☐ <1500 / mm^3 ☐ >1500 / mm^3 ☐ Pas de données
Médialipides au cours de l'hospitalisation	☐ Non ☐ Oui	☐ 1-5 jours ☐ 5-10 jours ☐ 10-15 jours ☐ >15 jours
Intubation Trachéale au cours de l'hospitalisation	☐ Non ☐ Oui	☐ 1-5 jours ☐ 5-10 jours ☐ >10 jours Durée en jours
Surfactant	☐ Non ☐ Oui	

2. PARAMETRES EN FAVEUR D'UNE INFECTION AU COURS DES 5 JOURS SUIVANT LE RETRAIT DU CATHETER

c) Signes cliniques :

Intolérance alimentaire	Ballonnement	☐ Non ☐ Oui
	Nécessité d'arrêt alimentaire	☐ Non ☐ Oui
	ECUN à l'ASP	☐ Non ☐ Oui stade de BELL
Variation tensionnelle	Hypotension artérielle	☐ Non ☐ Oui (TA moyenne< 30mmHg) ☐ Pas de donnée
Augmentation de la ventilation	Réintubation	☐ Non ☐ Oui
	Remise sous PPC	☐ Non ☐ Oui
	Remise sous sac	☐ Non ☐ Oui
	Augmentation de la FiO2	☐ Non ☐ Oui
Apparition d'apnées nécessitant un traitement	☐ Non ☐ Oui	
Bradycardies (FC<60/mn)	☐ Non ☐ Oui	
Tachycardies (FC>180/mn)	☐ Non ☐ Oui	

d) Signes paracliniques :

ASP	Signes d'ECUN	☐ Non ☐ Oui
	Signes d'atonie digestive	☐ Non ☐ Oui
	Anses fragmentées	☐ Non ☐ Oui
Biologie	☐ CRP>6	
	☐ PNN<5000 /mm^3	
	☐ GB>25000 / mm^3	
	☐ Plaquettes<150000 / mm^3	
	☐ Acidose métabolique	
Bactériologie	Hémoculture positive dans les 5 jours suivant le retrait du cathéter	☐ Non ☐ Oui quel germe :
	Culture du cathéter positive	☐ Non ☐ Oui

3. PARAMETRES EVOQUANT UNE TOXICITE DE LA VANCOMYCINE®

a) Bactériologique :

Résistance d'un staphylocoque à la Vancomycine® au cours des 5 jours suivant le retrait du cathéter	☐ Non ☐ Oui

b) Toxicité rénale :

HTA (TA>80/50 mmHg) ☐ Non

Sur les 5 jours suivant la Vancomycine® ☐ Oui

☐ Pas de données

Natrémie > 145 mmol/L ☐ Non

☐ Oui

Quand / début de la Vancomycine® :

Natrémie< 135 mmol /L

	Poids du jour	Apport liquidien parentéral en ml/kg/j	Apport entéral en ml/kg/j	Calories/Kg/j	Natrémie (les jours ou on l'a prélevée)
J-5					
J-4					
J-3					
J-2					
J-1					
J 1					
J 2					
J 3					
J 4					

SCD-UHP - NANCY - BIBLIOTHÈQUE - MÉDECINE

J 5					
J 6					
J 7					
J 8					

c) Cotoxicité :

Autre médicament ayant une toxicité rénale connue	☐ Non ☐ Oui	Lequel :

VU

NANCY, le **28 juin 2005**
Le Président de Thèse

Professeur J.M. HASCOET

NANCY, le **2 septembre 2005**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **9 septembre 2005**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

RESUME DE LA THESE

Les infections nosocomiales en réanimation néonatale sont responsables d'une augmentation du risque de mortalité et de morbidité. L'utilisation des cathéters veineux centraux notamment de type épicutanéo-cave et leur mobilisation constituent un facteur de risque de survenue d'infection secondaire. Le Staphylocoque étant le germe le plus fréquemment en cause dans les infections secondaires survenant après mobilisation d'un cathéter, le but de ce travail était d'évaluer l'intérêt d'un traitement court anti-staphylococcique par vancomycine au cours du retrait des cathéters épicutanéo-cave sur la survenue d'une dégradation clinique ou biologique chez les enfants prématurés dans les cinq jours suivant le retrait de leur cathéter. Nous avons comparé de façon rétrospective 99 nouveau-nés prématurés de 26 à 29 SA (soit 101 gestes de retrait de cathéter) répartis en deux groupes, l'un ayant reçu de la vancomycine lors du retrait du cathéter, l'autre non. Notre étude retrouve une diminution significative (p=0,041) de survenue de septicémie ou d'infection sur cathéter chez les nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel inférieur à 27 SA ayant reçu de la vancomycine. Ce traitement semble sans intérêt pour les nouveau-nés de 27-29 SA. Notre travail n'a pas mis en évidence d'effet indésirable néphrologique de la vancomycine ni d'augmentation d'émergence de souches bactériennes résistantes depuis l'utilisation systématique de vancomycine lors du retrait des cathéters épicutanéo-cave.

TITRE EN ANGLAIS

Effect of a treatment by vancomycin given for the removal of percutaneous central venous lines in premature infants.

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2005

DISCIPLINE : Pédiatrie

MOTS CLEFS

Infection nosocomiale - Nouveau-né prématuré- Cathéter veineux central - Antibiothérapie préventive.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy
9, Avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX