



HAL
open science

Les septicémies nosocomiales en néonatalogie: influence de l'antibiothérapie et vers un bon usage des antibiotiques

Jean-Marc Jellimann

► To cite this version:

Jean-Marc Jellimann. Les septicémies nosocomiales en néonatalogie: influence de l'antibiothérapie et vers un bon usage des antibiotiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2002. hal-01738991

HAL Id: hal-01738991

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738991v1>

Submitted on 20 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.



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

159 101

UNIVERSITE Henri Poincaré, NANCY 1
2002

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 26

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE



Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du
troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Jean-Marc JELLIMANN

le 29 avril 2002

**LES SEPTICEMIES NOSOCOMIALES
EN NEONATOLOGIE :
INFLUENCE DE L'ANTIBIOTHERAPIE
ET VERS UN BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES**

Examineurs de la thèse :

| | | |
|--------------------------------|---|-----------|
| Professeur Jean-Michel Hascoët | | Président |
| Professeur Yannick Aujard | } | |
| Professeur Philippe Judlin | } | Juges |
| Professeur Alain Gérard | } | |

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 209482 3

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du
troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Jean-Marc JELLIMANN

le 29 avril 2002

LES SEPTICEMIES NOSOCOMIALES
EN NEONATOLOGIE :
INFLUENCE DE L'ANTIBIOTHERAPIE
ET VERS UN BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

Examineurs de la thèse :

| | | |
|--------------------------------|---|-----------|
| Professeur Jean-Michel Hascoët | | Président |
| Professeur Yannick Aujard | } | |
| Professeur Philippe Judlin | } | Juges |
| Professeur Alain Gérard | } | |



UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Asseseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – 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 – François STREIFF – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – 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

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

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

Professeur Jean-Claude HOFFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

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

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

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Professeur Alain LE FAOU

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

Professeur Bernard FORTIER

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

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

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

Professeur Guy PETIET

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTÉ – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

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

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS

Professeur Hervé BOUAZIZ

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE

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

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

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

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

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

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

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

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Paul VERT – Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

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

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

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

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

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

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

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CÔNET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Docteur Mickaël KRAMER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : *(Immunologie)*

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : *(Génétique)*

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

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

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

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

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSSEN (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)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Wirtzburg (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 (VIËTNAM)*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur Jean-Michel Hascoët, professeur de pédiatrie

Vous nous avez accueilli dans votre service avec chaleur et enthousiasme. Nous apprécions votre rigueur intellectuelle, votre esprit de synthèse et l'étendue de vos connaissances. Votre disponibilité nous permet de bénéficier de votre enseignement rigoureux et de votre grande expérience. Nous sommes sensibles, malgré la haute technicité des soins, au regard humain que vous portez sur les enfants qui nous sont confiés. Vous nous faites bénéficier de vos talents d'organisateur pour accomplir nos desseins.

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail, et d'en assurer la présidence.

Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre grande admiration, notre reconnaissance et notre profond respect.

Monsieur Yannick Aujard, professeur de pédiatrie

Vous êtes la référence nationale en matière d'infectiologie chez le nouveau-né. Votre réputation dépasse d'ailleurs nos frontières. Votre nom est cité régulièrement dans la bibliographie de ce travail. Vos publications sont pertinentes, riches, d'une grande clarté, et vos propositions sont devenues des recommandations pour tous. Nous sommes admiratifs devant l'étendue de vos connaissances en matière d'infectiologie et nous sommes pleins d'humilité à votre égard.

Votre présence nous honore. Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à ce jury.

Nous espérons que ce travail saura vous intéresser. Mais nous sommes sûrs que vos critiques seront d'une grande richesse.

**Monsieur Philippe Judlin, professeur de gynécologie et
obstétrique**

Votre participation à ce jury est le symbole de la nécessaire collaboration entre le gynécologue–obstétricien et le pédiatre néonatalogiste en matière d’infectiologie chez le nouveau-né. Vous êtes le président du Centre de Lutte Contre les Infections Nosocomiales et votre présence honore notre travail.

Vos travaux récents sur les préventions du risque infectieux bactérien néonatal précoce contribuent à l’amélioration de la Santé des enfants qui nous sont confiés.

Nous sommes très heureux que vous ayez accepté de juger ce travail.
Veuillez trouver ici tous nos remerciements.

Monsieur Alain Gérard, professeur de réanimation médicale

J'ai pu apprécier la qualité de votre enseignement au cours du module de Maladies Infectieuses. J'ai eu la chance d'être externe dans votre service et j'y ai découvert entre autre l'attrait de la réanimation.

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

Je dédie ce travail

A ma Femme, Stéphanie,

Que j'aime plus que tout

A notre Fils Jean,

Qui me comble de bonheur

A notre futur bébé,

Qu'il me tarde de serrer dans mes bras !

A mes Parents,

Avec toute ma tendresse et ma profonde reconnaissance

A mes Beaux-Parents,

Avec toute mon affection

A ma Sœur Valérie, mon Frère Pascal

A ma Belle Sœur Carole,

A mes Beaux-frères, Robert, Pierre et Nicolas

A toute ma Famille

A tous mes Amis

A nos Maîtres dans les Hôpitaux de Nancy

**Aux médecins des Services de Pédiatrie de l'hôpital Bons-
Secours de Metz et Bel Air de Thionville**

Et à tous les Enfants qui nous sont confiés...

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis 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 lois 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque. ».

Abréviations :



| | |
|--------------|---|
| [IC 95] | Intervalle de confiance de 95% |
| AG | Aspiration Gastrique |
| AgS | Antigènes Solubles |
| ANAES | Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé |
| ANDEM | Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale |
| Asp. Gast. | Aspiration Gastrique |
| BG- | Bacille Gram Négatif |
| CDC | Center of Disease Control |
| CG+ | Cocci Gram positif |
| CLIN | Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales |
| CRP | C Reactive Protein |
| CTIN | Comité Technique de Lutte contre les Infections Nosocomiales |
| E. coli | Escherichia coli |
| ECBU | Examen CytoBactériologique des Urines |
| EURONIS | EUROpean Nosocomial Infection Surveillance Study Group |
| GPIP | Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique |
| IMF | Infection Materno-Fœtale |
| KTAO | cathéter artériel ombilical |
| KTVO | cathéter veineux ombilical |
| NFS | Numération et Formule Sanguine |
| NICHD | National Institutes of Child Health and Human development |
| NNIS | National Nosocomial Infection Surveillance System |
| NOSOPED® | Projet des infections NOSOcomiales en Pédiatrie |
| PV | Prélèvement Vaginal |
| R | Résistant |
| REANIS | REAnimation Nosocomial Infection Surveillance |
| REAPED® | Groupe de surveillance de REAnémation PEDIatrique |
| RPM | Rupture Prématuration des Membranes |
| S | Sensible |
| SA | semaine d'aménorrhée |
| Staph aureus | Staphylococcus aureus |
| Strepto B | Streptocoque du groupe B de Lancefield |
| TRC | Temps de Recoloration Cutanée |

Tables des matières :



| | |
|---|-----------|
| I. INTRODUCTION | 25 |
| II. LES INFECTIONS ACQUISES A LA MATERNITE..... | 27 |
| A. GENERALITES :..... | 28 |
| B. INTERET DE LA LUTTE CONTRE LES INFECTIONS NOSOCOMIALES :..... | 29 |
| 1. <i>Extrait du Projet de Service 1999-2004</i> | 29 |
| 2. <i>Conséquence globale de l'infection nosocomiale en néonatalogie</i> :..... | 30 |
| 3. <i>Etudes françaises des infections nosocomiales</i> :..... | 30 |
| C. DEFINITIONS : | 32 |
| 1. <i>Critères du Center of Disease Control</i> :..... | 32 |
| a) Septicémie :..... | 32 |
| b) Pneumopathie : | 32 |
| c) Infection urinaire :..... | 33 |
| d) Sepsis clinique : | 34 |
| e) Entérocolite ulcéro-nécrosante :..... | 34 |
| f) Omphalite :..... | 34 |
| g) Infection sur cathéter :..... | 34 |
| 2. <i>Autres critères de définitions et critiques</i> : | 35 |
| a) Septicémie :..... | 35 |
| b) Pneumopathie : | 37 |
| c) Infection urinaire :..... | 38 |
| (1) Bactériurie symptomatique :..... | 38 |
| (2) Bactériurie asymptomatique :..... | 39 |
| d) Infection sur cathéter :..... | 39 |

| | | |
|-------|--|----|
| e) | Entérocolite ulcéro-nécrosante :..... | 40 |
| D. | SPECIFICITE DU NOUVEAU-NE :..... | 40 |
| 1. | <i>Généralités</i> :..... | 40 |
| 2. | <i>Fragilité de la barrière cutanée</i> :..... | 41 |
| 3. | <i>Altération du système immunitaire</i> :..... | 41 |
| a) | Généralités :..... | 41 |
| b) | L'immunité cellulaire :..... | 42 |
| c) | L'immunité humorale :..... | 42 |
| d) | L'immunité non spécifique dépendant des cellules phagocytaires :..... | 43 |
| e) | Le complément :..... | 44 |
| f) | Immunité affaiblie chez le prématuré :..... | 44 |
| g) | Immunité affaiblie chez l'hypotrophe :..... | 45 |
| 4. | <i>La flore du nouveau-né</i> :..... | 45 |
| a) | La flore digestive :..... | 45 |
| (1) | Rappel sur la flore digestive de l'adulte :..... | 45 |
| (2) | La flore digestive du nouveau-né :..... | 46 |
| (3) | Perturbations de la flore digestive par l'antibiothérapie :..... | 47 |
| (a) | Pression de sélection:..... | 47 |
| (b) | Exemples de modification de la flore selon les antibiotiques utilisés :..... | 51 |
| (i) | Ampicilline :..... | 51 |
| (ii) | Association amoxicilline et acide clavulanique :..... | 52 |
| (iii) | Céphalosporines de troisième génération :..... | 52 |
| (iv) | Aztréonam :..... | 52 |
| (v) | Imipenem :..... | 52 |

| | |
|---|----|
| (vi) Aminocyclitolides :..... | 52 |
| (vii) Erythromycine : | 52 |
| (viii) Métronidazole :..... | 53 |
| (c) Facteurs de risque de sélection ou lien de cause à effet :..... | 53 |
| (i) Le doute persiste :..... | 53 |
| (ii) Génétique de la résistance bactérienne :..... | 54 |
| b) La flore cutanée du nouveau-né :..... | 57 |
| (1) La flore cutanée en général :..... | 57 |
| (2) Chez le nouveau-né :..... | 57 |
| (3) Effet de l'antibiothérapie :..... | 58 |
| c) La flore respiratoire du nouveau-né :..... | 59 |
| E. INCIDENCE :..... | 61 |
| 1. Chez l'enfant en bonne santé à terme :..... | 61 |
| 2. Chez le nouveau-né en réanimation :..... | 61 |
| F. SITES DES INFECTIONS : | 62 |
| 1. Chez le nouveau-né à terme :..... | 62 |
| 2. Dans les services de réanimation :..... | 63 |
| G. ETIOLOGIE :..... | 65 |
| 1. Généralités : | 65 |
| 2. Bactéries à Gram positif :..... | 68 |
| a) Staphylococcus aureus | 68 |
| b) Staphylocoque Coagulase Négatif :..... | 69 |
| c) Entérocoque :..... | 71 |
| d) Autres cocci Gram positif : | 72 |
| 3. Bactéries à Gram négatif : | 72 |

| | | |
|----|---|----|
| 4. | <i>Les champignons</i> :..... | 73 |
| | a) <i>Candida</i> :..... | 74 |
| | b) <i>Autres champignons</i> :..... | 75 |
| | (1) <i>Non filamenteux autres que le Candida</i> :..... | 75 |
| | (2) <i>Filamenteux</i> :..... | 75 |
| H. | <i>EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES EN NEONATOLOGIE</i> : | 76 |
| | 1. <i>Infection materno-fœtale ou nosocomiale ?</i> :..... | 76 |
| | 2. <i>Mode de transmission</i> :..... | 77 |
| | a) <i>Par voie aéroportée</i> :..... | 77 |
| | (1) <i>Des gouttelettes microscopiques</i> :..... | 77 |
| | (2) <i>Diffusion dans l'air : (sheeding)</i> | 77 |
| | (3) <i>Diffusion de spores de champignon</i> :..... | 78 |
| | b) <i>Par contact</i> :..... | 78 |
| | (1) <i>Contact direct</i> :..... | 78 |
| | (2) <i>Contact indirect</i> :..... | 79 |
| | (3) <i>Gouttelettes de salive</i> :..... | 80 |
| | c) <i>La transmission endogène</i> :..... | 80 |
| | d) <i>Intermédiaire physique</i> :..... | 81 |
| | e) <i>Les vecteurs</i> :..... | 81 |
| | 3. <i>Mécanisme de survenue des infections bactériennes</i> :..... | 82 |
| | a) <i>Caractéristiques des bactéries</i> :..... | 82 |
| | b) <i>La translocation digestive : un modèle d'infection par voie endogène</i> :... | 82 |
| | c) <i>Infection sur matériel étranger : un modèle d'infection par voie exogène</i> | 83 |
| | d) <i>Les infections pulmonaires</i> :..... | 84 |
| | 4. <i>Autres facteurs de risque</i> :..... | 84 |

| | |
|--|-----|
| a) Poids de naissance, durée d'hospitalisation, score de gravité : | 85 |
| b) Personnel médical et paramédical : | 85 |
| c) Les cathéters : | 85 |
| d) Les lipides : | 86 |
| e) La ventilation assistée : | 87 |
| f) Corticoïdes : | 87 |
| g) Autres: | 87 |
| h) Antibiothérapie : un facteur de risque d'infection nosocomiale..... | 88 |
| (1) Généralités : | 88 |
| (2) Recommandations de l'ANDEM : | 89 |
| (3) ANAES : | 91 |
| (4) Recommandations de REANIS : | 91 |
| (5) Evaluation du risque d'infection lié à l'antibiothérapie : | 94 |
| (a) Effet sur les infections à champignons : | 94 |
| (b) Effet sur les infections bactériennes : | 95 |
| (i) Séquence colonisation digestive-septicémie : | 95 |
| (ii) Etudes préliminaires : | 96 |
| (iii) Effet de l'antibiothérapie sur des germes spécifiques : | 97 |
| 1. Sur le Pseudomonas : | 97 |
| 2. Sur le Staphylocoque coagulase négatif : | 97 |
| (iv) Effet de l'antibiothérapie à la naissance : | 98 |
| (v) Effet de l'antibiothérapie avant les infections nosocomiales: | 99 |
| 1. Facteurs de risque: | 99 |
| 2. Facteur indifférent: | 100 |
| 3. Facteur protecteur: | 101 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| I. | PREVENTION ET CONTROLE :..... | 103 |
| 1. | <i>Naissance du CLIN</i> :..... | 103 |
| 2. | <i>Modalités de prévention</i> :..... | 103 |
| a) | Le CDC : | 103 |
| b) | Le CLIN :..... | 104 |
| (1) | La surveillance :..... | 104 |
| (2) | Les procédures techniques :..... | 104 |
| (3) | Les composantes structurelles :..... | 105 |
| J. | ASPECTS ADMINISTRATIFS: | 105 |
| K. | DIAGNOSTIC :..... | 107 |
| L. | TRAITEMENT :..... | 109 |
| 1. | <i>Curatif</i> :..... | 109 |
| 2. | <i>Traitement préventif</i> :..... | 110 |
| a) | Lavage des mains :..... | 110 |
| b) | L'utilisation de transfusions d'immunoglobulines :..... | 111 |
| c) | L'utilisation de facteur de croissance hématopoïétique :..... | 112 |
| d) | Le plasma frais congelé : | 113 |
| e) | L'alimentation :..... | 113 |
| (1) | L'alimentation trophique :..... | 113 |
| (2) | Le lait de mère : | 113 |
| f) | Antibiothérapie prophylactique : | 114 |
| III. | OBJECTIFS ET METHODE DE L'ETUDE..... | 116 |
| A. | OBJECTIFS :..... | 117 |
| B. | METHODE :..... | 118 |
| 1. | <i>Choix de la population étudiée : mise au point du protocole.....</i> | <i>118</i> |

| | | |
|------------|--|------------|
| 2. | <i>Définitions</i> : | 120 |
| 3. | <i>Recueil des données</i> : | 120 |
| 4. | <i>Analyse</i> : | 121 |
| 5. | <i>Prescription d'antibiothérapie en néonatalogie dans notre Service</i> : | 123 |
| a) | Indication : | 123 |
| (1) | Suspicion d'infection materno-fœtale : | 123 |
| (a) | Symptomatique : | 123 |
| (b) | Asymptomatique : | 124 |
| (2) | Suspicion d'infection secondaire : | 124 |
| b) | Nature de l'antibiothérapie : | 125 |
| (1) | En cas d'infection materno-fœtale : | 125 |
| (2) | En cas d'infection secondaire : | 125 |
| c) | Posologie : | 126 |
| d) | Durée : | 126 |
| IV. | RESULTATS | 127 |
| A. | SEPTICEMIES MATERNO-FCETALES : | 128 |
| B. | LES SEPTICEMIES NOSOCOMIALES : | 135 |
| 1. | <i>Caractéristiques de la population</i> : | 144 |
| 2. | <i>Influence de la durée de l'exposition</i> : | 146 |
| 3. | <i>Influence des soins médicaux</i> | 147 |
| 4. | <i>Facteurs de risque indépendants</i> : | 149 |
| 5. | <i>Incidence des septicémies nosocomiales</i> : | 150 |
| 6. | <i>Evaluation de la politique d'antibiothérapie</i> : | 150 |
| a) | Evaluation globale : | 150 |
| (1) | Analyse univariée : | 150 |

| | | |
|-----|---|-----|
| (2) | Analyse multivariée : | 151 |
| (3) | Puissance des tests : | 151 |
| b) | Antibiothérapie anténatale:..... | 152 |
| (1) | Description : | 152 |
| (2) | Influence sur les septicémies nosocomiales : | 154 |
| (a) | En général : | 154 |
| (b) | Influence du nombre d'antibiotiques : | 154 |
| c) | Antibiothérapie postnatale initiale pour infection materno-fœtale :..... | 155 |
| (1) | Description : | 155 |
| (2) | Influence sur les septicémies nosocomiales : | 156 |
| (a) | En général : | 156 |
| (b) | Influence du nombre d'antibiotiques : | 156 |
| d) | Antibiothérapie pour un autre motif : | 156 |
| (1) | Les autres infections nosocomiales: | 156 |
| (2) | Diagnostic de l'infection:..... | 157 |
| (3) | Choix de l'antibiothérapie : | 159 |
| (4) | Influence sur les septicémies : | 160 |
| (5) | Cas particulier du Ciflox® :..... | 161 |
| (6) | Motifs initiaux de mise en route ou de modification de l'antibiothérapie pour sepsis clinique: | 162 |
| e) | Antibiothérapie utilisée pour septicémie nosocomiale avérée :..... | 163 |
| (1) | Antibiotiques utilisés : | 163 |
| (2) | Cas particulier des septicémies à Candida : | 164 |
| 7. | <i>Autres facteurs de risque de septicémie nosocomiale</i> :..... | 165 |
| a) | Analyse univariée : | 165 |

| | |
|---|------------|
| b) Analyse multivariée : | 166 |
| 8. Taux de mortalité : | 166 |
| V. DISCUSSION | 168 |
| A. FACTEURS DE RISQUE DE SEPTICEMIES NOSOCOMIALES : | 169 |
| 1. Influence de l'antibiothérapie : | 169 |
| 2. Influence des autres facteurs : | 176 |
| a) Les cathéters : | 176 |
| b) Les lipides : | 177 |
| B. ANTIBIOTHERAPIE ANTENATALE : | 179 |
| 1. Passage transplacentaire des antibiotiques : | 179 |
| 2. Indications et modalités reconnues d'antibioprophylaxie anténatale : | 180 |
| a) En cas d'infection bactérienne cervico-vaginale : | 180 |
| b) Antibioprophylaxie per-partum : | 182 |
| (1) Conduite à tenir en cas de rupture prématurée des membranes : | 184 |
| (2) Antibiothérapie en cas de fièvre pendant le travail : | 185 |
| (3) Prématurité : | 186 |
| 3. Critique de l'antibioprophylaxie anténatale : | 186 |
| C. PROPOSITION D'UN PROTOCOLE D'ANTIBIOTHERAPIE DANS LE SERVICE : | 188 |
| 1. Vers un bon usage des antibiotiques chez le nouveau-né : | 188 |
| a) Les différents types d'antibiotiques : | 188 |
| (1) β -lactamines | 189 |
| (2) aminosides | 189 |
| (3) Glycopeptides : | 190 |
| (4) Fluoroquinolones | 192 |
| (5) Rifampicine : | 192 |

| | | |
|-------|--|-----|
| b) | Choix en fonction du germe :..... | 193 |
| (1) | Streptocoque du groupe B : | 193 |
| (2) | Escherichia coli :..... | 193 |
| (3) | Listeria :..... | 194 |
| (4) | Staphylocoques :..... | 194 |
| (5) | Les infections fongiques :..... | 195 |
| (6) | Pseudomonas :..... | 196 |
| (7) | Les entérocoques:..... | 196 |
| (8) | Autres bacilles Gram négatif :..... | 197 |
| (9) | Les anaérobies :..... | 198 |
| 2. | <i>Antibiothérapie pour infection materno-fœtale</i> :..... | 199 |
| (1) | Double ou triple antibiothérapie probabiliste : | 199 |
| (2) | Traitement du Streptocoque du groupe B : | 200 |
| (3) | Différents choix d'antibiothérapie : | 201 |
| (4) | Indications de mise en route dès la naissance:..... | 202 |
| (a) | Chorioamniotite : | 202 |
| (b) | Autres facteurs de risque obstétricaux : | 203 |
| (i) | Age gestationnel :..... | 203 |
| (ii) | Rupture prématurée des membranes :..... | 204 |
| (iii) | Prélèvement positif à Streptocoque du groupe B :..... | 205 |
| (iv) | Liquide méconial : | 205 |
| (c) | Autres facteurs non pris en compte : | 206 |
| (d) | Effet de l'antibioprophylaxie pendant le travail :..... | 207 |
| (5) | Les indications de bilan bactériologique et biologique : | 207 |
| (6) | Les anomalies cliniques : | 209 |

| | |
|--|------------|
| (7) Traitement antibiotique :..... | 209 |
| (8) Synthèse du protocole : | 212 |
| 3. Proposition d'un protocole d'antibiothérapie pour infection nosocomiale : | 215 |
| a) Antibiothérapie pour septicémie nosocomiale : | 215 |
| (1) Choix de l'antibiothérapie :..... | 215 |
| (2) Utilisation de la vancomycine : incontournable ?..... | 215 |
| (3) Double antibiothérapie pour le Staphylocoque :..... | 216 |
| b) Antibiothérapie pour entérocolite ulcéro-nécrosante : | 218 |
| c) Infections urinaires : | 219 |
| d) Antibiothérapie pour pneumopathie nosocomiale chez le prématuré : .. | 219 |
| e) Antibiothérapie pour pneumopathie atypique : | 221 |
| (1) Chlamydia trachomatis :..... | 221 |
| (2) Mycoplasme : | 221 |
| f) Synthèse du protocole pour suspicion d'infection nosocomiale : | 223 |
| VI. CONCLUSION | 225 |
| VII. BIBLIOGRAPHIE | 227 |



I. Introduction

Malgré les progrès considérables réalisés en néonatalogie, la période périnatale reste associée à une morbidité et une mortalité importantes. De même que les enfants plus grands et les patients adultes, les nouveau-nés malades et les enfants prématurés nécessitent une prise en charge invasive qui les expose à diverses sources pathogènes au sein de l'environnement hospitalier. Il en résulte une augmentation du risque d'infections nosocomiales (1). Les infections bactériennes en réanimation néonatalogie ont une incidence identique à celle des unités de soins intensifs médicales adultes (2) mais plus élevée qu'en réanimation pédiatrique (3). Les infections nosocomiales en néonatalogie sont responsables d'une mortalité de 9% (15) pour les septicémies nosocomiales et il est donc indispensable de comprendre leur physiopathologie pour espérer diminuer leur fréquence. Parmi les facteurs de risque de ces infections, il semble que l'antibiothérapie soit retenue habituellement sans que l'on puisse retrouver clairement cette association dans la littérature. Or elle est très utilisée en période périnatale soit en anténatal du fait de son efficacité sur la transmission des germes maternels au fœtus, soit après la naissance pour diminuer le risque de mortalité lié aux infections materno-fœtales, soit devant une suspicion d'infection nosocomiale. Toutefois, cette attitude entraîne une pression de sélection potentielle à laquelle a été associée une augmentation possible des septicémies nosocomiales. L'objectif premier de ce travail est d'évaluer au sein d'une cohorte rétrospective d'enfants nés à moins de 33 semaines d'aménorrhée de janvier 1999 à novembre 2000 l'influence de l'antibiothérapie sur l'apparition de septicémies nosocomiales pendant les trente premiers jours. Il sera distingué l'antibiothérapie anténatale et l'antibiothérapie postnatale. L'objectif secondaire est de discuter à partir de ces résultats, et de l'écologie bactérienne locale qui sera décrite, une politique d'antibiothérapie à proposer dans le service.

II. Les infections acquises à la maternité

A. Généralités :

Les infections néonatales sont d'abord dues à une transmission maternelle mais maintenant la proportion des infections acquises à la maternité devient prépondérante (4). L'infection nosocomiale peut aussi bien apparaître chez des nouveau-nés à terme que chez des prématurés mais l'incidence de ces infections est très augmentée dans le deuxième groupe. Les progrès techniques en terme d'optimisation de la ventilation, le surfactant, la surveillance hémodynamique échographique, la meilleure connaissance du prématuré en général sont quelques exemples qui expliquent l'augmentation de la survie des grands prématurés de moins de 1500 g. Mais la rançon de ces progrès est l'accroissement du nombre d'infections nosocomiales qui est un des plus élevés de tous les services hospitaliers. La conséquence de ces infections est un accroissement de la morbidité et de la mortalité, de la durée d'hospitalisation et du prix de la prise en charge de ces prématurés. Le contrôle et la prévention des infections nosocomiales est donc un enjeu considérable en néonatalogie.

B. Intérêt de la lutte contre les infections nosocomiales :

1. Extrait du Projet de Service 1999-2004

La prévention des infections nosocomiales fait partie des toutes premières priorités de notre Service comme le souligne le projet de Service. Cet intérêt s'explique par les conséquences délétères de l'infection nosocomiale en néonatalogie.

Une attention particulière sera portée vis-à-vis des problèmes qui nous paraissent prioritaires comme la lutte contre les infections nosocomiales. Ce problème, véritable indicateur de qualité des soins en réanimation pris en compte par l'ANAES dans les critères d'accréditation, doit être évalué avec le plus grand soin.

Dans cette optique, nous poursuivrons les réflexions sur les origines des infections nosocomiales du Service et sur les moyens d'y faire face. Un groupe de travail impliquant une sage-femme hygiéniste spécialisée, extérieure au service, recense actuellement les risques inhérents aux pratiques de médecine et réanimation néonatales. Son activité sera encouragée. Nous poursuivrons également une participation active aux travaux du CLIN par l'intermédiaire de praticien du Service membre de ce comité. Nous renforcerons notre collaboration avec le service de Maladie Infectieuse de l'Hôpital de Brabois. (PR T May).

Nous continuerons à participer aux recherches collaboratives nationales sur l'utilisation des antibiotiques en néonatalogie, destinées à améliorer les modalités de traitement.

Nous développerons la réflexion sur les indications et les modalités de pose et d'entretien des cathéters centraux qui augmentent le risque d'infections secondaires. Nous participons actuellement à un travail collaboratif national (Enquête DELPHINE) destiné à établir des recommandations consensuelles sur ce sujet.

2. Conséquence globale de l'infection

nosocomiale en néonatalogie :

Si l'on considère tous les nouveau-nés, le taux d'infection bactérienne nosocomiale est de l'ordre de 4% (5). Dans les services de réanimation néonatale, les septicémies représentent la première cause d'infection nosocomiale en néonatalogie tout âge confondu, ensuite viennent les pneumopathies (6). C'est un problème de santé publique qui intéresse à la fois les pouvoirs publics et les acteurs du système de santé. La mortalité est estimée globalement à 11%. Elle est de 4.2% pour les infections materno-fœtales pendant les 48 premières heures de vie alors qu'on estime que 44.6% des décès survenus pendant les 15 premiers jours dans les réanimations néonatales sont attribuables à une infection nosocomiale (7).

Celles-ci induisent de plus une augmentation de la durée d'hospitalisation de 5 à 20 jours selon les auteurs et un surcoût de 8000 à 13000 € (8) (9).

3. Etudes françaises des infections

nosocomiales :

Une première enquête française réalisée pendant 3 mois en 1992 dans 18 unités de réanimation pédiatrique a confirmé l'incidence élevée des infections nosocomiales en pédiatrie. Dans le prolongement de ce travail, le Groupe Francophone de

Réanimation Pédiatrique a lancé un réseau de surveillance des infections nosocomiales en réanimation pédiatrique appelé projet « Réaped » (réanimation pédiatrique). De 94 à 95, 18 unités de réanimation néonatale et/ou pédiatrique réparties dans toute la France, dont la nôtre, ont collecté sur questionnaire une fiche de séjour de 4 525 enfants admis plus de 48 heures. Le taux brut d'infection était alors de 8,2 % dont 50 % de septicémie. La densité d'incidence était de 7,8 ‰ jour cathéter. Pour le nouveau-né, la densité d'incidence sans cathéter était de 1 ‰, avec KTVO de 1,4 ‰, et avec KTVC de 5,2 ‰. Après avoir évalué le niveau d'endémicité des infections nosocomiales, l'objectif était de définir une politique de lutte de ces infections en étudiant les facteurs de risque et de prévention. C'est pourquoi les mêmes organisateurs ont lancé l'opération DELPHINE® en 1998, qui cherche à déterminer les mesures les plus appropriées pour prévenir les infections nosocomiales sur cathéter en réanimation pédiatrique tout en faisant participer le personnel de chaque unité. Sur 24 services, 372 feuilles d'observation ont été remplies concernant la pose de cathéter ou la préparation des produits injectables ou la réfection de pansement ou encore le changement de ligne et manipulation des connexions. Un consensus inter-réanimation a alors été rédigé puis adopté par les services et un audit de l'adoption de ces mesures a été rédigé. L'enquête EPIREAPED® débutée en 1999 concerne la surveillance des bactériémies nosocomiales dans 40 centres de réanimation néonatale et pédiatrique liées au cathéter veineux central d'enfants hospitalisés plus de 48 heures.

Parallèlement, le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) et l'Interclin pédiatrique en 1999 ont créé un autre réseau de surveillance des infections nosocomiales en pédiatrie que ce soit en réanimation ou non, appelé projet NOSOPED®. Il s'agit d'une enquête longitudinale prospective (incidence) visant à

relever systématiquement tous les nouveaux cas d'infection. Les infections nosocomiales sont définies à partir des recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales) et à partir des critères du CDC d'Atlanta.

C. Définitions :

1. Critères du Center of Disease Control :

Les critères retenus dans ce travail dérivent du Center of Disease Control d'Atlanta. (10) :

a) Septicémie :

Pour les enfants de moins de un an :

- au moins un signe clinique (température $<37^{\circ}\text{C}$ ou $>38^{\circ}\text{C}$, apnée, bradycardie) et au moins un autre critère (au moins une hémoculture positive à un germe pathogène, au moins deux hémocultures positives pour un germe de la peau, au moins une hémoculture positive pour un germe de la peau s'il existe un cathéter intra-vasculaire et que le médecin a mis en route un traitement antibiotique).

Les germes pathogènes sont le Staphylococcus aureus, les Entérobactéries, les Pseudomonas, les levures alors que les germes commensaux sont les Staphylocoques à coagulase négatif, les Corynebacterium, les Propionibacterium, les Micrococcus, les Bacillus.

b) 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).

c) Infection urinaire :

Pour un enfant de moins de un an :

- **Bactériurie symptomatique** : au moins un des signes ou symptômes suivants sans cause identifiée : température $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 37^{\circ}\text{C}$, 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 $> 10^4/\text{ml}$, présence de germes à l'examen direct à la coloration de Gram, au moins deux cultures positives au même germe $\geq 10^3/\text{ml}$, 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 suspubienne.

- **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.

d) Sepsis clinique :

Pour les enfants de moins de un an :

- au moins un signe clinique (température $< 37^\circ\text{C}$ ou $> 38^\circ\text{C}$, apnée, bradycardie), sans hémoculture positive, plus absence d'une infection d'un autre site, plus mise en route d'une antibiothérapie par le médecin pour sepsis.

e) 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).

f) Omphalite :

Soit érythème ombilical et sécrétions purulentes, soit érythème plus sécrétions séreuses et une culture du drainage ou d'une aspiration à l'aiguille, ou une hémoculture positive.

g) Infection sur cathéter :

Pour les enfants de moins de un an :

- au moins un signe ou symptôme sans autre cause : température $< 37^\circ\text{C}$ ou $> 38^\circ\text{C}$, apnée, bradycardie, somnolence, érythème, douleur, chaleur au point d'entrée

du cathéter, et au moins 15 UFC à la culture semi-quantitative de Maki ou 1000 UFC/ml à la culture quantitative de Cléri ou Brun-Buisson du cathéter avec absence d'hémoculture positive.

2. Autres critères de définitions et critiques :

Malheureusement les définitions pédiatriques des infections nosocomiales du CDC ne semblent pas parfaitement adaptées à la néonatalogie. C'est pourquoi des séances de travail ont été organisées dans le cadre du réseau de surveillance REAPED® pour élaborer des critères communs de diagnostic rendant possible le principe d'études et d'évaluations multicentriques. REAPED® a défini les infections en réanimation néonatale en combinant les critères du CDC et du Conseil d'Hygiène Publique de France (« *100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales* »). Les définitions des infections nosocomiales adoptées se distinguent de celles du CDC par les éléments suivant :

a) Septicémie :

En cas de germe pathogène, il est inutile d'avoir des signes cliniques. En cas d'hémoculture positive par un germe commensal de la peau, la tachycardie, la tachypnée et l'hypotension artérielle sont des signes cliniques suffisants pour définir une septicémie nosocomiale si le diagnostic est validé par le clinicien et qu'un traitement antibiotique est poursuivi pendant plus de 4 jours. La tachycardie est définie par une fréquence cardiaque > 180/mn chez le nouveau-né. L'hypotension est définie par une pression artérielle systémique inférieure à 30 mmHg chez le

prématuré de moins de 32 semaines d'aménorrhée, inférieure à 40 entre 32-36 SA, et inférieure à 50 mmHg chez le nouveau-né à terme malgré un remplissage adéquat ou une normalisation de la tension sous inotrope et/ou vasopresseur. La tachycardie et la tachypnée sont laissées pour le prématuré à l'appréciation du clinicien pour le groupe REAPED®. Cette imprécision est délicate car un seul signe clinique est suffisant pour affirmer le diagnostic de septicémie en cas d'hémoculture positive à un germe saprophyte. De même, la présence d'un cathéter intra-vasculaire n'est pas indispensable pour REAPED® alors qu'elle l'est pour le CDC. Pourtant il est difficile de concevoir une septicémie à Staphylocoque coagulase négatif sans cathéter intra-vasculaire. De toute évidence, selon les critères du groupe REAPED®, de nombreuses hémocultures uniques à germe non pathogène seront considérées comme des septicémies ce qui peut sembler excessif, alors que le CDC ne qualifierait l'infection qu'au mieux de sepsis clinique. C'est pourquoi les critères du CDC semblent mieux adaptés pour la définition des septicémies nosocomiales en néonatalogie. Nous avons aussi retenu ces critères pour permettre une comparaison plus juste de nos résultats par rapport à ceux de la littérature.

Toutefois, il est possible de critiquer aussi le choix des critères cliniques retenus par le CDC. En particulier, les troubles de la régulation thermique (hypothermie $< 37^{\circ}\text{C}$ et hyperthermie $> 38^{\circ}\text{C}$) sont difficiles à interpréter chez le nouveau-né et encore plus chez le prématuré puisque la thermorégulation n'est pas encore adaptée et qu'il est possible grâce au réglage de la température de l'incubateur d'éviter des variations thermiques. Pour être vraiment irréprochable, il serait nécessaire de relever la température de l'enfant, les réglages de l'incubateur, et la température réellement mesurée dans l'incubateur pour analyser les variations thermiques réelles de l'enfant. L'hypothermie est définie comme inférieure à 37°C alors que pour le groupe

REAPED®, il faut que la température soit inférieure à 36°C. La température de 37°C n'est pas adaptée au nouveau-né et dans notre étude c'est une température de 36°C qui a été retenue. Les deux derniers critères cliniques retenus par le CDC sont les bradycardies et les apnées. Ces critères ne sont pas bien choisis pour les enfants prématurés étudiés dans cette étude puisqu'en raison d'une immaturité des centres respiratoires bulbaires, les apnées suivies de bradycardies sont souvent retrouvées sans aucun contexte infectieux. Il doit donc s'agir d'une augmentation anormale de la fréquence des apnées. De plus, il est possible de retrouver ces signes cliniques dans le contexte d'un canal artériel symptomatique, de troubles digestifs, d'hypoxie, de souffrance cérébrale, de troubles métaboliques tels que l'hypoglycémie et l'hypocalcémie, d'hypocapnie et d'utilisation de neurosédatifs. Les apnées et les bradycardies sont donc loin d'être des signes spécifiques d'infection. Le risque est d'affirmer par excès le diagnostic de septicémie nosocomiale.

b) Pneumopathie :

Les anomalies radiologiques sont obligatoires ainsi que l'antibiothérapie qui doit être débutée et maintenue pendant plus de 4 jours. Pour le CDC, l'enfant de moins de un an peut présenter une pneumopathie nosocomiale sans anomalie radiologique. Or, il n'est pas toujours facile de distinguer les anomalies radiologiques dues à une pneumopathie de celles dues à l'inflammation et aux troubles ventilatoires secondaires à la dysplasie pulmonaire chronique. Donc le CDC serait plus adapté chez le nouveau-né porteur parfois de cette pathologie. Le problème est qu'il est impossible de distinguer une pneumopathie d'une simple bronchite aiguë.

Au niveau bactériologique, l'aspiration trachéale n'est pas un argument retenu. Seul les prélèvements trachéaux distaux ou à la brosse télescopique protégée permettent

d'affirmer une pneumopathie. Mais habituellement le prélèvement trachéal est le seul examen bactériologique disponible en néonatalogie. Il n'est donc que le témoin de la colonisation bactérienne trachéale mais cet examen n'est pas suffisant pour affirmer le diagnostic de pneumopathie.

Il doit obligatoirement exister un signe clinique (signes cliniques respiratoires et gazométriques s'aggravant pendant 48 heures ou augmentation des besoins ventilatoires pendant 48 heures) et un signe inflammatoire (fièvre > 38°C ou élévation de la CRP à 3 fois la normale du laboratoire ou hyperleucocytose). En cas d'image radiologique associée à une augmentation isolée des sécrétions bronchiques, elle est considérée comme pneumopathie par le CDC alors que pour REAPED®, il n'existe pas de critère suffisant. Il faut néanmoins souligner que l'anomalie radiologique doit être évolutive, ce qui élimine les atélectasies sur poumon inflammatoire dans le cadre d'une dysplasie broncho-pulmonaire.

c) Infection urinaire :

(1) Bactériurie symptomatique :

Ce sont les mêmes critères cliniques mais il faut absolument avoir en cas de leucocyturie $\geq 10^4$ /ml une bactériurie $\geq 10^3$ /ml alors que pour le CDC la leucocyturie est suffisante. REAPED® ne fait pas intervenir l'effet de deux ECBU positifs au même germe, ni l'effet d'une antibiothérapie concomitante, ni la bandelette urinaire, ni l'examen direct avec la coloration de Gram. Il est par contre signalé qu'en cas de prélèvement par ponction sus-pubienne, une bactériurie $\geq 10^3$ /ml est suffisante au diagnostic.

Classiquement, un ECBU est positif lorsque qu'il existe une leucocyturie $\geq 10^4$ /ml et une bactériurie $\geq 10^5$ /ml. Mais si l'on considère les patients symptomatiques, il peut s'agir d'une véritable infection même avec une bactériurie non « significative » à 10^3 /ml.

(2) Bactériurie asymptomatique :

Ce sont les mêmes critères que le CDC.

d) Infection sur cathéter :

Ce sont les mêmes critères diagnostiques que ceux du CDC.

Le groupe REAPED pour son étude EPIREAPED® a défini 4 critères où une bactériémie positive est certainement due au cathéter veineux central (cette catégorie de bactériémie n'avait pas été décrite par le CDC) :

- 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. Ce dernier retient aussi comme critère les signes cliniques d'infection lors de la manipulation du cathéter.

e) Entérocolite ulcéro-nécrosante :

Pour le groupe REAPED®, l'iléus n'est pas un signe radiologique suffisant. Les autres critères sont identiques.

La difficulté est que cette affection est très souvent liée soit à une simple bactériémie par translocation de germes digestifs soit à une véritable septicémie sans qu'il soit possible de distinguer entre les deux. En effet, en cas d'hémoculture positive même à un germe commensal, les signes cliniques liés à l'entérocolite ulcéro-nécrosante sont ceux nécessaires à la définition de la septicémie pour le CDC (apnée, bradycardie). Même si l'on prend les autres critères cliniques du groupe REAPED®, la tachycardie et les troubles hémodynamiques peuvent être secondaires à la constitution d'un troisième secteur.

D. Spécificité du nouveau-né :

1. Généralités :

Les infections nosocomiales du nouveau-né présentent plusieurs particularités (11). L'enfant n'a pas d'antécédent infectieux et a un système immunitaire déficient. Jusqu'à la naissance, le nouveau-né n'a pas de flore endogène et il acquiert une flore cutanée et muqueuse à partir des germes des voies génitales maternelles et de l'environnement du service par l'intermédiaire du personnel soignant. La peau est fragile et facilement altérée surtout chez le prématuré (11). La gravité de la

pathologie dans les Services de réanimation néonatale rend indispensable l'utilisation de mesures invasives malgré la grande fragilité des enfants qui nous sont confiés et la rançon des procédures est une augmentation du risque infectieux.

2. Fragilité de la barrière cutanée :

La peau du nouveau-né est fragile et facilement traumatisée en particulier chez l'enfant prématuré de moins de 32 semaines d'aménorrhée parce que la couche cornée est peu développée. Nick Evans a étudié la peau de nouveau-nés âgés de 24 à 40 semaines d'aménorrhée et a montré qu'avant 30 semaines, l'épithélium de la peau est fin avec peu de cellules basales et une couche cornée peu développée. Chez le prématuré au-delà de 34 semaines d'aménorrhée la maturation de la peau est sensiblement normale (12). Harpin a montré aussi que la maturation de la peau est rapide et il faut seulement 15 jours à un enfant prématuré pour acquérir une maturation de l'épiderme semblable à celle d'un enfant à terme (13).

Il est facile de comprendre que le capteur de saturation de l'oxygène, le brassard à tension, les électrodes à PO₂, les prélèvements sanguins, les tentatives de mise en place de cathlons, de cathéter épicutanéocave, les fixations adhésives des sondes gastriques ou d'intubation trachéale sont autant de facteurs altérant l'intégrité de la peau et risquant d'être une porte d'entrée microbienne.

3. Altération du système immunitaire :

a) Généralités :

L'immunité déficiente chez le nouveau-né rend compte de sa susceptibilité particulière aux infections bactériennes et virales. Il en résulte un état d'immunité

particulier permettant d'expliquer une tolérance immunologique materno-fœtale. Cette immuno-différence indispensable au fœtus et donc aussi au nouveau-né se traduit par une immuno-défiance. Le développement des défenses spécifiques et non spécifiques se fait in utero mais n'est pas achevé à la naissance. Il faut distinguer le développement de l'immunité cellulaire spécifique liée aux lymphocytes T, l'immunité humorale spécifique liée aux lymphocytes B, l'immunité non spécifique des cellules phagocytaires et le système du complément (14).

b) L'immunité cellulaire :

Dés la 18^e semaine de gestation, le nombre de lymphocytes T et la répartition des deux sous-population CD4 et CD8 dans le sang sont voisines des valeurs adultes. La fonction de ces cellules n'est objectivée biologiquement qu'à partir de la 24^e semaine. Le déficit fonctionnel à la naissance, par rapport à l'adulte, porte sur la production des lymphokines responsables de l'activation des macrophages pour l'interféron γ et de la prolifération lymphocytaire pour l'interleukine 2. Cela explique en partie la susceptibilité du nouveau-né à l'égard des parasites intra-cellulaires tels que Chlamydiae ou Mycoplasma et même de Listeria monocytogenes. Cette immunodépression est rendue nécessaire par la tolérance fœto-maternelle et est expliquée en partie par l'importance de la population suppressive CD8 retrouvée au niveau du sang du cordon. Les fonctions cytotoxiques non spécifiques de type Natural Killer et dépendant d'anticorps sont aussi diminuées (14).

c) L'immunité humorale :

Les lymphocytes sont présents dès la 18^e semaine de gestation avec tous les marqueurs membranaires retrouvés à l'âge adulte. A la 20^e semaine, ils sont

capables de synthétiser des anticorps mais la production in utero est faible avec chez le nouveau-né à terme un taux d'IgM équivalent au 1/20 de l'adulte. La production d'IgG débute vers le 6^e mois de grossesse en même temps que le début du passage actif transplacentaire des IgG maternels. Un prématurissime naît avec une concentration d'IgG de 2 g/l alors qu'elle est de 12 g/l pour un nouveau-né à terme. Pourtant les anticorps interviennent dans les infections bactériennes puisque l'absence d'immunité maternelle vis-à-vis du streptocoque du groupe B est un facteur de risque de l'infection par ce germe chez le nouveau-né. De plus, les enfants de mères agammaglobulinémiques non traitées ont un risque important d'infection in utero ou pendant les premières semaines de vie. Les anticorps en se liant à l'antigène bactérien facilitent la capture par les phagocytes (opsonisation). A ce déficit quantitatif des lymphocytes B, il existe un déficit qualitatif caractérisé par une réponse anamnétique (mémoire) quasi nulle à la naissance (14).

d) L'immunité non spécifique dépendant des cellules phagocytaires :

Le nombre des polynucléaires neutrophiles est comparable chez le nouveau-né à l'adulte. Mais il existe une altération de la migration, de l'adhésion, de la déformation de ces cellules même si la phagocytose et la bactéricidie intrinsèque ne semblent pas atteintes. La production des polynucléaires neutrophiles est rapidement dépassée au niveau médullaire expliquant les neutropénies secondaires à l'infection. Il existe un défaut quantitatif au niveau des macrophages en particulier des macrophages alvéolaires (14).

Le contexte de neutropénie chez l'enfant de très petit poids de naissance est en pleine évolution. Les normes admises étaient trop strictes et une étude de 63

nouveau-nés prématurés de moins de 1500 g n'ayant pas présenté d'infection materno-fœtale, d'évolution simple et de mères normo-tendues permet de définir la neutropénie comme un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à $500 / \text{mm}^3$ pendant les 60 premières heures puis inférieur à $1100 / \text{mm}^3$. (15)

e) Le complément :

La fixation d'un anticorps sur un micro-organisme ou la paroi de certaines bactéries ou champignons est capable d'activer la cascade protéolytique du système du complément. C3b ainsi formé va activer la phagocytose (opsonisation) et le complexe C5, C6, C7, C8, C9 va lyser la bactérie. Or, les protéines du complément sont produites par les hépatocytes et le taux sanguin à la naissance est la moitié du taux adulte, ce qui explique aussi en partie la vulnérabilité du nouveau-né. C'est aussi pourquoi le plasma frais congelé ou l'exsanguino-transfusion peuvent être efficaces dans les infections graves en partie par l'apport des protéines du complément (14).

f) Immunité affaiblie chez le prématuré :

Le déficit concerne les différents moyens de protection des infections dont la maturation est d'autant moins avancée que la prématurité est grande. Deux facteurs semblent être prédominants : la baisse des composés du complément et la concentration sérique d'IgG basse. Il s'y ajoute la baisse du lysozyme sérique et l'altération du chimiotactisme des cellules phagocytaires. Par contre, l'immunité cellulaire ne semble pas sensiblement différente de celle du nouveau-né à terme (14).

g) Immunité affaiblie chez l'hypotrophe :

La malnutrition anténatale est responsable d'un retard de développement des différentes composantes du système immunitaire. Il existe tout particulièrement une baisse des lymphocytes T et des altérations de la fonction de l'immunité cellulaire. On constate aussi une diminution des lymphocytes B et un taux d'IgG bas à la naissance, même à terme, en raison d'un faible passage transplacentaire et d'une faible production de l'enfant.

4. La flore du nouveau-né :

a) La flore digestive :

(1) Rappel sur la flore digestive de l'adulte :

Au niveau de la flore digestive, chez l'adulte, le nombre de bactéries (10^{14}) est supérieur au nombre de cellules composant le corps entier (10^{13}). On estime que la flore est faite de 400 espèces différentes. Sa composition est très stable pour un même individu. Elle est constituée en majorité de germes anaérobies stricts. Le rôle de la flore intestinale équilibrée chez l'adulte reste mal connu. Elle intervient dans l'activité métabolique et assure une barrière immunitaire locale. Elle permet la dégradation et la fermentation des polysides, la transformation des xénobiotiques, la protéolyse et la fermentation des acides aminés, la réutilisation de l'hydrogène de fermentation, le métabolisme des acides biliaires, exclut les antigènes ou au moins permet une tolérance progressive, évite la colonisation par des germes pathogènes. La nécessité de la flore intestinale équilibrée est importante dès le plus jeune âge

dans la prévention de pathologies infectieuses, auto-immunitaires, cancéreuses et allergiques (16).

La flore normale ou permanente a un rôle pathogène occasionnel et est constituée de germes dominants ($>10^9/g$, ce sont les anaérobies du genre Bacteroïdes, Eubacterium, Bifidobacterium) et sous-dominants ($<10^9/g$, ce sont les anaérobies du genre Peptostreptococcus, Fusobacterium et aéro-anaérobies du type lactobacilles, Streptocoques D, entérobactéries). Mais c'est surtout la flore transitoire ($<10^6/g$) dont les constituants ne s'implantent pas ou très mal qui est potentiellement pathogène si leur nombre augmente (Staphylocoques, Pseudomonas, Candida). Néanmoins quelques bactéries de la flore normale peuvent avoir un rôle pathogène transitoire (17). La flore est extrêmement réduite dans l'estomac et la partie haute du grêle. Elle est presque entièrement regroupée au niveau du côlon et dans une moindre mesure dans l'iléon.

(2) La flore digestive du nouveau-né :

Lorsque la naissance se déroule en dehors de toute notion d'infection materno-fœtale, la flore digestive est inexistante. C'est la flore fécale maternelle qui est le déterminant essentiel des premiers germes rencontrés. Ce sont des anaérobies facultatifs (Escherichia coli et Enterocoque) qui sont déjà bien établis au bout de 48 h sans que l'alimentation n'intervienne. Mais l'antibiothérapie chez la mère peut modifier la flore initiale du nouveau-né (18).

A partir du troisième jour apparaissent les Bifidobacterium et Lactobacillus. La concentration de ces deux germes augmente progressivement jusqu'à 10^9 par gramme de selles à J10. En même temps apparaissent à des concentrations moindres les Bacteroïdes et les Clostridium (16).

Si la naissance se fait par césarienne, la colonisation par les germes anaérobies est nettement retardée. L'alimentation précoce au lait de mère est bénéfique pour la colonisation du tractus digestif par des Bifidobacterium. Cela évite l'apparition de germes anaérobies pathogènes tel que Clostridium et bacilles Gram négatif. Il a été montré que la présence de Bifidobacterium permettait la fermentation du lactose et qu'il en résultait une acidité des selles ($\text{pH} < 4$) et une baisse de la multiplication bactérienne des bacilles Gram négatif comme Escherichia coli (16).

Un traitement antibiotique chez le nouveau-né rend indétectable la colonisation digestive par les premiers germes anaérobies. Les seuls germes retrouvés alors sont des Clostridium qui sont connus pour leur rôle pathogène potentiel (18).

Goldmann (19) a montré que la flore bactérienne des nouveau-nés admis en réanimation n'était pas « normale ». Pendant 6 mois la flore du nez, de la bouche, de l'ombilic et des selles a été étudiée tous les 3 jours jusqu'à la sortie et pas au-delà de J51. Klebsiella, Enterobacter ou Citrobacter ont été retrouvés dans les selles dans 52% des cas et dans les autres sites dans 22%. Le risque de colonisation augmentait avec le temps puisque 68% des selles étaient colonisées à Escherichia coli mais cette colonisation semble protéger contre la colonisation par d'autres bacilles Gram négatif.

(3) Perturbations de la flore digestive par

l'antibiothérapie :

(a) Pression de sélection:

L'antibiothérapie bouleverse l'écosystème microbien et représente un risque accru pour le nouveau-né fragilisé. En 1978, face à l'augmentation des infections

nosocomiales, Goldman cherche une explication en étudiant la flore des nouveau-nés en réanimation. Il rapporte que dans son service une antibiothérapie est administrée dans 81 % des cas et pendant plus de 3 jours dans 67 %. Il est alors surpris de constater que l'administration pendant plus de 3 jours d'antibiotiques est associée à une augmentation significative de la colonisation par des Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter dans les selles et Escherichia coli dans la bouche. Malgré l'utilisation dans 50 % des cas d'aminosides, il n'est pas apparu de résistance. (20).

Ainsi, les surinfections représentent le sommet du classique « iceberg » que constituent les désordres induits de la flore. L'analyse de ce risque doit faire intervenir la concentration de l'antibiotique au contact de la flore (17).

Le spectre de l'antibiotique ne permet pas de prévoir systématiquement les résultats observés. Il existe deux types d'antibiotiques : soit l'antibiotique sélectionne des bactéries déjà présentes en petite quantité (germe transitoire) dans le tube digestif ou apparaît une nouvelle espèce qui prolifère comme avec l'ampicilline à la suite de l'apparition d'une résistance, soit l'antibiotique ne peut pas sélectionner de résistants dans leur spectre d'action comme la vancomycine. Ce deuxième type d'antibiotique est théoriquement idéal et permet de réaliser une décontamination sélective. Cela correspond à l'action spécifique d'un antibiotique sur des germes potentiellement pathogènes qui préserve en même temps la résistance à la colonisation (17). Malheureusement ce type d'antibiotique est rare et on constate habituellement un bouleversement de la flore.

Ainsi, Lejeune a analysé la flore digestive de 19 nouveau-nés au cours de 20 traitements antibiotiques par ampicilline et gentamycine. Dans 60 % des cas, il existe une baisse du taux de bactéries d'au moins 10^3 /g de selles avec dans 8 cas sur 12 un phénomène d'échappement du à l'apparition d'une entérobactérie ampi-R et/ou

d'une levure et/ou d'un pyocyanique. Pour les entérobactéries, il s'agissait d'une véritable pullulation puisque les concentrations atteintes étaient entre 10^9 et 10^{10} germes par gramme de selles. Dans les 40 % des cas où il n'y a pas eu de dépression, il y avait une présence d'emblée ou une émergence rapide d'une entérobactérie ampi-R. A l'arrêt du traitement le nombre de germes se normalise en moins de 48 heures avec la réapparition des anaérobies et des entérobactéries sensibles antérieurement déprimées mais le traitement a induit un bouleversement dans sa composition au profit des entérobactéries ampi-R (21).

De même, au cours d'une épidémie à Entérocoque résistant à la vancomycine, Malik (22) étudia la flore digestive de 80 enfants du service. Il parvient alors à montrer que les nouveau-nés colonisés au niveau de leur tube digestif par de l'entérocoque vancomycine résistant avaient reçu statistiquement plus de céfotaxime, ampicilline, vancomycine et que la durée totale d'antibiothérapie précédant les recueils de selles était plus longue que dans le groupe n'ayant pas d'entérocoque résistant à la vancomycine. En analyse multivariée, la durée de l'antibiothérapie antérieure sort aussi comme un facteur de risque (Odd Ratio à 1.21, intervalle de confiance de 95% :1.045-1.400, $p=0.01$).

La flore du sujet traitée par une antibiothérapie n'est pas la seule à être altérée. Il est intéressant de constater que cette sélection au niveau de la flore digestive est aussi importante pour les nouveau-nés en réanimation non traités par des antibiotiques que pour les enfants traités. Tullus a évalué l'impact de l'antibiothérapie par ampicilline et céphalosporine sur la résistance du Klebsiella et de l'Escherichia coli aux β -lactamines de façon globale au sein de 32 réanimations néonatales (953 nouveau-nés étudiés). Il montre que l'utilisation de l'ampicilline associée ou non à la gentamycine est associée avec une augmentation des résistances des Klebsiella et

des *Escherichia coli* vis-à-vis de l'ampicilline et des céphalosporines. Par contre, l'utilisation des céphalosporines entraîne l'effet inverse. L'auteur explique ce paradoxe en disant que l'ampicilline sélectionne beaucoup plus que les céphalosporines des résistances vis-à-vis des entérobactéries et que lorsque les céphalosporines sont plus utilisées dans un service, c'est au détriment de l'ampicilline (23).

Une action indirecte importante sur la flore des autres sujets est liée à la transmission des micro-organismes sélectionnés. Les mains du personnel soignant, le milieu extérieur, la flore de la mère pendant l'accouchement sont des facteurs essentiels de transmission de ces germes menaçants. Dans une étude cas-témoins, Borderon a montré que les nouveau-nés de mères traitées par ampicilline avant l'accouchement avaient une flore digestive où les entérobactéries résistantes dominaient (24). Par contre, l'effet de l'antibiothérapie post-natale chez la mère est peu important sur la flore du nouveau-né et la quantité d'antibiotiques dans le lait maternel est faible (24). L'administration de tétracycline les jours suivants l'accouchement a des conséquences importantes sur les entérobactéries de la flore de la mère mais pas chez le nouveau-né dont la flore est constituée en majorité d'entérobactéries sensibles (24).

Enfin, un très bel article a été publié dans le *Lancet* en 2000 montrant par une analyse prospective sur un an en cross-over l'intérêt du choix de la politique d'antibiothérapie dans le service pour éviter l'apparition de bacille Gram négatif résistant (25). Dans un groupe, l'association choisie est Pénicilline G plus Tobramycine (spectre antibactérien étroit) et dans l'autre, c'est amoxicilline plus céfotaxime (spectre antibactérien large). Les colonisations pharyngée et digestive sont identiques dans les deux groupes sauf pour les bacilles Gram négatif.

Enterobacter prédomine dans le groupe utilisant un spectre antibiotique large (77 % des bacilles Gram négatif) alors qu'Escherichia coli prédomine dans le groupe à spectre étroit (53 %). Parmi ces bacilles Gram négatif, le risque de résistance par les antibiotiques utilisés est 18 fois plus grand dans le groupe utilisant le spectre antibiotique large par rapport au spectre antibiotique étroit (intervalle de confiance de 95 % compris entre 5.6 et 58). Ce qui est remarquable dans cette étude, c'est de constater puisqu'il s'agit d'un cross-over que le changement d'unité et de protocole d'antibiothérapie permet de retrouver des résultats comparables c'est-à-dire que le changement d'antibiotique au bénéfice d'une politique plus raisonnable peut avoir des résultats rapides en terme de colonisation bactérienne.

(b) Exemples de modification de la flore selon le les antibiotiques utilisés :

Borderon (24) a fait la synthèse de ces travaux concernant les effets des principaux antibiotiques sur la flore digestive du nouveau-né. Il en ressort :

(i) Ampicilline :

Avant traitement, la flore est constituée pour les entérobactéries, par des germes sensibles aux antibiotiques usuels (colibacilles de l'ordre de 10^7 à 10^8 par gramme de fèces) associés à une minorité entre 10^2 à 10^5 de germes résistants à l'ampicilline en raison de l'utilisation répandue des antibiotiques (colibacilles, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia). En moins de deux jours, l'ampicilline élimine les bactéries sensibles et permet l'installation de niches écologiques ou d'une pullulation d'entérobactéries résistantes, telle une implantation de Pseudomonas qui normalement ne font que transiter.

(ii) Association amoxicilline et acide clavulanique :

Cette association est encore plus sensible sur les germes anaérobies. Son effet sur les aérobies va de la décontamination totale à la sélection d'entérobactéries résistantes qui est fréquente car cette résistance est répandue.

(iii) Céphalosporines de troisième génération :

Il n'y a pas de modification notable quantitative de la flore digestive malgré une activité sur les germes anaérobies. Mais l'effet sur les entérobactéries est important avec sélection en particulier d'Entérobacter, d'entérocoque et apparition de résistance pour le Pseudomonas. On constate pour Enterobacter l'émergence de mutants due à la dérégulation de la production de β -lactamase secondaire à une mutation chromosomique.

(iv) Aztréonam :

L'effet sur la flore s'apparente aux céphalosporines de troisième génération avec une sélection d'entérocoques.

(v) Imipenem :

Malgré son activité thérapeutique et son spectre large, il semble avoir un effet modeste sur la flore.

(vi) Aminosides :

La sécrétion est quasi-nulle au niveau du tube digestif. Ils n'ont donc pas d'effet immédiat, mais à moyen terme la proportion d'espèce résistante augmente dans le tube digestif, puis diminue à l'arrêt de leur utilisation.

(vii) Erythromycine :

Même si théoriquement les macrolides sont résistants aux entérobactéries, on constate une perturbation profonde de la flore avec chute des entérobactéries en raison de fortes concentrations locales dépassant la CMI. La disparition de ces germes fait place alors à la colonisation par des levures.

(viii) Métronidazole :

Outre une baisse des germes anaérobies, il entraîne une prolifération des entérocoques.

(c) Facteurs de risque de sélection ou lien de cause à effet :

(i) Le doute persiste :

Même s'il existe de nombreux arguments pour dire que l'utilisation des antibiotiques est responsable de développement de résistance, il n'y a pas de preuve formelle. En effet, comme le signalent Grimpel et Bégué (26), l'antibiothérapie administrée antérieurement n'est pas toujours celle contre laquelle la résistance se développe. Ils rappellent aussi que l'utilisation répétée des antibiotiques est le témoin d'une population particulièrement fragile au sein de laquelle le risque d'épidémie et donc de colonisation par des souches résistantes est particulièrement grand. On peut simplement considérer qu'il s'agit d'un important facteur de risque mais sans forcément un rapport de cause à effet.

Gould insiste sur le fait que la découverte récente du rôle des transposons et des intégrons sur les résistances multiples des germes aux antibiotiques sème le doute sur le fait qu'une prescription scrupuleuse des antibiotiques puisse diminuer le risque

d'émergence ou la prévalence de résistance, surtout que l'on sait que le meilleur moyen pour diminuer la résistance est d'éviter la transmission croisée (27). Pour comprendre cet élément, il est nécessaire de rappeler un peu de génétique bactérienne :

(ii) Génétique de la résistance bactérienne :

Il peut s'agir soit d'une résistance naturelle, soit d'une résistance acquise. La résistance naturelle définit le spectre de l'antibiotique. Par contre, la résistance acquise d'une bactérie, en raison de modification génétique, réduit le spectre habituel d'un antibiotique. Plusieurs facteurs contribuent à ces modifications génotypiques : le nombre élevé d'individus, le temps de génération court, la pression de sélection forte, et la possibilité de transferts génétiques.

L'acquisition d'un facteur de résistance obéit à deux mécanismes principaux.

Le premier mécanisme est la mutation, phénomène rare et aléatoire qui peut survenir chez toutes les espèces bactériennes avec une fréquence variable selon les cas (par exemple mutations fréquentes pour le bacille de Koch). Les mutations se produisent indépendamment des conditions de sélection mais ce sont les antibiotiques qui les révèlent en raison d'une sélection des mutants. L'antibiotique va alors favoriser pour un germe sensible au début du traitement une résistance à cet antibiotique. Si l'inoculum bactérien est grand, il y a un risque qu'une partie soit déjà mutée et donc résistante à un antibiotique. Par contre la probabilité que la résistance touche deux types d'antibiotiques est faible car la probabilité d'avoir deux mutations s'élève au carré. C'est pourquoi il faut utiliser une association en cas de mutation rapide d'un germe.

Le second mécanisme d'acquisition de résistance est beaucoup plus important et concerne le transfert de matériel génétique d'une bactérie à une autre. Il existe trois modalités de transfert (la transformation, la transduction et la conjugaison).

La transformation résulte de l'incorporation de DNA nu du milieu extérieur au sein d'une bactérie réceptrice. Cela nécessite de la part de cette bactérie un état de compétence qui n'est pas obligatoire.

La transduction passe par des bactériophages, parasites des bactéries constitués d'un génome et d'une capsidie protéinique dépourvu de systèmes de biosynthèse qu'ils trouvent dans la bactérie parasitée. Ceux-ci servent ainsi de vecteur de gènes bactériens d'une bactérie à une autre en passant simplement d'une bactérie à une autre.

La conjugaison est un mécanisme de transfert sexuel de matériel génétique nécessitant un contact étroit qui peut concerner des familles de différentes bactéries. Un plasmide sexuel est nécessaire pour permettre ce mode de transfert.

L'évolution des résistances bactériennes dépend des plasmides, des éléments transposables et des intégrons.

Les éléments génétiques échangés sont des plasmides ou des éléments transposables. Les plasmides sont des molécules d'ADN extrachromosomiques, le plus souvent, autorépliquables et stables, appartenant au génome d'une bactérie et qui ont des propriétés diverses habituellement non indispensables mais pouvant le devenir. En particulier, ils peuvent contenir les éléments génétiques de la résistance aux antibiotiques. Le transfert des plasmides peut se faire selon les trois modes de transfert que nous avons vus. Mais parfois le plasmide ne peut pas se répliquer ou se recombiner dans la bactérie et un autre système de transfert intrabactérien est nécessaire pour acquérir un nouveau gène. Des morceaux d'ADN bien définis

physiquement provenant d'un chromosome bactérien, d'un phage ou un plasmide vont pouvoir s'insérer dans l'ADN de la bactérie. Ce sont des « gènes sauteurs » qui sont des éléments essentiels à l'évolution bactérienne. Parmi ces éléments transférables, on trouve les séquences d'insertion et les transposons. Les séquences d'insertion codent simplement pour leur transposition qui en s'intégrant dans un gène lui fait perdre sa fonction ou exprime des gènes adjacents s'il porte un site promoteur. Les transposons portent un gène par exemple de résistance aux antibiotiques ou de production de toxines ou de dégradation du lactose (28).

Mais un pas important a été franchi dans la compréhension de l'acquisition de la résistance aux antibiotiques en découvrant les intégrons (28). C'est un système qui permet de capter et répliquer un ou plusieurs gènes de résistance aux antibiotiques. En effet, le gène de résistance est fait d'une séquence d'ADN non homologue qui nécessite pour sa recombinaison au génome d'une autre bactérie un système spécifique. Celui-ci est maintenant bien identifié. Il comporte un gène *intl* codant pour une intégrase, un gène promoteur, puis un site *attI* qui est le site d'intégration. Le gène de résistance se présente sous la forme d'une « cassette » portant à son extrémité une séquence de 59 paires de bases qui va s'intégrer grâce à l'intégrase synthétisée par le gène *intl*, dans le site *attI*. Le Gène promoteur permet alors la réplication du nouveau gène de résistance. Plusieurs cassettes peuvent se succéder parfois jusqu'à 100. Il a été montré que les intégrons existaient sur des souches de *Vibrio cholera* isolées en 1888 donc bien avant l'ère des antibiotiques en médecine (29). Il faut donc comprendre que la bactérie a à sa disposition tous les éléments pour devenir résistante aux antibiotiques et que même en l'absence d'antibiotique les microbes peuvent devenir résistants par des échanges de matériels génétiques.

Pour finir de discuter le rôle de l'antibiothérapie sur la sélection de germe, il faut signaler qu'il a aussi été découvert des « îlots de pathogénicité » portés par le chromosome bactérien mais dont l'origine est étrangère à celui-ci. La provenance et le mode de transfert de ces segments de génome ne sont pas connus mais ils sont responsables de la virulence de la bactérie car ils peuvent coder pour des toxines, des adhésines, des invasines. Ainsi des bactéries non virulentes peuvent le devenir par l'acquisition en bloc d'un îlot de pathogénicité indépendamment a priori de l'antibiothérapie. On a pu montrer que certains types d'*Escherichia coli*, de *Listeria monocytogenes* sont pathogènes par l'acquisition d'îlots de pathogénicité (28).

b) La flore cutanée du nouveau-né :

(1) La flore cutanée en général :

La flore cutanée normale comporte la flore permanente composée de cocci (*Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus*), de diphtéroïdes (*Corynebacteries* saprophytes) et de la flore transitoire composée de germes variés au hasard des contaminations (*Staphylocoques aureus*, entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Candida*) qui disparaissent grâce au lavage mais qui peuvent aussi persister longtemps en tant que « résidents temporaires ». La flore fécale participe à la colonisation cutanée. L'existence de lésions favorise la colonisation et la persistance de cette « flore transitoire ».

(2) Chez le nouveau-né :

Les nouveau-nés, dans les réanimations néonatales ont un contact limité avec leur mère et ainsi une exposition limitée avec la flore normale de leur mère. Ils sont donc colonisés avec les germes de leur environnement. La flore faite de *Staphylocoque*

coagulase négatif qui est retrouvée au niveau du nez, de l'ombilic et de la peau au cours de la première semaine est due davantage à une transmission croisée qu'à une transmission maternelle.

Dans une étude de 1964, Rammelkamp a démontré que 20% des enfants en bonne santé ont été colonisés au cours de leur séjour à la maternité par un Staphylocoque transmis par le personnel soignant (30).

Dans l'étude de D'Angio, (31) la flore de 18 enfants prématurés a été étudiée pendant 4 semaines sur 4 sites (axillaire, oreille, naso-pharynx et rectum). Le taux de colonisation à Staphylocoque coagulase négatif passe de 11 % à J1 à 100 % à 4 semaines. Le Staphylocoque epidermidis prédomine largement. Le taux de Staphylocoque multi-résistant augmente de 32 à 82 % et le taux de production de slime de 68 à 95 %. La flore acquise à la fin de la première semaine persiste pendant toute la durée de l'observation.

(3) Effet de l'antibiothérapie :

Les antibiotiques diminuent la flore cutanée. Dans le traitement de l'acné par exemple, l'utilisation de tétracyclines a pour but de réduire le *Corynebacterium acnes* (17). La diffusion des antibiotiques est bonne au niveau des lésions cutanées même pour les antibiotiques réputés peu diffusibles comme les aminosides et il en résulte un lieu de prédilection pour la sélection de bactéries pathogènes et une source importante de dissémination. L'antibiothérapie locale favorise aussi la sélection de germes résistants et favorise la colonisation fongique. Mais elle se heurte surtout à des facteurs associés qui limitent son effet. On peut citer l'existence de sites cutanés difficiles à atteindre, l'absence d'effet barrière secondaire à la destruction de la flore permanente et l'inhibition de l'antibiotique par les acides gras de la peau (17).

Matfin a montré dans une étude cas-témoins que l'antibiothérapie faisait varier la flore cutanée des nouveau-nés. Le *Streptococcus salivarius* qui est normalement isolé constamment à J 6 sans antibiothérapie n'est pas retrouvé pour les enfants recevant de l'ampicilline, associée ou non à de la gentamycine. Le *Staphylocoque* coagulase négatif qui est isolé à J 6 sans antibiothérapie dans 35 % des cas est retrouvé dans 100 % des cas en cas d'antibiothérapie. On note aussi un retard dans la colonisation du nouveau-né puisque sans antibiotique, on retrouve du *Streptocoque* α -hémolytique à J 1 chez tous les nouveau-nés alors qu'en cas d'antibiothérapie aucun germe n'est identifié (32). On peut néanmoins émettre une réserve car dans cette étude, le groupe témoin est très différent du groupe « antibiothérapie » (39 versus 31 semaines d'aménorrhée).

c) La flore respiratoire du nouveau-né :

Après 2 semaines de ventilation, 80 % des enfants de moins de 1250 g sont colonisés au niveau des aspirations trachéales par des cocci Gram positif. Dans 90% des cas, il s'agit de *Staphylocoque epidermidis* et de *Staphylocoque haemolyticus* (33). Pour 36 % de ces enfants colonisés à cocci Gram positif, une colonisation à bacille Gram négatif va se surajouter. Les germes bacille Gram négatif sont pour 25 % des *Klebsiella pneumoniae*, 25 % des *Enterobacter cloacae*, 25 % des *Escherichia coli*, 10 % des *Pseudomonas aeruginosa*, 10 % des *Serratia marcescens*, 5 % des *Acinetobacter baumannii* ou des *Haemophilus influenzae*. On souligne le fait que la colonisation par des bacilles Gram négatif au niveau des aspirations trachéales est un facteur de risque de dysplasie broncho-pulmonaire. Les deux autres facteurs sont la durée de la ventilation et le canal artériel (33). On n'a pas encore montré l'intérêt

de traiter une colonisation trachéale à bacille Gram négatif pour diminuer le risque de dysplasie broncho-pulmonaire.

E. Incidence :

1. Chez l'enfant en bonne santé à terme :

L'incidence des infections nosocomiales chez l'enfant à terme est mal connue du fait qu'une partie de ces infections se manifeste après la sortie de la maternité. Pour les maternités prenant en charge des enfants en bonne santé et dont le séjour est court, l'incidence est de 0.3 à 1.7 pour 100 enfants (11). Dans une étude réalisée par Holbrook et collaborateurs, le biais de recrutement lié à la sortie précoce de la maternité a pu être maîtrisé. En effet, pour ne pas perdre de vue les enfants infectés après leur sortie, un questionnaire a été envoyé aux mères des enfants âgés de 6 semaines après la sortie dans la ville de Boston. L'incidence ainsi retrouvée était de 4 % des enfants mais la plupart des infections concernait des conjonctivites, des dermatoses du siège ou des infections ombilicales (34).

2. Chez le nouveau-né en réanimation :

Dans les unités de réanimation néonatale, l'incidence des infections nosocomiales est plus élevée que dans les autres unités de réanimation. Le taux d'infection varie entre 2 et 42% (11). Ces fortes variations sont dues à des différences de méthodologie (critère de définition des infections, prise en compte ou non des infections virales, modalité de la surveillance) et de gravité des enfants pris en charge (âge gestationnel). Une grande étude a été menée par le CDC sur 99 hôpitaux participant au National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS

System) de 1986 à 1994 concernant les infections nosocomiales au-delà de 48 heures aux Etats-Unis dans les services de néonatalogie de niveau III. Toutes les formes d'infections nosocomiales sont prises en compte, de la septicémie à la conjonctive en passant par un muguet buccal. 13179 infections nosocomiales ont été ainsi répertoriées sur 10296 nouveau-nés (6). Le National Institutes of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network rapporte l'étude d'une cohorte d'enfants de très petit poids de naissance de 401 à 1500 g admis dans 12 centres de 1991 à 1993. Le taux d'incidence de patients ayant fait au moins une septicémie au-delà de 3 jours est de 3.8 pour 1000 jours d'hospitalisation (35). La septicémie est définie dans cette étude comme une hémoculture positive (quel que soit le germe), des signes cliniques d'infection (qui ne sont pas précisés), et une antibiothérapie mise en route pour au moins 5 jours. On soulignera qu'il ne s'agit donc pas des critères de définition du CDC et que l'incidence est fatalement surestimée avec cette définition.

Comme l'incidence de l'infection est très liée à la durée de l'hospitalisation, on a défini la densité d'incidence exprimée en nombre d'infection pour 1000 jours-patient. La densité d'incidence des septicémies à Staphylocoque coagulase négatif est de 6,9 pour 1000 jours-patient dans l'étude de Gray et collaborateurs (36).

F. Sites des infections :

1. Chez le nouveau-né à terme :

Il s'agit habituellement d'infections superficielles touchant la peau, la bouche et les yeux. Même si les infections buccales et oculaires sont souvent acquises pendant l'accouchement, les infections nosocomiales sont primitivement cutanées avec les

omphalites, les abcès, les pustules et l'impétigo. Il existe aussi des cas d'épidémie de gastro-entérite virale. Dans le passé, on signalait des épidémies de gastro-entérite bactérienne dans les maternités. Ce risque persiste dans les pays en voie de développement mais il semble que ces infections soient devenues rares (11).

2. Dans les services de réanimation :

Les infections nosocomiales sont d'abord des septicémies, puis des pneumopathies, puis des infections des yeux, du nez et de la bouche. Pour les moins de 1000 g, la moitié est représentée par les septicémies. Sa fréquence n'est plus que d'un tiers pour un enfant à terme mais la septicémie reste de loin l'infection nosocomiale la plus fréquente. Les résultats de l'étude de Gaynes sont illustrés dans la figure 1 (6) Dans l'étude de Stoll, parmi 6 911 enfants survivants au-delà de 3 jours, 25% (6 911) ont développé au moins une septicémie nosocomiale après 3 jours de vie avec un taux d'infection inversement proportionnel à l'âge gestationnel (35).

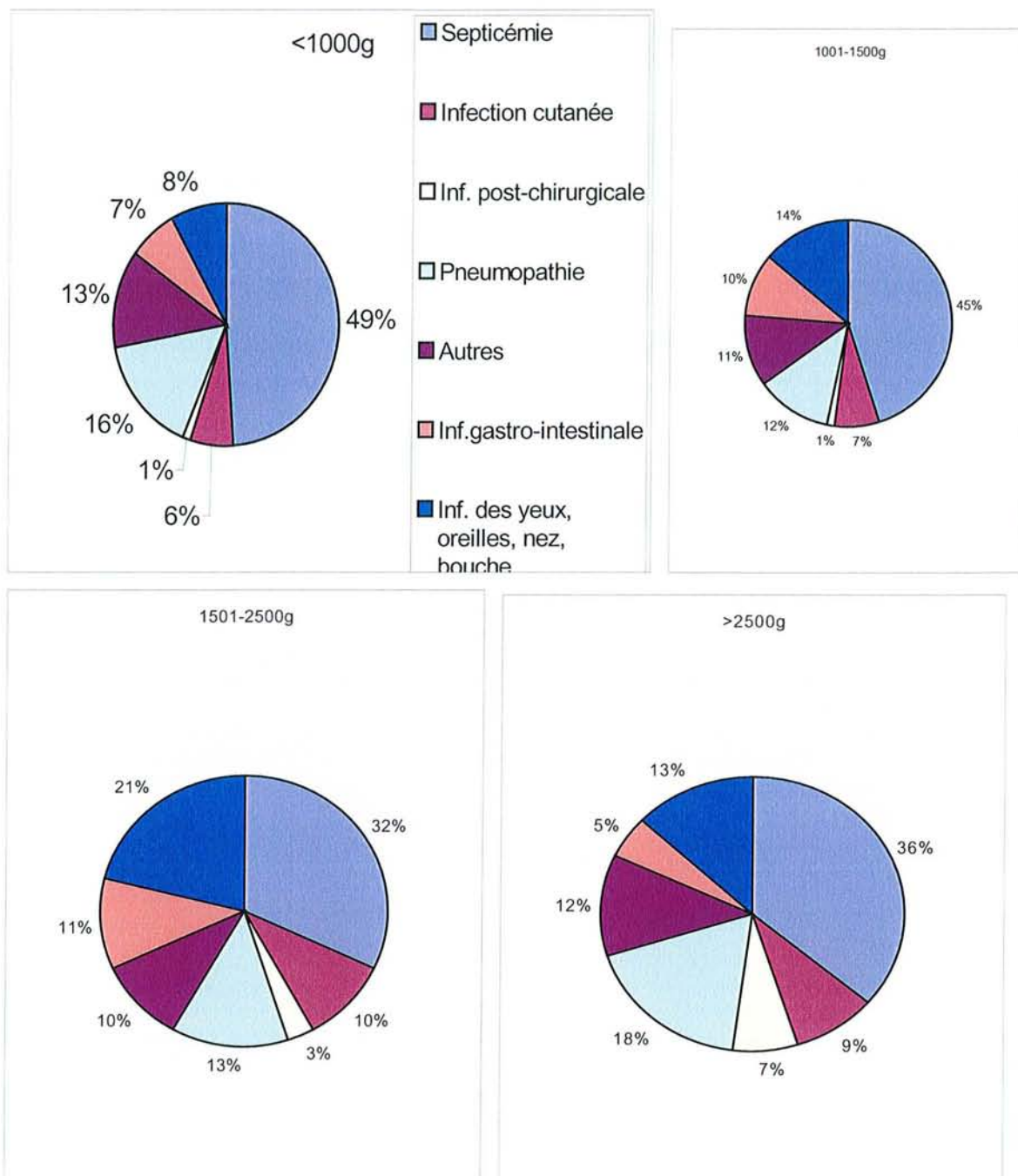


Figure 1 : Distribution des sites d'infection des infections nosocomiales dans les services de réanimation néonatale à haut risque en fonction du poids de naissance (National Nosocomial Infection Surveillance System, 1986-1994) (6)

Dans une autre étude plus récente réalisée sur 3 ans en Italie dans les réanimations néonatales, le taux de septicémie était de 19.1% (37). Chez l'adulte, l'infection nosocomiale la plus fréquente est l'infection urinaire, retrouvée dans 40 % des cas, puis viennent les infections d'un site opératoire en post-chirurgie. Dans les réanimations néonatales, les infections urinaires sont rares peut-être parce que les nouveau-nés sont très peu sondés. Il en est de même pour les infections post-chirurgicales puisque habituellement ces enfants ne sont plus soignés dans les services de néonatalogie.

G. Etiologie :

1. Généralités :

Les divers micro-organismes existants (bactéries, virus et champignons) sont capables d'entraîner une infection en néonatalogie qu'ils soient pathogènes ou commensaux. Il est vrai que dans les maternités s'occupant d'enfants à terme, il s'agit surtout d'infections à germes pathogènes (Streptocoque du groupe B, Staphylococcus aureus, Streptocoque du groupe A, entérobactéries, entérovirus, virus respiratoire syncytial). Mais dans les services de néonatalogie à haut risque prenant en charge les prématurés, le spectre des infections est plus grand incluant les germes normalement non pathogènes pour des nouveau-nés en bonne santé, comme les infections à Staphylocoque Coagulase Négatif ou à Candida.

Il y a eu des évolutions dans les germes retrouvés dans les infections nosocomiales en néonatalogie. Ainsi, dans les années cinquante, le Staphylococcus aureus prédominait. Dans les années soixante, les bacilles Gram négatif (Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Escherichia coli) commençaient à apparaître. A la fin des

années soixante-dix, on notait l'apparition des *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline ainsi que les *Staphylocoques* Coagulase Négatif. Au début des années 90, en plus des *Staphylocoques* Coagulase Négatif, c'était le début des infections à Entérocoque (y compris vancomycine résistant), à bacilles Gram négatif multirésistant, et à *Candida*. Mais, malgré ces changements touchant l'ensemble des services de néonatalogie, la répartition des germes reste aujourd'hui variable d'un service à l'autre. L'écologie d'un service est bien spécifique et il est indispensable que chaque service soit vigilant en assurant sa propre surveillance.

Les différents germes retrouvés dans les infections nosocomiales de 99 services de soins intensifs et réanimation néonatale sont décrits dans l'étude de cohorte de Gaynes sur 13179 infections (tableau 1). Si l'on considère l'ensemble des infections nosocomiales, les germes les plus souvent retrouvés sont les *Staphylocoques* coagulase négatif, puis le *Staphylococcus aureus*, l'Entérocoque, l'*Enterobacter* et l'*Escherichia coli*. Le *Staphylocoque* coagulase négatif est responsable de 51% des septicémies, ce qui le place largement en première position. Pour les pneumopathies, le *Staphylocoque aureus* a une fréquence comparable au *Staphylocoque* coagulase négatif avec respectivement 16.6 et 16.3% des germes isolés. Les infections gastro-intestinales sont dominées par les virus et par l'*Escherichia coli* pour les bactéries. Le *Staphylococcus aureus* prédomine sur les infections des sites opératoires (6).

Tableau 1 : Germes des infections nosocomiales les plus retrouvés en pourcentage dans 99 unités de réanimation néonatale par site d'infection de 1986 à 1993 (6)

| Germe | Septicémie | Pneumopathie | Yeux, oreille, nez, bouche | Infections gastro- intestinales | Infections sur le site opératoire |
|------------------------------------|------------|--------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Staphylocoque Coagulase Négatif | 51 | 16.3 | 29.3 | 9.6 | 19.2 |
| Staphylococcus aureus | 7.5 | 16.6 | 15.4 | | 22.3 |
| Streptocoque du groupe B | 7.9 | 5.6 | | | |
| Entérocoque | 6.2 | 4.5 | 3.4 | | 8.9 |
| Candida | 6.9 | | | | |
| Escherichia coli | 4.3 | 5.7 | 6.1 | 13.9 | 12 |
| Autres Streptocoques | 2.7 | 3.2 | 7.4 | | 7.6 |
| Enterobacter | 2.9 | 8.0 | 4.5 | 5.5 | 6.3 |
| Klebsiella pneumoniae | 2.5 | 5.7 | 2.8 | 9.8 | |
| Pseudomonas aeruginosa | | 11.6 | 6.6 | | |
| Haemophilus influenzae | | 1.4 | 2.7 | | |
| Virus | | | 5.1 | 30 | |
| Anaérobie Gram positif | | | | 9.4 | |
| Autres entérobactéries | | | | 0.8 | |
| Autres | 8.1 | 21.4 | 16.7 | 21 | 23.7 |
| Total | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

2. Bactéries à Gram positif :

a) Staphylococcus aureus

Le *Staphylococcus aureus* persiste en néonatalogie sous forme d'infections moins sérieuses. En effet, depuis les années cinquante, ce germe est retrouvé dans des infections cutanées chez les nouveau-nés en bonne santé (omphalite, pustules). Le Staphylocoque n'est pas transmis à la naissance par la mère, mais rapidement le nouveau-né est colonisé si d'autres enfants sont infectés dans la maternité. Initialement la colonisation se fait au niveau de l'ombilic, puis au niveau du nez et ensuite au niveau des autres sites. La transmission se fait à partir d'un enfant contaminé vers un autre enfant par l'intermédiaire des mains du personnel. L'hexachlorophène qui était utilisé en bain s'est avéré neurotoxique, en tout cas chez le prématuré, et à l'arrêt de son utilisation dans les années 70, on a pu constater une recrudescence de ces infections (38). Il semblerait que la chlorhexidine ne soit pas toxique et qu'elle puisse être utilisée en cas d'épidémie dans un service. Le Staphylocoque aureus est responsable de 9 % des infections nosocomiales en réanimation néonatale (35).

L'infection à *Staphylocoque aureus* meti-R est devenue redoutable avec le *Staphylococcal scalded skin syndrom*, les septicémies, les méningites, les pneumopathies et les ostéomyélites. Une fois une épidémie enclenchée, il semble difficile de l'éradiquer et elle peut durer des mois avec des risques périodiques de recrudescence. Il a été montré l'intérêt d'utiliser au cours des épidémies des solutions antiseptiques de désinfections des mains des soignants (39) et des applications sur le cordon et sur les narines des enfants de mupirocine (Bactropan®)

(40). D'autres études ont montré que l'épidémie persistait jusqu'à ce qu'un sous-effectif en personnel soignant ne soit corrigé (41).

b) Staphylocoque Coagulase Négatif :

Les infections à Staphylocoque Coagulase Négatif et spécialement le *Staphylococcus epidermidis* sont les causes les plus fréquentes d'infection nosocomiale chez le nouveau-né malade. Il est retrouvé dans 51 % (6) à 55 % des septicémies nosocomiales (35). Ce germe colonise la peau et le nez des nouveau-nés. Il ne cause habituellement pas d'infection s'il s'agit d'un enfant en bonne santé bien qu'il existe des cas documentés d'infection à Staphylocoque coagulase négatif chez l'enfant à terme sans facteur de risques particuliers (42). Il a été montré que la transmission du germe se faisait comme le *Staphylococcus aureus* par les mains du personnel soignant. Dans une étude de Huebner et collaborateurs (43), il est signalé que seulement deux espèces ont persisté pendant 10 ans. Pratiquement tous ces germes sont résistants à la méthicilline confirmant leur origine nosocomiale. Villari et collaborateurs (44) ont étudié sur trois ans la sensibilité du Staphylocoque *epidermidis* sur 81 espèces. La résistance à l'ampicilline était de 100%, à la méthicilline de 92,6%, à la gentamycine de 80,2%, à l'érythromycine de 65,4%, aux tétracyclines de 63%, au chloramphénicol de 50,6%, au triméthoprime-sulfaméthoxazole de 43,2%, à la nétilmycine de 23,5%, à la ciprofloxacine de 3,7%. Toutes les espèces étaient sensibles à la rifampicine, à la vancomycine et à la téicoplanine.

Ces germes ont une aptitude à adhérer aux cathéters grâce à la production d'une adhésine polysaccharidique capsulée (poly-N-succinyl glucosamine). Ce slime permet la persistance du germe grâce à l'isolement du système immunitaire et du

traitement antibiotique. La colonisation de la peau et des selles avec identification des espèces et de leur sensibilité aux antibiotiques a été étudiée chez 20 prématurés entre 8-30 jours et jusqu'à 6 mois pour 10 d'entre eux (45). Une colonisation importante mais stable a été mise en évidence au niveau des selles, autour des oreilles, au niveau de la région axillaire et des narines. La colonisation au niveau des avant-bras et des jambes qui sont les sites d'insertion des cathéters était faite de nombreuses espèces en petite quantité que l'on retrouvait au niveau des autres sites du même enfant. C'est pourquoi le cathéter est contaminé par une espèce qui colonise un site de l'enfant. L'auteur de l'article souligne l'intérêt pour la personne soignante d'éviter la contamination de ses mains en touchant des sites dangereux comme le siège suivi d'une manipulation des membres de l'enfant. Ce moyen de prévention pourrait être aussi utile que la désinfection des mains entre deux enfants. (45). L'infection habituelle est une septicémie le plus souvent moins grave que celle due aux autres germes. Moins souvent, le germe est responsable d'infections locales à type d'abcès, de mastite, d'omphalite, d'endocardite ou de méningite. Les signes cliniques de la septicémie sont non spécifiques ce qui fait la difficulté du diagnostic. La morbidité est grande sans qu'on note un excès de mortalité. Certains auteurs signalent que la septicémie à Staphylocoque Coagulase Négatif peut être associée à une dysplasie bronchopulmonaire (46). L'utilisation de vancomycine en préventif par la voie veineuse centrale dans la nutrition parentérale a été proposée dans la prévention des septicémies nosocomiales chez les moins de 1500 g. En effet, dans une étude randomisée, sur un total de 38 enfants de poids de naissance inférieur à 1500 g, l'administration continue de 25 µg/ml de vancomycine dans l'alimentation parentérale permettait une diminution significative du nombre de septicémie à Staphylocoque coagulase négatif mais aussi de l'ensemble des septicémies

bactériennes et fongiques. La durée de l'hospitalisation se trouvait ainsi diminuée dans le groupe recevant une antibioprophylaxie (47). Une méta-analyse a confirmé en 2000 cette impression mais l'étude conclut en disant que le risque à long terme d'augmenter les résistances du Staphylocoque ou de l'entérocoque même s'il n'a pas été montré dans ces études est trop sérieux pour proposer cette prophylaxie en routine (48).

c) Entérocoque :

Il est retrouvé dans 5 % des septicémies nosocomiales (35). Le problème de ce germe est l'apparition de résistance à la vancomycine depuis 1988. Initialement, l'entérocoque était sensible aux pénicillines et résistant aux céphalosporines de 3^{ème} génération. Avec l'apparition de résistances à la pénicilline, c'est la vancomycine qui était privilégiée. Maintenant on voit apparaître, surtout aux Etats-Unis, des résistances à la vancomycine et le clinicien se trouve alors dans l'impossibilité de proposer un traitement efficace. Or ce germe est en troisième position dans les septicémies nosocomiales en réanimation néonatale (6). La menace est considérable et doit à elle seule être un argument pour limiter l'utilisation de la vancomycine. Ces infections surviennent actuellement sous forme d'épidémie qui peut être enrayée grâce à une politique de prévention stricte. A l'occasion de l'apparition en 3 jours de 2 cas d'infection à Entérocoque vancomycine-résistant dans un service de néonatalogie de New York, une politique de prévention très lourde a été menée : 40% des enfants de cette réanimation et des soins intensifs, étudiés pendant une période de 6 semaines, ont été colonisés au niveau du prélèvement anal par ce germe. Au début de l'étude, l'incidence était de 67% et à la fin seulement de 7%. La politique de prévention choisie était une recherche hebdomadaire du germe,

l'isolement géographique des colonisés, des exposés et des non colonisés avec du personnel soignant spécifique pour chaque groupe. L'usage des gants était obligatoire pour les enfants colonisés ou exposés. L'éducation du personnel a été renforcée (22).

d) Autres cocci Gram positif :

On peut rencontrer, plus exceptionnellement, des infections à Streptocoque du groupe B (2% des infections nosocomiales (35)), du Streptocoque β -hémolytique du groupe A, ou encore à *Listeria*. *Clostridium difficile* est associé à des épidémies d'entérocolites ulcéro-nécrosantes même si le rôle de cet agent est discutable dans l'entérocolite. En effet, il existe une colonisation très fréquente dont l'origine de la transmission est nosocomiale. Mais, on peut retrouver les toxines du germe chez 50% des enfants en bonne santé (49).

3. Bactéries à Gram négatif :

20% des infections nosocomiales sont dues à un germe Gram négatif (35). Ceux-ci sont responsables de 30 % des pneumopathies nosocomiales (6) et de 18 % des septicémies nosocomiales (35) en réanimation néonatale. La gravité de ces infections est grande, avec un taux de mortalité de 40% par rapport au germe Gram positif, à 10% et aux champignons, à 28% (35). *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella* sont responsables de 4 % de l'ensemble des infections nosocomiales et sont présents à l'état endémique en néonatalogie (35). *Pseudomonas* est responsable de 2 % des infections (35) et est présent plutôt à l'état épidémique, de même que *Serratia* (50), *Proteus mirabilis*, *Citrobacter diversus*, *Salmonella*, *Acinetobacter* (51), *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum* et

Entérobacter. Ces épidémies sont liées à une transmission par l'environnement (eau), les perfusions, le matériel de ventilation, le matériel d'aspiration, l'alimentation entérale ou parentérale et le savon. D'autres infections à Gram négatif sont moins fréquentes mais on peut identifier *Campylobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertusis* et *Legionella pneumophila* (11).

On observe une résistance croissante aux antibiotiques pour ces germes Gram négatif (52). Ils ont développé une résistance plasmidique vis-à-vis des aminosides. Comme les céphalosporines de troisième génération sont largement utilisées, on voit aussi apparaître des résistances. En particulier *Serratia* et *Enterobacter* ont déréprimé par mutation un gène encodant pour une céphalosporinase. Les résistances plasmidiques sont responsables de l'apparition de pénicillinase à spectre étendu. Récemment, on a mis en évidence une carbapénémase due à une résistance plasmidique et chromosomique (53). D'autres résistances apparaissent comme par exemple la résistance des aminosides pour le *Pseudomonas aeruginosa* par baisse de la perméabilité membranaire médiée par une porine. L'objectif actuel est d'utiliser en cas de germe Gram négatif l'antibiotique habituellement sensible dans le service, ce qui sous-entend un effort de surveillance spécifique dans chaque réanimation pour éviter l'utilisation d'antibiotiques à trop large spectre.

4. Les champignons :

Ils représentent 9% des septicémies nosocomiales en néonatalogie. Il s'agit surtout de *Candida albicans* dans 60% des cas et de *Candida parapsilosis* dans 20% (35). Il existe une augmentation de la fréquence de ces infections depuis une vingtaine d'années.

a) Candida :

L'enfant se colonise à partir de sa mère pendant l'accouchement et environ 10% sont colonisés à une semaine de vie au niveau du tube digestif. Ces enfants vont développer parfois un muguet qui est diagnostiqué pour les enfants en bonne santé après la sortie de la maternité. Il peut aussi s'agir d'une transmission nosocomiale d'enfant à enfant par l'intermédiaire des mains du personnel soignant et éventuellement aussi par un mode de transmission lié à l'environnement comme une solution contaminée. L'infection invasive est d'origine digestive. Une épidémie de 9 septicémies à *Candida albicans* a été enregistrée en 4 mois dans un service de néonatalogie. Tous les enfants présentaient la même souche du champignon et cette même souche a été retrouvée sur les mains d'une soignante alors que les prélèvements au niveau de l'environnement sont restés négatifs. Cet exemple souligne le risque de transmission croisée (54). Chez les nouveau-nés de moins de 1500 g, le taux de colonisation est de 26,7% et parmi eux un tiers vont faire une infection cutanée et 7,7% une septicémie. La colonisation précoce d'origine materno-fœtale est souvent due à *Candida albicans* alors que la contamination plus tardive est due à *Candida tropicalis* et *parapsilosis* (55). La mortalité des septicémies à *Candida albicans* est de 26% contre 4% pour le *Candida parapsilosis* (55) bien que pour certains la mortalité soit aussi importante pour les deux espèces (56). Parmi les facteurs de risque de la colonisation, on trouve l'utilisation du cathéter artériel ombilical, la durée de l'intubation trachéale, et l'utilisation d'antibiotiques.

b) Autres champignons :

(1) Non filamenteux autres que le Candida :

Ils se reproduisent par bourgeonnement. Ce sont des dermatophytes qui correspondent à des champignons k ratophiles ou kératolytiques entraînant des lésions de la peau et des phanères. Le plus fréquent est *Malassezia furfur* qui correspond au pityriasis versicolor. La colonisation chez les enfants de moins de 1500 g est fréquente, de l'ordre de 50%. L'antibiothérapie augmente le risque de colonisation (57) mais le facteur de risque principal est l'utilisation de lipides intraveineux (58). Ce germe peut être responsable de septicémie et de pneumopathie. On signale aussi une épidémie à *Malassezia pachydermatis* responsable de huit septicémies, une méningite et deux infections urinaires à cause d'une transmission par les mains d'une personne soignante propriétaire de chiens infectés (59).

(2) Filamenteux :

Il s'agit de cas sporadiques d'infection à *Aspergillus*. Ce sont des infections liées à l'environnement (ventilation du service par exemple). Une étude répertorie 43 infections d'aspergillose invasive en néonatalogie sur 40 ans. L'exposition aux antibiotiques, aux cortico ides, et les lésions cutanées traumatiques sont des facteurs de risque. (60).

H. Epidémiologie des infections

nosocomiales en néonatalogie :

1. Infection materno-fœtale ou nosocomiale ? :

La difficulté réside dans la différenciation des infections intrapartum, péripartum et postpartum aussi bien chez l'enfant né à terme que chez le prématuré. Le Center for Disease Control and Prevention (CDC) a défini arbitrairement toutes les infections acquises pendant le travail et au cours de l'hospitalisation comme nosocomiales à moins que l'on puisse faire la preuve du passage transplacentaire ou que l'infection soit attribuée implicitement à ce type de transfert comme la toxoplasmose ou l'infection congénitale à cytomégalovirus. Mais quoi qu'il en soit, les mesures prises pour réduire les infections nosocomiales n'auront pas de conséquence sur les infections périnatales. Malheureusement, il n'y a pas de critère absolu permettant de distinguer les deux types d'infection. Certains auteurs attribuent une origine maternelle aux infections précoces survenant pendant les 3 premiers jours de vie et les infections survenant après 72 heures comme acquises dans le service. Mais il existe des infections materno-fœtales tardives (61). De ce fait, il est impossible par exemple de distinguer les infections à *Streptococcus agalactiae* tardives dues au développement d'un germe acquis pendant le travail ou ultérieurement par transmission croisée à partir d'autres enfants infectés et des mains du personnel (62).

2. Mode de transmission :

Les épidémiologistes distinguent cinq modes de transmission parmi les germes responsables d'infections nosocomiales. Il peut s'agir d'une transmission aéroportée, par contact, par voie endogène, par un intermédiaire physique ou par un vecteur (11).

a) Par voie aéroportée :

Il faut encore distinguer dans ce groupe trois modes de diffusion : par des gouttelettes microscopiques, par diffusion dans l'air, et par dispersion de spores de champignons. Le réservoir est une personne infectée et la source de la transmission est l'air.

(1) Des gouttelettes microscopiques :

Ce sont des gouttelettes de quelques microns qui proviennent des voies respiratoires qui correspondent à un aérosol. Elles flottent dans l'air sur de longues distances pendant plusieurs minutes ou heures. En raison de leur taille, elles pénètrent dans le poumon facilement. Les infections transmises classiquement par ce mode sont la rougeole, la tuberculose, la légionellose, la grippe, la varicelle en cas de pneumopathie varicelleuse. Mais en néonatalogie, cette transmission est inhabituelle. On décrit simplement des infections à Streptocoque A de plaie opératoire transmises au cours de l'intervention (11).

(2) Diffusion dans l'air : (sheeding)

C'est la diffusion des squames de la peau du personnel soignant dans l'air avec des distances parcourues qui peuvent être importantes. Des lésions de la peau de type

eczéma augmentent ce risque de transmission. En constatant la fréquence de la colonisation à Staphylocoque doré chez l'adulte au niveau du nez, on peut se demander pourquoi il n'y a pas plus d'épidémies nosocomiales de ce type. C'est probablement dû à l'effet protecteur des « isolettes ».

(3) Diffusion de spores de champignon :

Les spores de champignon (*Aspergillus*, *Rhizopus*) ont une taille idéale pour être transmises par voie aéroportée, franchir de longues distances et atteindre l'arbre pulmonaire ou simplement la peau. Le grand prématuré est vulnérable vis-à-vis de ce type d'infection. Sa peau fragile et les traumatismes à son niveau, liés aux fixations des cathéters veineux, aux sondes gastriques ou trachéales, rendent possibles les infections cutanées à ces germes. Malgré tout, ce mode d'infection reste rare.

b) Par contact :

(1) Contact direct :

La source peut être une personne soignante, un membre de la famille. La personne en question infectée (par exemple par un panaris) ou simplement colonisée peut transmettre un germe au nouveau-né directement en le touchant. Ce sont principalement le Staphylocoque doré et le pyocyanique qui sont transmis de cette manière. Parfois il s'agit d'un champignon. La littérature fournit de nombreuses illustrations. Une puéricultrice colonisée à pyocyanique au niveau des oreilles et de la peau parce qu'elle fréquente régulièrement les piscines a été responsable d'une épidémie en réanimation néonatale (63). Une autre puéricultrice qui présentait un périonyxis à Pyocyanique a contaminé 17 nouveau-nés (8). Une épidémie à *Candida* a été rapportée à une onychomycose chez une personne soignante.(64).

(2) Contact indirect :

C'est ce mode de transmission qui est le plus important et qui est responsable de loin de la plupart des infections endémiques et épidémiques en néonatalogie. Il s'agit d'une transmission par le personnel soignant de micro-organismes provenant d'un autre enfant. Le tube digestif des nouveau-nés est le réservoir principal des germes des infections nosocomiales avec 10^{12} microorganismes par gramme de selles. Le nouveau-né étant par définition incontinent, il se colonise en permanence et colonise l'environnement immédiat. Le personnel soignant se colonise ainsi rapidement au cours des soins qu'il prodigue à son patient. Même le port de gants n'empêche pas cette colonisation qui se fait dans ce cas au retrait de ceux-ci. Il ne reste plus alors qu'à transmettre les germes à un autre enfant. Et on comprend alors facilement pourquoi le manque de personnel soignant est un facteur de risque d'infection nosocomiale. Le lavage des mains capital n'est pas assuré au mieux et la même personne va devoir s'occuper de plusieurs enfants avec une augmentation du risque de transmission croisée. Ce sont les mains qui sont en cause mais il peut aussi bien s'agir d'un stéthoscope, d'un thermomètre. Outre la transmission bactérienne, il faut aussi ajouter que les virus peuvent être transmis de cette manière. Le virus respiratoire syncytial peut être transmis d'enfant à enfant par l'intermédiaire du personnel soignant et la transmission par les gouttelettes de salive est moins fréquente.

On comprend alors pourquoi seulement quelques germes sont retrouvés dans les septicémies nosocomiales en réanimation. Sung a montré (65) grâce à une technique d'électrophorèse pulsée sur gel pendant une période de trois ans que 14 génotypes étaient identifiés sur 65 Staphylocoques coagulase négatif d'hémocultures et que trois génotypes (J, A, E) représentaient 70 % des septicémies nosocomiales.

De plus il existe une spécificité d'espèce puisque le génotype J était représenté dans 77 % des cas par des *Staphylococcus epidermidis*, A dans 100 % par des *Staphylococcus capitis* et E dans 83 % par des *Staphylococcus warneri*. Il semble donc que quelques germes seulement soient responsables dans une réanimation néonatale d'infection et que ces germes persistent dans le temps. La question se pose des raisons de la susceptibilité particulière des nouveau-nés à un nombre limité de germes alors qu'ils semblent être capables de parfaitement se défendre contre les autres, pourtant présents dans leur environnement.

(3) Gouttelettes de salive :

Ce sont de grosses gouttelettes générées par la toux, un éternuement, en prononçant les lettres « p » ou « t ». La transmission se fait sur une petite distance. Donc le port d'un masque et une distance de sécurité d'un mètre peuvent suffire à prévenir ce risque. Les micro-organismes concernés sont l'agent de la coqueluche, le méningocoque, le Streptocoque A. Ce n'est pas le mode de transmission le plus fréquent en néonatalogie. Le travail en incubateur protège aussi probablement les nouveau-nés contre ce mode de transmission.

c) La transmission endogène :

C'est l'auto-infection à partir de la propre flore du patient. Mais l'enfant se colonisant surtout par transmission croisée, ce mode de transmission est difficile à distinguer, surtout en néonatalogie, de la transmission par contact direct ou indirect. Les infections à *Staphylocoque coagulase négatif* et à *Candida* sont classiquement reconnues comme des infections endogènes mais peuvent être aussi des infections de patient à patient par l'intermédiaire des mains du personnel soignant. L'étude qui

rapporte la présence pendant 10 ans de seulement deux souches de Staphylocoque epidermidis au niveau des hémocultures des nouveau-nés en réanimation ainsi que la mise en évidence au niveau des mains d'une puéricultrice d'une de ces souches en fin d'étude est assez convaincante. (43)

d) Intermédiaire physique :

C'est la transmission d'une infection à un enfant par un matériel contaminé. Il peut s'agir d'un médicament, d'une solution de perfusion, d'un appareil médical, de l'alimentation entérale, des produits sanguins, des préparations topiques. Il est intéressant de remarquer que les produits émoullissants utilisés chez le prématuré pour assurer une intégrité de la peau et ainsi éviter les infections ont été à l'origine d'épidémie (66).

e) Les vecteurs :

Par souci d'exhaustivité, il faut signaler la diffusion des infections par les insectes qui est inhabituelle dans les pays industrialisés mais qui peut exister dans les pays tropicaux.

3. Mécanisme de survenue des infections

bactériennes :

a) Caractéristiques des bactéries :

La virulence dépend de nombreux facteurs variables selon les espèces bactériennes. Par exemple, le Staphylocoque coagulase négatif peut sécréter une substance polysaccharidique appelée slime qui permet une agrégation des germes par des interactions hydrophobes et forme des amas bactériens. Ceux-ci peuvent se fixer sur un support inerte comme un cathéter et empêcher la phagocytose. Les klebsielles possèdent une capsule polysaccharidique qui leur confère une résistance à la phagocytose. *Serratia marcescens* est dépourvue de capsule mais sécrète des enzymes protéolytiques favorisant sa diffusion.

b) La translocation digestive : un modèle d'infection par voie endogène :

C'est le passage progressif de bactéries du tube digestif vers les ganglions mésentériques puis vers le sang, le foie et la rate. La translocation dépend expérimentalement de la barrière épithéliale, des défenses cellulaires et humorales du tissu lymphoïde du tube digestif et de la résistance à la colonisation. Ce dernier paramètre dépend de l'acidité de l'estomac, de la sécrétion biliaire, de la sécrétion d'IgA sécrétoires, du péristaltisme et de la stabilité écologique intestinale. Ce dernier élément est primordial et il est un important facteur de risque d'infection par translocation liée à l'antibiothérapie. Deux éléments principaux sont la pullulation de

germes intestinaux (une concentration d'une espèce bactérienne supérieure à 10^8 - 10^9 par gramme de selles peut chez le nouveau-né entraîner une bactériémie) et la rupture de la barrière digestive (67). Mathieu et Aujard (68) (69) ont montré que la pullulation intestinale pouvait conduire à une translocation bactérienne avec bactériémie chez le nouveau-né. L'identification du germe dans les hémocultures est précédée par une pullulation fécale du même germe. La stase digestive constitue avec l'antibiothérapie les deux facteurs de pullulation digestive. L'arrêt de l'antibiothérapie permet en l'absence d'autre facteur de risque une normalisation de la flore digestive en 48 heures (69). Mais la flore « normale » du nouveau-né en réanimation reste potentiellement agressive et l'antibiothérapie, en général, est responsable de cette écologie perturbée. Toutefois, la colonisation du tube digestif peut survenir en dehors de toute antibiothérapie. On sait par exemple qu'une concentration de germes Gram négatif dans le lait, supérieure ou égale à 10^6 /ml, entraîne un risque élevé de sepsis chez le prématuré (70).

c) Infection sur matériel étranger : un modèle d'infection par voie exogène

La colonisation du matériel peut être immédiate lors de la pose du cathéter, à partir de la flore cutanée par la brèche cutanée, ou plus souvent secondaire lors de manipulations ultérieures des raccords ou lors de la réfection de pansement (71). Rarement les cathéters peuvent être infectés à bacilles Gram négatif pendant des translocations digestives (72). L'alimentation parentérale et en particulier la perfusion de lipides interviendraient aussi dans l'infection du cathéter (73).

La présence de prothèse endobuccale stimule la sécrétion de protéase salivaire qui induit une dénudation de la fibronectine à la surface des cellules buccales et une augmentation de l'adhésion des bactéries à la paroi cellulaire (71).

d) Les infections pulmonaires :

La voie aéroportée joue un rôle mineur en raison de l'amélioration des techniques d'hygiène. La sonde d'intubation diminue le réflexe de toux et la clairance mucociliaire. Elle contient de multiples microagrégats bactériens appelés « biofilm » qui sont propulsés vers le poumon lors du passage de la sonde d'aspiration qui provoque elle-même des microtraumatismes et détériore l'épithélium cilié. La voie digestive est considérée comme le principal pourvoyeur de pneumopathie chez le malade intubé. L'inhalation endotrachéale de sécrétions oro-pharyngées contaminées, le reflux gastro-oesophagien, l'utilisation d'anti-H2 sont différents mécanismes synergiques qui expliquent l'infection (71).

4. Autres facteurs de risque :

En dehors des caractéristiques du nouveau-né d'être relativement immunodéprimé, d'avoir une barrière cutanée fragile et d'avoir une microflore endogène absente, d'autres facteurs sont statistiquement liés avec une augmentation du risque d'infection nosocomiale.

a) Poids de naissance, durée

d'hospitalisation, score de gravité :

Le poids de naissance et la durée d'hospitalisation (justifiant l'utilisation du concept de densité d'incidence pour 1000 jours-patients) sont des facteurs de risque reconnus (35). Les scores cherchant à montrer la gravité de la sévérité de la maladie tel que le Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP) sont associés logiquement à un risque supérieur (74). Le « Physiologic Stability Index » (PSI) est un indicateur de la gravité de la maladie qui fait intervenir 34 variables différentes. Dans l'étude de Beck-Sague, le score moyen est de 13 dans les septicémies nosocomiales contre 10 en l'absence d'infection ($p < 0,001$) (75).

b) Personnel médical et paramédical :

Le sous-effectif en personnel soignant et l'excès de nouveau-nés augmentent le risque d'épidémie d'infections nosocomiales (41).

c) Les cathéters :

Les dispositifs médicaux invasifs que sont les voies veineuses centrales (cathéters artériels ou veineux ombilicaux, cathéters épicutano-cave ou cathéters de Jonathan) sont d'importants facteurs de risque. Il est difficile de distinguer ce risque de l'utilisation des lipides intra-veineux puisqu'ils sont utilisés par le cathéter veineux. Stoll a montré qu'il s'agissait du plus grand facteur de risque d'infection et il a mis en évidence un effet « protecteur » du cathéter artériel ombilical par rapport au cathéter veineux ombilical (OR 16,5, [IC 5,37-50,5], $p < 0,0001$ versus OR 21,2, [IC 10,6-42,2], $p < 0,0001$). Une association de facteurs de risque particulièrement « dangereuse »

est une intubation trachéale de plus de 5 jours avec un cathéter veineux ombilical pendant plus de 5 jours (OR 24.3, [IC 9.4-62.7], $p=0.05$) alors que l'association « intubation et cathéter artériel pendant plus de cinq jours » est moins dangereuse (OR 8.2, [IC 2.8-24], $p<0.0001$) (35). Le cathéter épicutanéocave de type Jonathan est considéré comme moins dangereux mais en fait les études sont trop limitées pour l'affirmer.

d) Les lipides :

Freeman a étudié, en 1982, 882 nouveau-nés et a montré que le nombre de septicémies à Staphylocoque coagulase négatif était augmenté de 5.8 fois si l'on utilisait des lipides intraveineux avant l'épisode infectieux. (73).

Les émulsions de lipides altèrent la fonction des macrophages et des polynucléaires (76). Le flux serait diminué dans le cathéter et compte tenu de la richesse énergétique des lipides, ce serait un excellent milieu de culture (11).

Plus récemment, ce facteur a été confirmé dans une étude cas-témoin portant sur 74 cas ayant présenté une septicémie nosocomiale et 74 témoins de moins de 1500g. Les résultats de la régression logistique montrent que le facteur de risque numéro 1 est l'utilisation de lipides à n'importe quel moment avant l'infection (OR=9,4, [IC 1,2-74,2]). Le risque lié à l'ensemble des cathéters centraux a comparativement un OR à 2,0 ([IC 1,1-3,9]). Les auteurs concluent même en disant que, d'après leurs chiffres, 85% des septicémies à Staphylocoque coagulase négatif sont dues à l'utilisation de lipides et que l'importance du risque lié au cathétérisme diminue (77). On peut s'interroger sur la pertinence de ces résultats. En effet, 94,6% des enfants ayant présenté une septicémie à Staphylocoque coagulase négatif ont

été exposés à l'utilisation de lipides intraveineux. Il peut sembler délicat de calculer des Odd Ratio avec une proportion aussi importante d'enfants exposés.

Il a été montré que les lipides étaient aussi responsables d'infections invasives à champignons. (78)

e) La ventilation assistée :

Il est probable que les aspirations trachéales réalisées en ventilation mécanique sont un facteur de risque de septicémie à Staphylocoque coagulase négatif (77). Les humidificateurs et réchauffeurs sont des milieux de culture qu'il faut savoir gérer.

f) Corticoïdes :

La corticothérapie est un facteur de risque d'infection nosocomiale. Cela a été montré avec une augmentation significative du risque (79) dans une étude de 1998 rapportant l'utilisation des corticoïdes dans la dysplasie broncho-pulmonaire, ainsi que dans l'étude de Stoll (35).

g) Autres:

La persistance du canal artériel est aussi un facteur rapporté de sepsis tardif (OR 2,03, [IC 1,33-2,30], $p < 0,001$), ainsi que la dysplasie broncho-pulmonaire (OR 2,20, [IC 1,91-2,55], $p < 0,001$) (35). Il en est de même pour le risque lié à l'entérocolite ulcéro-nécrosante où le risque de sepsis tardif passe de 22 à 59% ($p < 0,001$). Néanmoins il convient de rester prudent sur ces affirmations car l'ajustement en fonction de la sévérité de la maladie est incomplet (l'ajustement n'a été fait que sur l'âge gestationnel et sur les différences entre les centres).

Les médicaments anti-acides (anti-H2) ont un risque d'altération de la flore digestive par augmentation de la pullulation des germes et d'infection par translocation digestive secondaire au météorisme abdominal. L'augmentation du risque de reflux gastro-œsophagien vers le pharynx est un risque possible, ainsi la position en décubitus dorsal, l'alimentation en bolus et la sonde d'alimentation peuvent favoriser les infections (11). Comme pour les aspirations trachéales, la sonde bucco-gastrique par les microtraumatismes muqueux qu'elle entraîne inévitablement peut être responsable d'une bactériémie. Sung a montré (65) qu'une espèce de Staphylocoque coagulase négatif était plus fréquemment retrouvée dans les septicémies néonatales lorsqu'il existait une alimentation entérale ou une sonde gastrique.

h) Antibiothérapie : un facteur de risque d'infection nosocomiale

(1) Généralités :

Les antibiotiques sont largement utilisés dans les services de réanimation. Leur utilisation répond à un objectif principal qui est de traiter un individu ayant une infection bactérienne. Mais cet objectif individuel ne peut être déconnecté d'objectifs collectifs. Il est aussi indispensable de maîtriser l'impact écologique lié à la consommation d'antibiotiques, la résistance en étant l'expression principale et la maîtrise des coûts le corollaire. La politique d'utilisation des antibiotiques s'intègre donc obligatoirement à la politique globale de l'établissement. Différents intervenants sont indispensables entre le clinicien, l'épidémiologiste et le biologiste : l'unité d'hygiène du CLIN, le Comité du Médicament et la Pharmacie.

L'apparition récente des souches de *Staphylococcus aureus* et d'Entérocoques résistants à la vancomycine sur plusieurs continents met en lumière de manière dramatique l'urgence d'un contrôle de la consommation d'antibiotiques et de la transmission croisée avant d'aboutir à des impasses thérapeutiques.

Le cas particulier de l'entérococolite ulcéro-nécrosante est intéressant. Il est parfois classé parmi les infections nosocomiales même s'il ne s'agit pas exclusivement d'un problème infectieux. La physiopathologie de cette complication parfois redoutable est multifactorielle faisant intervenir en synergie la prématurité, l'alimentation entérale et la colonisation digestive entraînant une réaction inflammatoire excessive responsable d'une ischémie des anses intestinale (80). Si ces hypothèses physiopathologiques sont justes, l'antibiothérapie qui précède l'entérococolite ulcéro-nécrosante doit être un facteur de risque. On ne retrouve pas d'étude dans la littérature analysant ce probable facteur de risque. Simplement, on trouve que l'adjonction d'inhibiteur de la β -lactamase (acide clavulanique) en cas de rupture prématurée des membranes avant 34 semaines d'aménorrhée augmente de façon significative le risque d'entérococolite ulcéro-nécrosante (1.8 % versus 0.7 %, $p=0.0005$) (81).

(2) Recommandations de l'ANDEM :

L'Agence Nationale pour le développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM) a été saisie par le Ministère de la Santé et des Affaires Sociales afin d'élaborer en collaboration avec le Comité Technique de Lutte contre les Infections Nosocomiales des recommandations sur le « bon usage des antibiotiques à l'hôpital » dans l'optique d'une démarche de qualité et de maîtrise du développement de la résistance bactérienne. Chaque établissement doit utiliser ces règles pour mettre en place une politique d'antibiothérapie dont le contenu est défini par consensus interne.

Les recommandations concernent le rôle du Comité du Médicament, les dispositions relatives à la prescription des antibiotiques, les modalités de l'information et de la formation, le rôle des acteurs hospitaliers, et la surveillance de la consommation des antibiotiques. On peut retenir en particulier que le décret n°88-1231 impose que les antibiotiques à l'hôpital fassent l'objet d'une ordonnance nominative datée et signée mentionnant la durée prévisionnelle d'administration. De plus, l'ANDEM propose pour améliorer le choix initial de l'antibiothérapie la rédaction de recommandations et une liste d'antibiotiques réservés à certaines indications et délivrés sur justification écrite (antibiogramme par exemple), de faire appel à un référent pour valider certaines prescriptions, de réévaluer entre le 3^e et le 5^e jour la poursuite du traitement probabiliste, la décision de la poursuite au-delà étant confiée à un médecin senior. Les prescriptions de plus de 10 jours devront être justifiées. Il convient de respecter les posologies car les sous-dosages entraînent plus de résistances, et d'utiliser pour un antibiotique d'activité comparable celui qui est le moins néfaste pour la flore commensale. En ce qui concerne les associations d'antibiotiques, elles sont intéressantes pour limiter l'émergence de bactéries résistantes au niveau du foyer infecté mais elles augmentent la pression de sélection au niveau de la flore commensale. Elles sont justifiées si l'on recherche une synergie, si l'on veut étendre le spectre antibactérien, et en cas de risque élevé d'émergence de résistances concernant un couple bactéries-antibiotiques précis (Pseudomonas aeruginosa et β -lactamines ou fluoroquinolones, Enterobacter et β -lactamines, Staphylocoque et rifampicine ou acide fusidique ou fosfomycine ou fluoroquinolones, Entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique et fluoroquinolones). Le bien fondé d'une association doit être réévalué en particulier après l'identification bactérienne. Le « cycling » qui consiste à substituer périodiquement un antibiotique à un autre de mécanisme de

résistance différent au sein d'un même hôpital a un intérêt théorique mais il n'y a pas d'arguments suffisants pour préconiser une telle pratique.

(3) ANAES :

L'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'évaluation en Santé) succède maintenant à l'ANDEM. La mission particulière reste d'établir des recommandations professionnelles dans le domaine de la Santé. Ces propositions sont développées méthodiquement à partir de la littérature pour aider le praticien à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données. Des recommandations ont été publiées en 2001 pour la prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Il est prévu que soient publiées prochainement des recommandations concernant les infections materno-fœtales. Par contre, il n'y a pas de recommandations sur la prise en charge des infections nosocomiales en néonatalogie dans l'immédiat.

(4) Recommandations de REANIS :

REANIS (Réanimation, Nosocomial Infection Surveillance) est l'adaptation française d'un projet de recherche européen appelé EURONIS (« European Nosocomial Infection Surveillance » Study Group) portant sur l'évaluation du risque infectieux nosocomial en Europe. Le but de REANIS est de promouvoir les bonnes pratiques de prévention dans les Services de Réanimation français. Dans la deuxième édition de 1999 du « Guide de prévention des infections nosocomiales », REANIS propose une série de recommandations concernant l'usage des antibiotiques. Toutes ces recommandations sont de catégorie III correspondant à des mesures insuffisamment évaluées, ou contradictoires, ou sans consensus d'experts. Il ne faut donc pas

considérer que ces mesures vont à coup sûr faire baisser les infections nosocomiales mais qu'elles peuvent y contribuer et qu'il convient de les évaluer.

Recommandations de Reanis

*Des **protocoles d'antibiothérapie probabilistes** doivent être établis pour les pathologies les plus fréquentes. Ces protocoles doivent être datés et référencés et régulièrement actualisés. Les recommandations établies par les experts ou des conférences de consensus doivent être disponibles.*

***Procédures de réévaluation** au troisième jour d'une antibiothérapie probabiliste. Les données microbiologiques des prélèvements initiaux et des données cliniques (et/ou radiologiques et/ou biologiques) doivent être disponibles.*

Les buts de cette évaluation sont :

De vérifier l'adéquation de l'antibiothérapie probabiliste en terme d'efficacité

De vérifier les posologies administrées et le rythme des injections

D'établir un nouveau schéma thérapeutique aussi efficace, mais ayant un impact limité sur la flore commensale, moins coûteux, et éventuellement moins toxique

D'établir la durée prévisible de l'antibiothérapie et de l'association si celle-ci était justifiée

D'arrêter éventuellement une antibiothérapie probabiliste si aucun argument clinique/radiologique et microbiologique ne vient étayer l'hypothèse bactérienne initiale.

Durée de l'antibiothérapie :

La prescription quotidienne doit comporter le jour d'administration de l'antibiotique et la durée totale du traitement prévu. (Exemple : J5/J10 signifie 5^o jour de traitement pour une durée totale prévisible de 10 jours).

Les mêmes modalités sont utilisées pour les durées de l'association.

Les relais par voie orale doivent être discutés quotidiennement en fonction de l'état clinique et des conditions d'absorption digestive (biodisponibilité).

La réévaluation au 10^o jour d'une antibiothérapie en fonction de l'évolution clinique et/ou radiologique et des données microbiologiques, permet de contrôler la durée des traitements.

Des ordonnances à durée limitée peuvent faciliter cette réévaluation.

*Les **effets indésirables** liés à l'antibiothérapie doivent être révélés et déclarés aux responsables de la pharmacovigilance.*

*Les **coûts de l'antibiothérapie** doivent être précisés pour chaque antibiothérapie prescrite.*

*Des **relevés réguliers** (mensuels ou trimestriels) à partir de la pharmacie, de la dose prescrite journalière et/ou les journées de traitement antibiotique doivent être disponibles.*

Les prescriptions de certains antibiotiques (coût élevé ou pouvoir de sélection important) doivent être régulièrement suivies par la pharmacie.

L'évolution des résistances doit être disponible :

A partir des relevés du service de microbiologie

A partir de la surveillance des infections nosocomiales mise en place dans le service.

Elle est mise en parallèle avec la consommation d'antibiotiques du service.

L'informatisation des services cliniques, de la microbiologie et de la pharmacie est indispensable pour établir l'ensemble de ces données et les diffuser.

Auto-évaluation :

*Le service (l'unité) dispose de **protocole** concernant :*

L'antibiothérapie probabiliste pour les pathologies les plus fréquentes,

La réévaluation du traitement après résultats des prélèvements bactériologiques,

La réévaluation du traitement au 10^e jour.

Ces protocoles sont rédigés et avalisés par le personnel soignant ; ils sont facilement disponibles et réactualisés régulièrement.

Le service (l'unité) déclare les effets secondaires de l'antibiothérapie.

Le service (l'unité) dispose de données régulières sur sa consommation d'antibiotiques avec leur coût

Le service (l'unité) dispose de données régulières sur son écologie bactérienne.

(5) Evaluation du risque d'infection lié à l'antibiothérapie :

(a) Effet sur les infections à champignons :

Faix et collaborateurs (82) ont étudié une cohorte prospective pendant 47 mois dans leur réanimation néonatale. Les seuls facteurs de risque d'infection invasive à champignons sont, en analyse multivariée, (en tenant compte de la durée de l'hospitalisation et de l'âge gestationnel) la durée prolongée d'antibiothérapie ($p < 0,001$) et la durée de l'intubation trachéale avec ventilation assistée ($p < 0,01$) pour des enfants de moins de 1500 g.

Kotloff a également montré (83) que l'antibiothérapie était un facteur de risque de septicémie à *Candida*. Dans cette étude, 45 % des nouveau-nés qui ont présenté une septicémie à *Candida* avaient reçu au préalable une antibiothérapie, alors que seulement le taux d'antibiothérapie initial n'était que de 7 % pour les nouveau-nés qui avaient présenté une septicémie bactérienne. De même, trois patients sur quatre recevaient une antibiothérapie au moment de la septicémie à *Candida* alors que seulement deux patients sur 17 recevaient une antibiothérapie au moment de leur septicémie bactérienne. Il existe une différence significative permettant de dire que l'antibiothérapie au moment d'un épisode septique est plus un facteur de risque de septicémie à *Candida* qu'à une bactérie. On peut regretter qu'il n'y ait pas eu de comparaison entre le groupe témoin et le groupe ayant présenté une septicémie dans cette étude, mais simplement une comparaison au sein du groupe septicémie

entre septicémie à Candida et à bactérie. On ne peut donc rien conclure concernant le risque de septicémie bactérienne liée à l'antibiothérapie initiale.

Une autre étude prospective de cohorte (78), de 1993 à 1995, portant sur 2847 enfants de réanimation néonatale dont 35 ont présenté une septicémie à Candida, a montré toujours en analyse multivariée, que l'utilisation de plus de 2 antibiotiques était un facteur de risque significatif (OR 3,83, [IC 1,44-11,44], $p=0,005$). Ce facteur de risque était plus grand que celui lié à l'utilisation de lipides pendant plus de 7 jours (OR 2,91, [IC 1,22-7,19], $p=0,014$) ou que l'utilisation d'anti-H2 (OR 2,44, [IC 1,11-5,29], $p=0,025$).

Mullett (84) a montré, grâce à un modèle de cox, qu'il existait une relation entre une septicémie à champignons et une antibiothérapie antérieure d'au moins 7 jours (OR 1.028, $p=0.0002$)

Enfin, la durée de l'antibiothérapie était le facteur de risque indépendant numéro 1 des infections invasives à Candida dans l'étude de Weese-Mayer (85).

(b) Effet sur les infections bactériennes :

L'effet de l'antibiothérapie sur la flore bactérienne est clairement démontré par de nombreuses études, mais la relation est moins évidente sur le risque d'infection nosocomiale.

(i) Séquence colonisation digestive-septicémie :

Une étude française (68) réalisée en 1984 a tenté de démontrer qu'une des complications de l'antibiothérapie était l'infection secondaire et que ce risque était à considérer au même titre que les complications toxiques comme par exemple la

toxicité rénale des aminosides ou les complications allergiques. Elle comparait la flore normale à la naissance puis tous les quatre jours de 28 enfants qui allaient présenter une septicémie. 24 enfants sur 28 présentaient le germe retrouvé à l'hémoculture au niveau de sa flore digestive. Pour les 9 septicémies à Klebsiella, l'étude des sérotypes capsulaires et des biotypes était strictement identique au niveau du sang et de la flore digestive. On découvrait aussi que le germe retrouvé à l'examen des selles à la naissance était amplifié par l'antibiothérapie. La séquence colonisation, amplification par l'antibiothérapie puis septicémie secondaire a été retrouvée dans tous ces cas.

(ii) Etudes préliminaires :

Un moyen de montrer l'effet de l'antibiothérapie sur le risque d'infection ultérieure est d'évaluer les modifications de politique d'antibiothérapie. Dans une étude ancienne, Claudine Amiel-Tisson (86) a évalué l'effet de la suppression de l'antibiothérapie prescrite de façon abusive à la Maternité Port-Royal. Elle a étudié 100 dossiers en 1970 avant que ne soit instaurée une politique de restriction et 100 autres dossiers en 1971 alors que la politique d'antibiothérapie était effective. Il en ressort que les infections à Gram positif étaient plus fréquentes mais peu graves et que les infections à Gram négatives étaient moins nombreuses et moins graves parce que ces germes se modifiaient dans un sens favorable avec diminution des pyocyaniques et Moraxella laissant place à des germes beaucoup plus sensibles. Il est vrai que la méthodologie est critiquable et que les conclusions perdent de fait beaucoup de valeur.

Bennet (87) a étudié à Stockholm de façon rétrospective les enfants à haut risque infectieux en réanimation néonatale pendant une durée de 15 ans de 1969 à 1983. Il

a en particulier étudié l'antibiothérapie utilisée au préalable avant les septicémies nosocomiales. Habituellement, lorsqu'une infection materno-fœtale était suspectée, l'association antibiotique comportait ampicilline plus gentamycine. Il étudia ainsi 68 enfants sélectionnés. Cinquante six % avaient reçu des antibiotiques. Parmi les germes retrouvés aux hémocultures, seules les infections à Klebsiella et Entérobacter semblaient être liées à une antibiothérapie initiale où 85% (23 / 27) avaient reçu une antibiothérapie avant la septicémie. Il est intéressant de noter que dans ce service, la flore digestive était constituée par ces deux germes dans 65 à 75%.

(iii) Effet de l'antibiothérapie sur des germes spécifiques :

1. Sur le Pseudomonas :

Leigh a étudié spécifiquement 21 infections sévères (septicémies et méningites) à *Pseudomonas aeruginosa* de 1989 à 1993 à Atlanta Grady Memorial Hospital chez des enfants de moins de 1500 g dans une étude cas-témoin. Avant l'infection à pyocyanique, l'exposition aux antibiotiques étaient de 22.9 jours contre 11.2 jours dans le groupe témoin ($p=0.004$) (88).

2. Sur le Staphylocoque

coagulase négatif :

Dans l'étude cas-témoin de Freeman réalisée en 1982 (73) avec 38 cas et 76 témoins, 90% des enfants ont reçu pendant au moins une semaine des antibiotiques. Pour un OR de 1,0 pour 0 jour d'antibiothérapie, il passe à 2,0 entre 1 et 5 jours, à 2,4 entre 6 et 10 jours, à 5,2 au-delà de 10 jours avec une différence non significative ($p=0,140$) de la progression linéaire des OR. L'effet du « poids » de l'antibiothérapie même s'il semble exister n'est pas assez fort pour être statistiquement significatif. Il

est vrai aussi que les effectifs sont trop faibles pour assurer une puissance suffisante et en tirer des conclusions. Par contre, en étudiant les facteurs de risque précédant la septicémie à staphylocoque coagulase négatif pour chaque semaine de vie, les OR étaient de 1.4 la première semaine, de 2.3 la deuxième semaine, de 8.0 la troisième semaine, de 1.4 la quatrième semaine et de 3.0 la cinquième semaine. L'Odd Ratio moyen est de 2.9 avec un intervalle de confiance de 95 % entre 1.7 et 5.0. L'auteur ne commente pas ces valeurs parce qu'il se concentre sur l'effet des lipides mais il est clairement montré dans les résultats que le traitement antibiotique préalable est un facteur de risque de septicémie à Staphylocoque coagulase négatif dans cette étude.

(iv) Effet de l'antibiothérapie à la naissance :

La seule étude randomisée utilisant une antibioprophylaxie par une injection de 50000 UI de pénicilline G en intra-musculaire n'a pas montré d'augmentation du risque d'infection nosocomiale ni de modification de la répartition des germes des infections nosocomiales pour les enfants étudiés par rapport aux enfants non traités. Par contre, les auteurs ont montré un effet préventif en terme d'incidence de sepsis clinique (1.7 % versus 2.5 %, $p < 0.01$), de décès par sepsis (0.1 % versus 0.3 %, $p < 0.05$) et d'infections à streptocoque du groupe B prouvées (0.4 % versus 0.9 %, $p < 0.001$) (89). Mais, la sensibilité des germes des infections nosocomiales n'a pas été évaluée et la sélection des germes liée à l'antibiothérapie concernaient autant les enfants ayant reçu une antibioprophylaxie que ceux qui n'en avaient pas reçu. Des résultats strictement comparables avaient déjà été exposés par Siegel et collaborateurs en 1996 (90).

(v) Effet de l'antibiothérapie avant les infections nosocomiales:

1. Facteurs de risque:

Un des premiers articles mentionnant l'effet potentiel de l'antibiothérapie sur le risque de septicémies néonatales date de 1983 lorsque Goldman a montré (91) dans une étude prospective sur 5 ans que les septicémies nosocomiales en unité de réanimation néonatale étaient associées à un âge gestationnel bas, à des procédures invasives mais aussi à l'exposition prolongée à des antibiotiques à large spectre.

Susan Landers a montré la même liaison chez des enfants porteurs d'un cathéter ombilical. L'antibiothérapie et la durée du traitement antibiotique étaient dans son étude des facteurs de risque significatifs de septicémie en analyse multivariée (92).

Khadilkar (93) a rapporté dans son étude que l'utilisation d'une antibiothérapie au moment d'un épisode septique était un facteur de risque significatif d'infection nosocomiale ($p < 0.01$). Parmi les épisodes infectieux diagnostiqués, les auteurs ont retrouvé 28.7% d'hémocultures positives dont 56.5% étaient considérées comme des contaminations, 2.2% d'entérocolite ulcéro-nécrosante et aucun cas de méningite. Le calcul n'a pas été refait sur les septicémies confirmées mais simplement sur les sepsis cliniques. Le facteur de risque rapporté ne correspond qu'à la présence ou non d'antibiotique au moment de l'infection et on ne connaît ni le type d'antibiotiques utilisés, ni les antibiotiques prescrits avant l'infection, ni l'impact des antibiotiques antérieurs à l'infection.

Mullett et collaborateur (84) ont analysé, dans une grande étude récente, un groupe de 5760 enfants (sur 23 centres). Les auteurs ont pris en considération les sepsis associés à une hémoculture positive (ce qui ne correspond pas strictement à la définition de la septicémie pour le CDC mais qui simplifie beaucoup le recueil de données) survenant au-delà de 7 jours. Dans un modèle de cox, et seulement si l'on considère une antibiothérapie prolongée de plus de 7 jours, l'antibiothérapie était un facteur de risque de sepsis avec hémoculture positive pour un poids de naissance de moins de 1 kg (OR=1.2, p=0.0001) et entre 1 et 1.5 kg (OR=1.6, p=0.0001). Les intervalles de confiance ne sont pas précisés. Par contre, il n'y avait pas de relation si l'on étudiait simplement le diagnostic de sepsis.

2. Facteur indifférent :

Une étude ancienne réalisée par Goldmann de 1974 à 1977 sur l'ensemble des enfants de réanimation néonatale n'a pas montré que l'utilisation au préalable d'antibiotiques était un facteur de risque d'infection nosocomiale au sens large (OR=5.1, [IC 0.3-101.1]). Par contre, la durée d'exposition aux antibiotiques était plus longue chez ceux qui avaient présenté une infection nosocomiale (variation significative du niveau d'exposition aux antibiotiques entre 0-4 jours, 5-9 jours, et plus de 10 jours parmi les enfants présentant une infection nosocomiale, p=0.02) (94).

Dans l'étude de Man publiée dans le Lancet comparant l'effet d'une politique d'antibiothérapie à spectre étroit (Pénicilline G plus Tobramycine) à un spectre large (céfotaxime plus amoxicilline), les auteurs ont mis en évidence un effet de l'antibiothérapie sur la colonisation bactérienne mais lorsqu'ils ont étudié l'effet sur les septicémies nosocomiales, ils n'ont ni trouvé plus d'infection, ni de différence de répartition des germes (25).

3. Facteur protecteur :

Kacica (95) a présenté, à Chicago, à la 31^e conférence inter-scientifique des agents antibactériens et des chimiothérapies en octobre 1991, une étude montrant que parmi les enfants de petits poids de naissance ayant reçu au moins un jour d'antibiotique, la poursuite de cette antibiothérapie permettait de baisser le risque de septicémie nosocomiale. Il faut néanmoins souligner que ce même auteur a proposé ensuite l'utilisation de vancomycine dans la nutrition parentérale en antibioprophylaxie de la septicémie à *Staphylocoque coagulase négatif* (96).

Beck-Sague et collaborateur ont montré que l'exposition à un traitement antibiotique associant ampicilline et gentamycine est un facteur protecteur de septicémie nosocomiale (75). Dans une étude prospective de cohorte réalisée de mai 1989 à novembre 1991 sur un total de 376 enfants dans trois réanimations néonatales de niveau 3, le risque de septicémie nosocomiale était plus faible chez les enfants présentant un sepsis clinique et porteurs d'un cathéter veineux (périphérique ou central) s'ils avaient été exposés à une antibiothérapie par ampicilline et/ou gentamycine. 20 enfants avaient eu une septicémie sur 127 enfants traités par ampicilline et/ou gentamycine versus 9 sur 16 n'ayant reçu aucune antibiothérapie. Le risque relatif calculé était de 0.5 mais le p est à la limite de la significativité à 0.06. Il est intéressant de souligner que les germes retrouvés à l'hémoculture sont dans 89% des cas des Gram négatifs et dans 11% des *Staphylocoques coagulase négatif*, si l'enfant n'a pas reçu d'antibiotiques au préalable, contre 75% de *Staphylocoques coagulase négatif* et 20% de champignons si l'enfant a reçu l'antibiothérapie ampicilline et/ou gentamycine. L'auteur a montré que parmi ceux porteurs d'une voie veineuse et ayant bénéficié d'une antibiothérapie, le risque de septicémie était plus

élevé si l'antibiothérapie était courte. Dans le groupe présentant un sepsis clinique où l'hémoculture était positive (définissant la septicémie), la durée de l'antibiothérapie était en moyenne de 2 jours pour l'ampicilline et de 1 jour pour la gentamycine. Dans le groupe présentant un sepsis clinique et où l'hémoculture était négative, l'antibiothérapie était en moyenne de 1 jour pour l'ampicilline et de 1 jour pour la gentamycine. Mais cette différence est à la limite de la significativité à 0.06. En analyse multivariée en incluant simplement l'utilisation d'une voie veineuse, l'antibiothérapie associant ampicilline et gentamycine pendant moins de 4 jours était un facteur de risque d'hémoculture positive avec un Odd Ratio à 6.8 ($p=0.02$). Une des critiques de cet article est que le moment de l'antibiothérapie précédant l'hémoculture positive n'est pas précisé et peut donc être concomitant au prélèvement et entraîner un résultat faussement négatif. Une autre critique est que seuls ont été étudiés les épisodes de sepsis cliniques et que l'on compare des septicémies à des sepsis et pas des septicémies à une absence de septicémie. Les sepsis considérés peuvent correspondre à de vraies septicémies si l'on considère le risque que l'hémoculture soit faussement négative. L'effet de la négativation des hémocultures par l'antibiothérapie est alors encore plus grand. L'intérêt est que l'étude laisse entendre que l'antibiothérapie peut être un facteur protecteur des septicémies à Gram négatif et que par contre l'antibiothérapie antérieure peut favoriser l'émergence du Staphylocoque coagulase négatif dans les étiologies bactériennes des septicémies nosocomiales. L'auteur va même plus loin en sous-entendant que la baisse de l'incidence des septicémies à bacille Gram négatif en néonatalogie est due à l'utilisation fréquente des antibiotiques. Toutefois, ces conclusions ne peuvent être considérées comme définitives.

I. Prévention et contrôle :

1. Naissance du CLIN :

Il semble que ce soit à partir de 1988 seulement que la lutte contre les infections nosocomiales ait commencé réellement en France avec la publication au journal officiel de la République Française d'un décret (n° 88-657) concernant la création d'une organisation pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales qui devait s'appeler le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN).

2. Modalités de prévention :

a) Le CDC :

Le CDC avait déjà réfléchi au début des années 80 sur la politique la plus adaptée pour réduire le risque d'infection nosocomiale. Le modèle appelé « concept project » avait comme originalité de ne pas se limiter à des procédures techniques ou à des protocoles, somme toute nécessaires, mais aussi de comporter des activités organisationnelles (surveillance locale, formulation par l'équipe de protocole, formation du personnel, évaluation locale des bénéfices en terme d'incidence) qui ont l'avantage de structurer la dite politique. Le modèle distingue trois composantes essentielles : la surveillance active des infections nosocomiales, l'adoption et la rédaction de procédures techniques par le personnel soignant et, entre les deux, la présence d'une personne qualifiée pour animer ces deux types d'activité (infirmière hygiéniste). L'évaluation de 173 services par le réseau de surveillance des infections nosocomiales du CDC montre une réduction du taux d'infections nosocomiales selon

ce modèle de 7 à 17% (97). Une étude allemande plus ancienne montrait une réduction moyenne de 17% et il est important de souligner que les meilleurs résultats étaient constatés en néonatalogie avec une diminution de 28% des infections nosocomiales (98).

b) Le CLIN :

Le CLIN a largement suivi cette politique de prévention qui a été décrite en 1992 dans les « 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales ». Trois axes structurent cet ouvrage : la surveillance, les procédures techniques et les composantes structurelles. L'objectif de cette réflexion en réanimation passe par la prévention des infections associées aux dispositifs invasifs (ventilation mécanique et cathétérisme vasculaire), la prévention de la colonisation par des bactéries résistantes aux antibiotiques, et la prévention de la transmission d'infection au personnel soignant.

(1) La surveillance :

Cet axe seul peut avoir un bénéfice en terme d'incidence d'infection d'après les évaluations faites pour le « concept projet ». Les objectifs principaux sont l'alerte épidémique et le dépistage de tendances endémiques. La restitution des données et la comparaison avec les données antérieures sont le point de départ d'une réflexion de prévention et d'un renforcement des pratiques des normes de prévention comme par exemple le lavage des mains.

(2) Les procédures techniques :

La politique de prévention des infections doit être discutée par chaque service en fonction des résultats de la surveillance des infections nosocomiales, de l'écologie du service, être acceptée par tous les responsables du service, être écrite, évaluée et adaptée régulièrement. Elle se base aussi et surtout sur l'expérience rapportée dans la littérature en la critiquant en fonction de la pertinence des études. Les procédures retenues doivent aussi être faisables dans le cadre de la pratique clinique, et discutées dans le cadre d'un raisonnement médico-économique (coût-bénéfice et coût efficacité).

(3) Les composantes structurelles :

Cela comporte l'organisation architecturale du service (nombre de lavabos par entrée), l'organisation du travail (nombre de soignants par enfant) et la formation du personnel à l'application des protocoles de mise en place de voie veineuse ou à l'apprentissage des règles d'hygiène par exemple.

J. Aspects administratifs:

Les infections nosocomiales en néonatalogie ne sont pas une fatalité même si l'on peut comprendre que, compte tenu de la lourdeur de la prise en charge, le risque zéro n'existe pas. Beaucoup d'entre elles pourraient être prévenues grâce à une « démarche qualité ». En partant de cette évidence, il est nécessaire aussi d'envisager la responsabilité médicale de ces infections nosocomiales. Bien sûr, ce ne sont pas les sanctions judiciaires qui motivent les travaux ayant pour but de limiter les infections nosocomiales. Néanmoins, il est nécessaire de mentionner les risques encourus par l'équipe médicale parce qu'ils sont bien réels.

Il existe actuellement une responsabilité juridique en cas d'infection nosocomiale avec renversement de la charge de la preuve. Les parents de l'enfant infecté n'ont pas à faire la preuve de l'infection mais c'est aux médecins à prouver qu'il n'y a pas eu faute. La jurisprudence est actuellement en faveur de la victime. L'établissement public ou privé est déclaré responsable sauf s'il peut prouver l'absence de faute. La responsabilité pénale des soignants peut être engagée s'il existe un lien de responsabilité entre la faute et les dommages corporels subits. La victime ou les ayants droits peuvent se plaindre en fondant leur action sur trois types de délits. Le premier est le délit d'homicide involontaire si l'infection a provoqué le décès (articles 221-6 et 7 du code pénal). Le deuxième est le délit d'atteinte involontaire à l'intégrité de la personne (article 222-19 à 21 du code pénal). Le troisième est le délit de mise en danger d'autrui si la victime a été exposée au risque sans en être victime (article 223-1 et 2 du code pénal) (99).

Mais cette sanction judiciaire n'est pas la seule menace. Il se met en place aussi actuellement des moyens de sanctions « administratives ». Car, face à la menace des infections nosocomiales, des mesures performantes de lutte doivent être prises. Ces efforts vont être analysables dans la « procédure d'accréditation ». Depuis le 25 avril 2001, tous les établissements de Santé, publics ou privés, doivent s'engager dans cette procédure. Une évaluation est faite par des experts à partir de documents d'analyse, de visites des sites et de résultats d'auto-évaluation. Aux termes de l'article L. 710-5 du code de la Santé Publique, l'accréditation est une « procédure externe d'évaluation » instituée afin « d'assurer l'amélioration continue de la qualité des soins ». Cette procédure est conduite par l'ANAES. L'objectif est une appréciation indépendante sur la qualité d'un établissement ou d'un service à l'aide d'indicateurs, de critères et de référentiels portant sur les procédures, les bonnes

pratiques cliniques et les résultats des différents services et activités de l'établissement. La fréquence et la gravité des accidents iatrogènes et des infections nosocomiales est pris en compte dans les travaux d'évaluation et d'accréditation selon l'article R. 791-12 du code de la Santé publique. Pour le Dr Jean Carlet, président du CTIN, « l'hygiène et la lutte contre l'infection nosocomiale représentent un excellent modèle d'évaluation de la qualité à l'hôpital. [...] L'infection nosocomiale est un indicateur qui se prête bien à l'analyse des structures, des processus, mais aussi des résultats. » Cette procédure d'accréditation doit permettre de participer, avec les soignants, à empêcher les bactéries, virus et champignons d'évoluer à l'insu de beaucoup et avec la complicité d'un seul.

K. Diagnostic :

Les infections nosocomiales en réanimation néonatale sont le plus souvent aspécifiques et ne permettent pas de localiser l'infection ni de prévoir le type de germe. Toute la difficulté est de distinguer la vraie hémoculture positive d'une simple contamination, ou de relier une colonisation trachéale à une véritable pneumopathie. Pour venir en aide au clinicien, le CDC a promulgué des critères pour définir l'infection nosocomiale (10). On peut retenir qu'il faut une association de critères cliniques et biologiques interprétés par un clinicien expérimenté, et que le délai entre la naissance et l'infection n'intervient pas.

Les signes non spécifiques d'infection nosocomiale sont cliniques, biologiques et radiologiques (100). Pour les signes cliniques, il faut savoir évoquer le diagnostic devant une hypothermie, une fièvre, une hypotension, une mauvaise perfusion périphérique, des apnées centrales avec bradycardie périodiques, une tachycardie,

une somnolence, une distension abdominale ou une intolérance alimentaire. Pour les signes biologiques, on est orienté par une neutropénie inférieure à $5000/\text{mm}^3$, ou au contraire par une augmentation des leucocytes ou des polynucléaires immatures, une leucocytose supérieure à $25000/\text{mm}^3$, une thrombopénie inférieure à $150000/\text{mm}^3$, une acidose métabolique, des troubles de la glycémie, une glycosurie, une élévation de la CRP, ou bien-sûr un examen bactériologique positif. Pour les signes radiologiques, on recherchera un iléus intestinal et une nouvelle infiltration pulmonaire.

Parmi les signes cliniques spécifiques d'infection qui sont rarement retrouvés mais qui ont une grande importance, lorsqu'ils sont présents, pour orienter le type d'infection ou le germe. Il faut ainsi rechercher un signe de Nikolsky (*staphylococcal scalded skin syndrome*), un œdème ou une tension articulaire ou osseuse (arthrite septique ou ostéomyélite), un érythème de la paroi abdominale (péritonite ou cellulite de la paroi abdominale), un bombement de la fontanelle (méningite), des lésions cutanées pustuleuses ou nécrotiques (orientant vers une infection à *Pseudomonas* ou à *Candida*).

Il est intéressant de souligner que Beck-Sague a montré que lorsqu'il existe un sepsis clinique, le signe clinique le plus souvent en rapport avec une septicémie était la bradycardie (75). De même, les principaux signes cliniques de la septicémie à *Staphylocoque coagulase négatif* sont, dans l'ordre les troubles digestifs, puis les apnées et bradycardies, puis la somnolence, puis l'augmentation du temps de recoloration cutanée (101).

L. Traitement :

1. Curatif :

Il repose sur l'antibiothérapie. Le choix des antibiotiques utilisés dépend des conditions de survenue de l'infection et de l'écologie du service. La présence d'un cathéter vasculaire impose l'utilisation d'un traitement anti-Staphylococcique. Par contre, la présence de signes abdominaux nécessite un traitement actif sur les germes Gram négatif avec l'utilisation d'une céphalosporine de troisième génération de type ceftazidime (100 mg/kg/j) ou l'imipénème (45 à 75 mg/kg/j) malgré l'absence d'autorisation de son utilisation chez l'enfant de moins de trois mois pour cet antibiotique (102).

Y. Aujard préconise à l'hôpital Robert-Debré (103) une triple antibiothérapie de type vancomycine, ceftazidime, plus aminoside en première intention. En fonction des résultats bactériologiques, le traitement doit ensuite être réduit à une double antibiothérapie, le plus souvent de type vancomycine plus aminosides. Le traitement est poursuivi pendant 10 jours à partir d'une réponse favorable clinique et biologique. Une triple antibiothérapie anti-Staphylocoque est souvent retenue associant vancomycine, amikacine et rifadine. En cas de Staphylocoques résistants aux aminosides et à la rifadine, il est possible d'utiliser l'acide fusidique (30 mg/kg/j en trois fois par voie périphérique en surveillant la tolérance veineuse). En cas de résistance associée à l'acide fusidique, l'utilisation des quinolones est alors justifiée (104). En cas d'entérobactéries sécrétrices de céphalosporinase comme certains Klebsielles ou *Enterobacter cloacæ*, on peut utiliser l'imipénème. Y Aujard propose en cas de septicémie à Staphylocoques chez le nouveau-né porteur d'un cathéter

central de le retirer immédiatement s'il n'est pas indispensable. Si non, la situation clinique et bactériologique est réévaluée après 48 heures. Si l'évolution clinique est défavorable, le cathéter est retiré. Si un germe persiste, soit il s'agit d'un germe résistant au traitement en cours et le traitement est alors adapté, soit le germe est sensible et le cathéter est alors retiré (103).

2. Traitement préventif :

a) Lavage des mains :

C'est le pivot de la prévention des infections nosocomiales. Sa durée doit être d'au moins vingt secondes (103). Il est recommandé dans notre service que le lavage des mains dure une minute. De Carvelho (105) a montré que 15% des médecins et 32% des infirmières ne se lavaient pas les mains avant un soin, 32% et 49% après. La durée quotidienne nécessaire du lavage des mains d'une infirmière se compte en heure. Il faut se donner les moyens de fournir ce temps indispensable au respect des règles d'hygiènes élémentaires et cela passe par l'adaptation de la quantité de travail du personnel. La formation aux règles d'hygiène, la rédaction de protocole infirmier par le personnel sont réellement efficaces. L'antiseptique utilisé en néonatalogie est la chlorhexidine. La Biseptine® choisie dans notre service est une solution alcoolique de chlorhexidine. L'hexachlorophène n'est plus utilisé car il peut être neurotoxique. L'intérêt de l'isolement ou des rassemblements en sous-secteurs des nouveau-nés colonisés ou infectés comme c'est le cas pour l'enfant ou l'adulte semble peu ou pas efficace sur la survenue d'infections secondaires (106). De même, l'utilisation de gants ne semble pas présenter de bénéfice. Pelke et collaborateurs ont comparé

deux périodes de deux mois dans un centre de niveau III de néonatalogie. Pendant la première période les gants n'étaient pas employés et pendant la seconde, ils étaient systématiquement utilisés. Il n'y avait pas de différence de colonisation ou de type d'infection ou de mortalité entre les deux périodes (107).

b) L'utilisation de transfusions d'immunoglobulines :

L'intérêt de ce traitement est encore discuté. Néanmoins, une méta-analyse évaluant 15 études différentes portant sur un total de 5054 patients montre une différence significative en terme de baisse de sepsis avec un risque relatif à 0.83 [0.72-0.97] (108). Une autre méta-analyse montre un bénéfice significatif mais faible d'immunoglobulines prescrites après la naissance. Par contre, les auteurs de cette étude montrent un effet plus significatif en terme de taux de mortalité lié au sepsis néonatal qui est divisé par 6 lorsque le traitement par immunoglobuline est prescrit pendant l'épisode infectieux ($p=0,007$). Il pourrait donc être judicieux, d'après cette étude, d'associer à l'antibiothérapie une perfusion d'immunoglobulines (par exemple 500 mg/kg) (109).

Y. Aujard explique que les différences entre les études sont dues à la variabilité importante d'un lot à l'autre des effets antibactériens. Il propose de sélectionner des lots ou des donneurs voire de développer la recherche dans le sens de l'adjonction d'anticorps monoclonaux (103).

c) L'utilisation de facteur de croissance

hématopoïétique :

Le bénéfice de l'utilisation de G-CSF (filgrastime ou lénograstime) ou de GM-CSF (molgramostime) est en cours d'étude chez le nouveau-né prématuré. Il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché. Le bénéfice semble probable en cas de neutropénie surtout si elle est associée à une hypertension maternelle puisque cette association est reconnue comme un facteur de risque important d'infection nosocomiale (110). La tolérance du traitement préventif est bonne (111). Il existe en effet une augmentation sous traitement du taux de polynucléaires neutrophiles mais l'efficacité est encore discutable en terme d'incidence des infections nosocomiales. Cairo (112) ne retrouvait pas de différence dans le groupe GM-CSF versus placebo en terme d'infection nosocomiale (40 % versus 39 %). Par contre, Russel (111) montrait dans une petite étude portant sur 13 cas et 15 contrôles que la mortalité à 6 mois et à 12 mois dans le groupe traité par G-CSF était plus faible par rapport au placebo. Une étude à grande échelle est nécessaire pour montrer un éventuel bénéfice et un projet d'étude est actuellement envisagé en France pour évaluer l'effet du G-CSF sur la prévention des infections nosocomiales précoces des grands prématurés (G-CSF à 10 μ g/kg/j intraveineux pendant trois jours contre placebo en cas de neutropénie inférieure à 1500/mm³).

Un article récent a montré que l'activité de phagocytose des monocytes en présence de *Candida albicans* était augmentée après un traitement par 4 jours de M-CSF chez l'adulte (113). Malheureusement, les auteurs ont montré que la fonction des monocytes n'était pas augmentée chez l'enfant. On peut donc se demander alors ce qu'il en est des polynucléaires neutrophiles, qui sont les armes contre les bactéries.

En effet, si la fonction de phagocytose du polynucléaire neutrophile n'est pas augmentée, l'effet de ces facteurs de croissance chez le nouveau-né pourrait être limité.

d) Le plasma frais congelé :

L'opsonisation du Staphylocoque est considérée comme l'arme majeure de l'organisme pour éliminer ce germe. Il s'agit de la phagocytose par les macrophages du Staphylocoque en présence d'anticorps. L'intérêt du plasma frais congelé est d'apporter des immunoglobulines G et d'optimiser l'effet de l'activité d'opsonisation. Malheureusement, une étude publiée en 1998 (114) n'a pas montré de bénéfice de la perfusion de plasma frais congelé en terme d'activation de l'opsonisation et il semble donc que ce traitement n'apporte pas de bénéfice. De plus, cette indication n'est pas reconnue officiellement du fait du risque théorique de contamination virale.

e) L'alimentation :

(1) L'alimentation trophique :

Une étude randomisée a montré que l'alimentation trophique chez l'enfant prématuré permettait de stimuler l'activité disaccharidasique, le flux sanguin, le péristaltisme, et la flore intestinale. Il en résulte une réduction en terme de sepsis clinique et de durée d'hospitalisation (115).

(2) Le lait de mère :

L'alimentation par le lait de mère est bénéfique par rapport à un lait artificiel. El-Mohandes a montré que dans un groupe d'enfants en réanimation néonatale alimentés au lait de mère par rapport à un lait artificiel, l'Odd Ratio pour le sepsis est

de 0,4 avec un intervalle de confiance de 95 % compris entre 0,15 et 0,95, ce qui signifie que le lait maternel est un facteur protecteur significatif de sepsis nosocomial (116).

f) Antibiothérapie prophylactique :

Différentes études ont montré un bénéfice à l'utilisation prophylactique de vancomycine chez les enfants de très petits poids de naissance. Baier (47) a réalisé une étude contrôlée randomisée en aveugle comportant 19 prématurés dans les deux groupes. Le premier groupe recevait dans son alimentation parentérale en plus 25 µg/ml de vancomycine. Il montre que dans le groupe recevant la vancomycine en prophylaxie, le nombre de septicémie à Staphylocoque coagulase négatif est de 0 contre 5 dans le groupe ne recevant pas de vancomycine ($p=0,037$).

Möller a montré que la téicoplanine avait le même effet protecteur que la vancomycine sur le risque de septicémie à Staphylocoque coagulase négatif. (117)

Une méta-analyse récente semble confirmer l'effet protecteur de l'administration préventive de vancomycine en terme de sepsis néonatal en général, et de sepsis lié au Staphylocoque coagulase négatif en particulier. Par contre, il n'y a pas de différence en terme de mortalité ni de durée d'hospitalisation (48).

La vancomycine orale (15 mg/kg toutes les 8 heures pendant 7 jours) a aussi été évaluée par rapport au risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante chez les enfants prématurés de très petits poids de naissance et il a été montré une baisse significative du nombre d'entérocolites sous ce traitement. Malgré tout, les auteurs se gardent de proposer d'emblée sans autre étude cette antibioprofylaxie de façon systématique en néonatalogie (118).

Toutefois, l'évaluation du bénéfice d'une telle pratique doit nécessairement peser aussi le risque d'infections par des germes résistants, et la toxicité de ce traitement. Ces paramètres sont difficiles à étudier mais ils sont pourtant indispensables pour démontrer le bénéfice de l'antibioprophylaxie en néonatalogie.

III. Objectifs et méthode de l'étude

A. Objectifs :

L'objectif premier est d'évaluer la politique d'antibiothérapie utilisée dans le service sur le risque ultérieur de septicémie nosocomiale. Cette politique concerne l'antibiothérapie anténatale, l'antibiothérapie pour suspicion d'infection materno-fœtale et l'antibiothérapie introduite en cas d'infection ou de suspicion d'infection nosocomiale. L'idée initiale de ce travail était que l'antibiothérapie pourrait être un facteur de risque d'infection nosocomiale et nous nous proposons de le déterminer.

L'objectif secondaire est d'évaluer la relation entre les différents facteurs de risque reconnus dans la littérature et les septicémies nosocomiales des nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale à la Maternité de Nancy.

Nous avons profité de ce travail pour décrire dans le service les autres infections nosocomiales, les germes retrouvés dans les différentes infections néonatales, les antibiotiques utilisés, les indications de mise en route, les durées de traitement.

L'objectif final est de proposer des modifications de la politique d'antibiothérapie anté- et post-natale s'il y a lieu en fonction des résultats, et de proposer un protocole d'antibiothérapie adapté à notre écologie locale.

B. Méthode :

1. Choix de la population étudiée : mise au point du protocole

La population étudiée est une cohorte de nouveau-nés hospitalisés du 1^{er} janvier 1999 au 30 novembre 2000. Les enfants hospitalisés après 48 heures n'ont pas été inclus car la période précédant l'hospitalisation n'est pas correctement exploitable.

Initialement nous comptions réaliser une étude cas-témoins mais nous avons été confrontés à des difficultés méthodologiques dans l'interprétation des résultats car nous comparions deux groupes totalement différents en âge en particulier. En effet le groupe des septicémies nosocomiales avait un âge gestationnel bien inférieur au groupe sans septicémie nosocomiale. Nous avons alors décidé de réaliser une étude de cohorte en nous limitant aux enfants de moins de 33 semaines d'aménorrhée. Nous avons gardé les enfants âgés de 32 semaines car ils sont très nombreux en proportion et parce que la population correspond assez bien aux « très petits poids de naissance » d'enfants de moins de 1500 g habituellement étudiés dans la littérature.

Après réflexion, nous avons restreint la période d'observation des facteurs de risque aux trente premiers jours et les enfants présentant des septicémies nosocomiales après 30 jours ne sont pas inclus dans le groupe des enfants ayant présenté une septicémie nosocomiale. En effet, l'influence par exemple de l'antibiothérapie anténatale sur le risque de septicémie nosocomiale survenant plus d'un mois après est certainement faible si elle existe. Il existe sur les septicémies tardives de nombreux facteurs de risque intriqués, difficilement analysables et il a paru plus

judicieux de nous limiter à cette période d'observation. Quoi qu'il en soit, nous avons vérifié que les résultats étaient équivalents si la durée d'observation n'était seulement que de 30 jours ou si elle se poursuivait jusqu'à la sortie de l'hôpital.

Le choix de l'analyse statistique a été réfléchi et minutieux. Les facteurs liés aux soins des enfants présentant une septicémie nosocomiale n'ont été étudiés que jusqu'à la septicémie puisque ce qui suit risque d'être influencé par l'infection ou son traitement, alors qu'en cas d'absence de septicémie la période d'étude de la prise en charge thérapeutique est fixée à 30 jours. Pour ne pas être exposé à un éventuel biais lié à la durée d'étude qui peut être variable en fonction du début de la septicémie nosocomiale, l'analyse de survie serait le modèle statistique optimal. Malheureusement, les conditions statistiques ne sont pas remplies pour nous autoriser à utiliser cette « arme méthodologique ». Il serait possible de faire un appariement rétrospectif sous forme d'une étude cas-témoin en choisissant, pour un enfant ayant présenté une septicémie nosocomiale, trois autres enfants qui seraient analysés pendant la même période que celle séparant la naissance de la date de l'infection. Mais cet artifice est peu utilisé et on passerait d'une étude de cohorte à une étude cas-témoin qui aurait moins de valeur et d'intérêt. Puisque la durée d'observation dans le groupe septicémie est plus courte que dans le groupe sans septicémie, le risque est de sous-estimer un facteur de risque et non pas d'affirmer à tort qu'il s'agit d'un facteur de risque. Donc le problème ne se pose pas. Par contre, en cas de facteur protecteur, il faudra montrer que la date d'exposition n'est pas différente statistiquement dans les deux groupes en analyse multivariée. Dans le cas contraire, il risque d'exister un biais incontournable ne permettant pas de conclure. Un deuxième biais lié à l'impossibilité de réaliser une étude de survie est l'influence

des enfants décédés qui n'ont pas « eu le temps » de développer une septicémie nosocomiale mais qui ont été exposés à des facteurs de risque.

2. Définitions :

Nous avons retenu les critères du CDC pour définir la septicémie nosocomiale. Pour les enfants de moins de un an, au moins un signe clinique (<37°C, >38°C, apnée, bradycardie) et au moins un autre critère (au moins une hémoculture positive à un germe pathogène, au moins deux hémocultures positives pour un germe de la peau, au moins une hémoculture positive pour un germe de la peau s'il existe un cathéter intra-vasculaire et que le médecin a mis en route un traitement antibiotique). Nous avons déjà discuté de ces critères et nous pourrions simplement rappeler les discordances existant avec les critères de REAPED®. Nous signalons néanmoins une adaptation dans notre recueil par rapport aux critères du CDC. En effet, comme cela a été conseillé par REAPED®, nous avons défini l'hypothermie comme inférieure à 36°C et pas 37°C. Ce critère est probablement à interpréter plus finement avec les variations des réglages de l'incubateur.

3. Recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé par l'examen minutieux des dossiers médicaux et paramédicaux des enfants conservés aux archives de la Maternité. Une fiche de recueil des données a été élaborée *a priori* en fonction des éléments qu'ils nous semblait important d'analyser. La recherche des informations a été réalisée par Eric Barbotte, interne de Santé Publique, puisque que nous avons décidé de nous associer pour réaliser ce travail fastidieux. Chaque dossier a été analysé avec une grande attention. Nous n'avons pas laissé de place à la subjectivité et les

observations des médecins consignées dans les dossiers ont été vérifiées tant au niveau des examens biologiques, bactériologiques, radiologiques qu'au niveau des paramètres de surveillance clinique (température, tension artérielle, fréquence cardiaque) par le recueil très exhaustif des puéricultrices. Puisque la population étudiée correspondait à des enfants de moins de 33 semaines, il s'agissait pour la plupart de dossiers volumineux. La moyenne du temps d'analyse d'un dossier a été de 30 minutes environ. Le nombre d'enfants retenu a été de 379 enfants, soit près de 190 heures de recueil.

4. Analyse :

L'exploitation des résultats a été réalisée par Eric Barbotte, interne en Santé Publique au CHU de Nancy. Le recueil des données a été saisi sur Epi Info, version 6 (Epiinfo 6.0cfr, Center of disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA). L'analyse statistique a utilisé le logiciel SAS version 8 (SAS OnlineDoc®, Version 8, SAS Institute Inc., Cary, NC).

L'analyse univariée utilise le test du Chi deux de Pearson pour les valeurs qualitatives et le test de Kruskal-Wallis pour les valeurs quantitatives puisque nous avons vérifié que les variables quantitatives ne suivaient pas une loi normale. Le risque α de première espèce (risque de dire à tort qu'un facteur est un risque de septicémie nosocomiale) a été fixé à 5%. Puisqu'il s'agit d'une étude de cohorte, les facteurs de risque sont exprimés en risque relatif.

L'analyse multivariée a utilisé la méthode de régression logistique de type « stepwise ». Les autres méthodes d'analyse multivariée utilisant la régression pas à pas, descendant ou ascendant, n'ont pas pu être retenues en raison du grand nombre de variables étudiées. Par cette technique, à chaque étape les facteurs

associés et non associés sont calculés. Pour évaluer le poids de chaque facteur qualitatif (comme la durée d'une voie veineuse centrale, la durée de l'intubation trachéale, la durée de l'utilisation de lipides intraveineux, le délai entre la naissance et le début de l'alimentation orale), les valeurs quantitatives ont été transformées en valeurs discrètes en utilisant des intervalles de cinq jours. Les facteurs de risque connus de septicémies nosocomiales et les facteurs de risque retrouvés en analyse univariée ont été inclus dans l'analyse multivariée. L'exposition aux antibiotiques a été incluse dans tous les modèles. L'effet des interactions entre l'exposition aux antibiotiques et tous les facteurs de septicémie nosocomiale ont aussi été testés. Les facteurs de risque ne peuvent être exprimés que par des Odds Ratio dans les analyses multivariées. Enfin, le modèle a été évalué par le test de Hosmer et Lemeshow pour valider la pertinence des résultats obtenus par rapport à la réalité.

Le modèle de Cox (étude de survie) qui aurait eu l'avantage de limiter l'incertitude liée aux enfants décédés (ceux-ci n'ont pas toujours eu « le temps » de faire une septicémie nosocomiale) ne pouvait malheureusement pas s'appliquer à cette étude car les courbes des facteurs de risque se croisent dans les deux groupes.

L'incidence des septicémies nosocomiales est caractérisée par une « densité d'incidence ». Il est possible de la calculer car il s'agit d'une étude de cohorte. L'intérêt est de prendre en compte la durée de l'hospitalisation des patients et de permettre une comparaison fiable avec d'autres centres. Elle est exprimée en nombre de cas de septicémies nosocomiales pour 1000 jours-patient.

5. Prescription d'antibiothérapie en néonatalogie dans notre Service :

Il existe un protocole d'antibiothérapie non formulé mais habituellement appliqué dans le service. Pour permettre une meilleure appréciation des résultats, il est nécessaire de décrire les habitudes du service. L'objectif en discussion sera d'écrire clairement un protocole d'antibiothérapie pour l'évaluer ultérieurement.

a) Indication :

La décision de la mise en route des antibiotiques passe par l'évaluation de la probabilité d'infection à partir des facteurs clinique, anamnestique et paraclinique.

(1) Suspicion d'infection materno-fœtale :

On se base sur les facteurs de risques maternels (fièvre, prélèvement vaginal positif, infection génitale), sur des facteurs de risque liés aux conditions de l'accouchement (prématurité inexplicée, rupture prématurée des membranes, hématome rétro-placentaire sans hypertension, liquide teinté non expliqué, souffrance fœtale aiguë non expliquée), sur la clinique du nouveau-né et sur la biologie de la mère et de l'enfant.

En cas de prématurité inexplicée, l'antibiothérapie est souvent débutée mais elle n'est pas systématique en cas d'absence d'autre facteur de risque.

En cas de naissance à terme, on distingue les suspicions d'infection materno-fœtale asymptomatiques et symptomatiques.

(a) Symptomatique :

En cas d'insuffisance respiratoire aiguë non expliquée, de trouble hémodynamique, de fièvre, de convulsions, l'antibiothérapie doit être débutée après les prélèvements (hémoculture, ECBU, recherche d'antigènes solubles de type Streptocoque du groupe B).

En cas de difficulté alimentaire, de geignement non expliqué, un bilan sanguin (NFS et PCR) sera demandé.

(b) Asymptomatique :

En cas de facteurs de risque, une aspiration gastrique est réalisée en salle de naissance et un bilan sanguin (NFS et PCR) est programmé à H8 et H24. En cas d'élévation de la PCR au-delà de 30 mg/l dans ce contexte, l'enfant est hospitalisé en néonatalogie pour mise en route d'une antibiothérapie après réalisation des prélèvements. Une antibiothérapie d'emblée peut se discuter en cas de chorioamniotite, de facteurs de risque associés.

(2) Suspicion d'infection secondaire :

Des anomalies cliniques (dégradation respiratoire, apnée, tachycardie, fièvre, troubles hémodynamiques non expliqués) ou biologiques (hyperglycémie et glycosurie, anémie, leucopénie, thrombopénie non expliquées) amènent le clinicien à prescrire une hémoculture, une NFS et une PCR. En cas de gravité clinique, l'antibiothérapie est débutée tout de suite. Dans le cas contraire, on attend la confirmation d'anomalies biologiques. Le bilan infectieux est demandé d'autant plus facilement qu'il existe des facteurs de risques d'infection nosocomiale (cathéter veineux central, ventilation artificielle, petit âge gestationnel, hypotrophie). En cas d'entérococolite ulcéro-nécrosante, l'antibiothérapie est débutée tout de suite le plus souvent (vancomycine ou ticarcilline-acide clavulanique plus amikacine).

b) Nature de l'antibiothérapie :

(1) En cas d'infection materno-fœtale :

En première intention, l'association intraveineuse amoxicilline (Clamoxyl®) plus amikacine (Amiklin®) est utilisée. Le céfotaxime (Claforan®) est utilisé en trithérapie en cas de suspicion d'Escherichia coli résistant et si la probabilité d'infection est grande.

En cas d'infection à Mycoplasme ou Chlamydiae, la ciprofloxacine (Ciflox®) est utilisée.

Un relais per os par amoxicilline seule (Clamoxyl®) est possible en cas de guérison rapide et après négativation de la PCR.

(2) En cas d'infection secondaire :

L'association vancomycine plus amikacine est retenue en première intention. Parfois la rifampicine (Rifadine®) est associée en trithérapie pendant les deux premiers jours. Les autres antibiotiques utilisés en deuxième intention sont : la fosfomycine (Fosfocine®), l'acide fusidique (Fucidine®), l'imipénème (Tiénam®) en bi ou triple antibiothérapie toujours en association avec l'amikacine.

En cas d'infection à champignons, c'est le fluconazole (Triflucan®) qui est utilisé en première intention..

La pristinamycine (Pyostacine®) est employée per os en relais du traitement intraveineux en cas d'infection à Staphylocoque, de négativation de la PCR et d'absence de voie veineuse.

c) Posologie :

Les posologies utilisées sont des hautes doses couvrant une atteinte méningée car l'habitude est de ne réserver une ponction lombaire qu'en cas de symptomatologie a priori évocatrice de méningite et non de façon systématique.

Elles sont fonction de l'âge gestationnel et de l'âge post-natal.

d) Durée :

Elle n'est pas protocolaire et elle est étudiée au cas par cas. Elle est fonction du type d'infection (septicémie de 10 à 14 jours, méningite 21 jours), du germe, de la clinique et des examens biologiques. L'arrêt du traitement s'impose avant le quatrième jour de traitement en cas de retour négatif du bilan infectieux.

IV. Résultats

A. Septicémies materno-fœtales :

Les germes retrouvés, les facteurs de risque obstétricaux, les signes cliniques, biologiques et bactériologiques chez le nouveau-né sont analysés dans cette partie. De même, nous évaluons la pertinence du protocole d'antibiothérapie qui sera développé à la fin de la discussion.

Nous avons recueilli les hémocultures positives pendant la période du 01-01-99 au 30-11-00 dans le service de néonatalogie de la Maternité de Nancy grâce au travail de madame le Docteur Weber, chef de service du laboratoire de bactériologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy. Nous avons pu sélectionner les hémocultures positives pendant les cinq premiers jours de vie, ce qui correspond à la période des infections materno-fœtales précoces.

Au total, on dénombre 37 hémocultures positives. Après examen des dossiers, on distingue 10 infections materno-fœtales confirmées, une infection urinaire sans origine maternelle, deux septicémies nosocomiales, et 24 contaminations ou souillures (avec 3 hémocultures positives pour deux germes simultanés). Parmi les « souillures », il y a 23 *Staphylococcus coagulase négatif* (85% des contaminations), un *Acinetobacter*, un *Flavimonas*, un *Burckdolderia*, et un *Staphylococcus aureus*. Dans 12 cas sur 24, il existe bien une infection materno-fœtale mais à un germe différent ou non identifié, un cas d'entérocolite ulcéro-nécrosante et dans 11 cas il n'y a aucune infection (46%). Dans le but d'évaluer globalement les facteurs de risques retrouvés à Nancy d'infections néonatales précoces et de tester la pertinence du protocole d'antibiothérapie qui sera développé plus loin, nous avons analysé plus particulièrement les 10 vraies septicémies materno-fœtales (tableau 2).

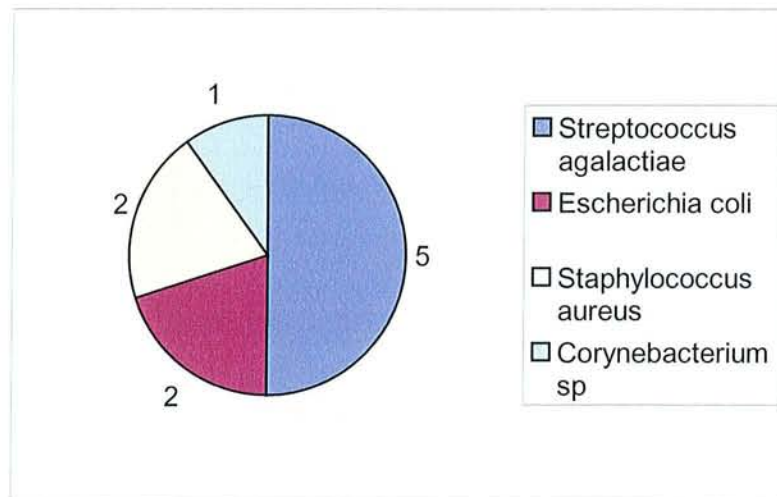
Tableau 2 : Infections materno-fœtales confirmées : caractéristiques du diagnostic et antibiothérapie utilisée

| Germe à l'hémoculture | Jour de prélèvement | Terme (SA) | Asp. Gast. Informative | Autres examens informatifs | Traitement grâce à la clinique | Traitement grâce à la biologie | Triple antibiothérapie | Protocole : indication de triple antibiothérapie | Si Clamoxyl® et Amiklin® | Protocole : traitement immédiat | Différence avec le protocole |
|-----------------------|---------------------|------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------|--|--------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| Strepto B | J0 | 26 | oui | | oui | | oui | oui | S sur les deux | oui | non |
| Strepto B | J1 | 39 | non faite | | oui | oui | | | S sur les deux | | non |
| Strepto B | J1 | 36 | oui | | oui | oui | | | S sur les deux | | non |
| Strepto B | J1 | 39 | non faite | ECBU et AgS | | oui | | | S sur les deux | | non |
| E. coli | J0 | 32 | oui | | | oui | | | S grâce à l'amiklin | oui | non |
| E. coli | J0 | 30 | oui mais deux germes | | | | oui | oui | S grâce à l'amiklin | oui | non |
| Staph aureus | J2 | 32 | ND | | oui | oui | oui | non | S sur les deux | | non |
| Staph aureus | J1 | 38 | Oui | | | oui | | | S sur les deux | | non |
| Corynebacterium | J0 | 35 | oui mais seulement rares germes | | oui | | pas le temps | | S sur les deux | | non |
| Strepto B | J1 | 39 | Oui | | | oui | | | S sur les deux | | non |

On peut retenir que l'aspiration gastrique est informative 7 fois sur 8 et qu'il faut prendre en considération malgré tout un résultat avec seulement de « rares germes » (1 cas) ou lorsque la flore n'est pas monomorphe (1 cas). Dans les deux cas où l'aspiration gastrique n'a pas été faite, un cas aurait nécessité sa réalisation dans le protocole qui sera défini plus loin. Dans ces deux cas, l'apport de l'ECBU et des antigènes solubles n'était informatif que dans un cas. En suivant le protocole, seuls trois enfants sur dix auraient été traités dès la naissance sur les seuls facteurs de risque obstétricaux. La clinique a contribué à la mise en route de l'antibiothérapie dans 5 cas sur 10 et la biologie dans 7 cas sur 10. Une triple antibiothérapie initiale a été proposée dans trois situations sur neuf. En suivant le protocole seulement deux enfants auraient bénéficié d'une triple antibiothérapie. Si la double antibiothérapie avait été prescrite à tous les enfants, le traitement aurait été actif dans les 10 situations car les deux *Escherichia coli* étaient sensibles à l'Amiklin® et les deux *Staphylocoques aureus* étaient sensibles à la méticilline et aux aminosides. Alors que le protocole n'était pas rédigé mais qu'il était seulement globalement bien codifié avec des ajustements individuels, on peut être rassuré de constater que les indications de mise en route de l'antibiothérapie pour ces 10 septicémies auraient été les mêmes avec le protocole final proposé à l'issue de ce travail.

Parmi les germes identifiés, le streptocoque du groupe B reste le plus fréquent dans les infections materno-fœtales, suivi d'*Escherichia coli* (figure 2).

Figure 2 : répartition des germes dans les septicémies des infections materno-fœtales



La sensibilité des germes retrouvés au niveau des hémocultures a été étudiée. Pour cela, les résultats sont présentés sous deux formes. La première représentation est la moyenne des germes sensibles, intermédiaires ou résistants pour un antibiotique considéré (figure 3). La seconde est la moyenne des diamètres d'inhibition de la croissance bactérienne pour chaque antibiotique (figure 4). Si l'on considère l'ensemble des germes des infections materno-fœtales, on retient la grande sensibilité pour la rifadine et de la fosfocine. Pour le streptocoque du groupe B, on note qu'il reste multi-sensible. Simplement, on retiendra une sensibilité faible pour les fluoro-quinolones (figure 5 et 6). Quant à l'Escherichia coli, il n'est pas sensible à la pénicilline du groupe A, et l'adjonction d'un inhibiteur de la β -lactamase n'apporte pas un grand bénéfice. Par contre, le céfotaxime est constamment efficace, ainsi que les fluoroquinolones (figure 7 et 8). Les antibiogrammes des germes identifiés permettent de confirmer la pertinence du protocole utilisé dans notre service au regard de notre écologie locale.

Figure 3 : antibiogramme moyen des germes lors des septicémies des infections materno-foetales

(sensible = s, intermédiaire = i, résistant = r)

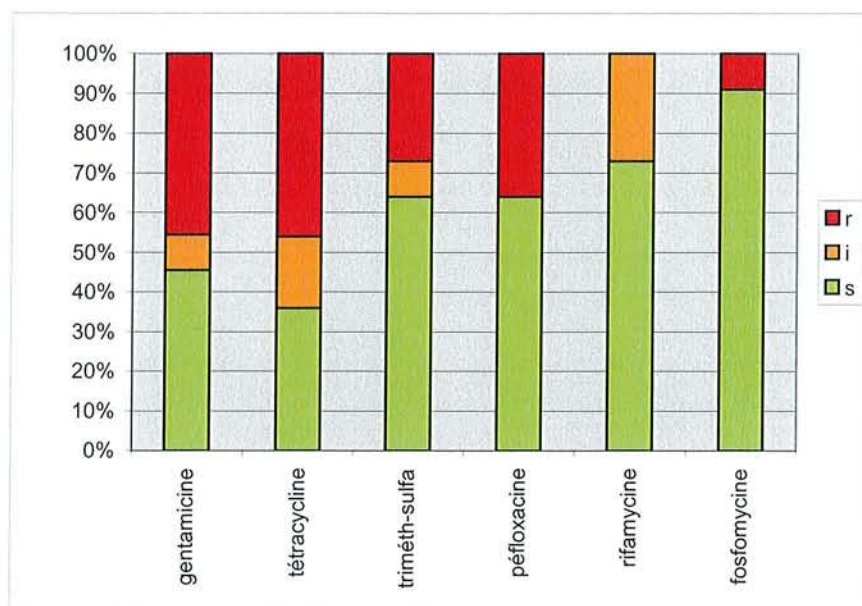


Figure 4 : antibiogramme moyen des germes lors des septicémies des infections materno-foetales en fonction du diamètre d'inhibition mesuré pour chaque germe

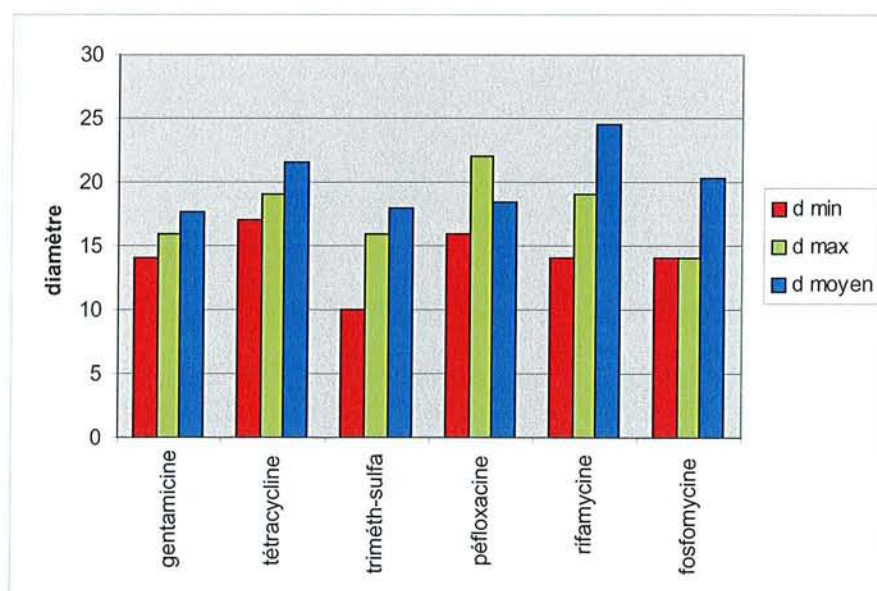


Figure 5 : sensibilité des cinq *Streptococcus agalactiae* des septicémies materno-foetales (Sensible, intermédiaire, résistant)

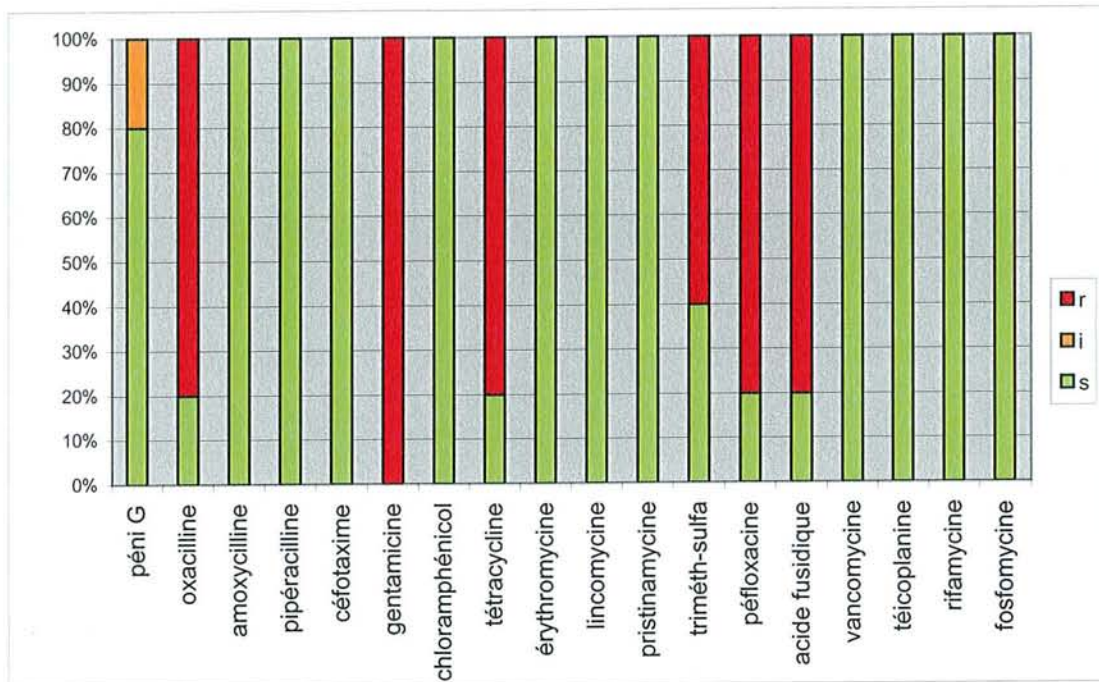


Figure 6 : sensibilité des cinq *Streptococcus agalactiae* sur les septicémies materno-foetales en fonction du diamètre d'inhibition des antibiogrammes

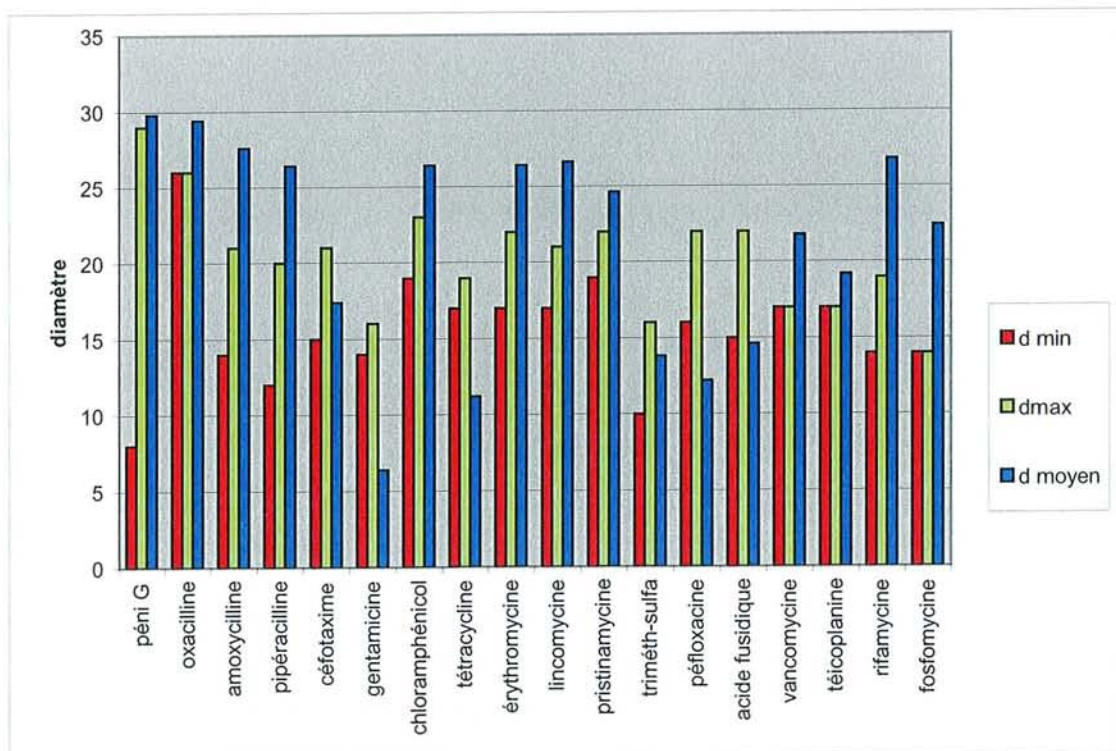


figure 7 : sensibilité des 3 Escherichia coli des infections materno-foetales
(sensible, intermédiaire, résistant)

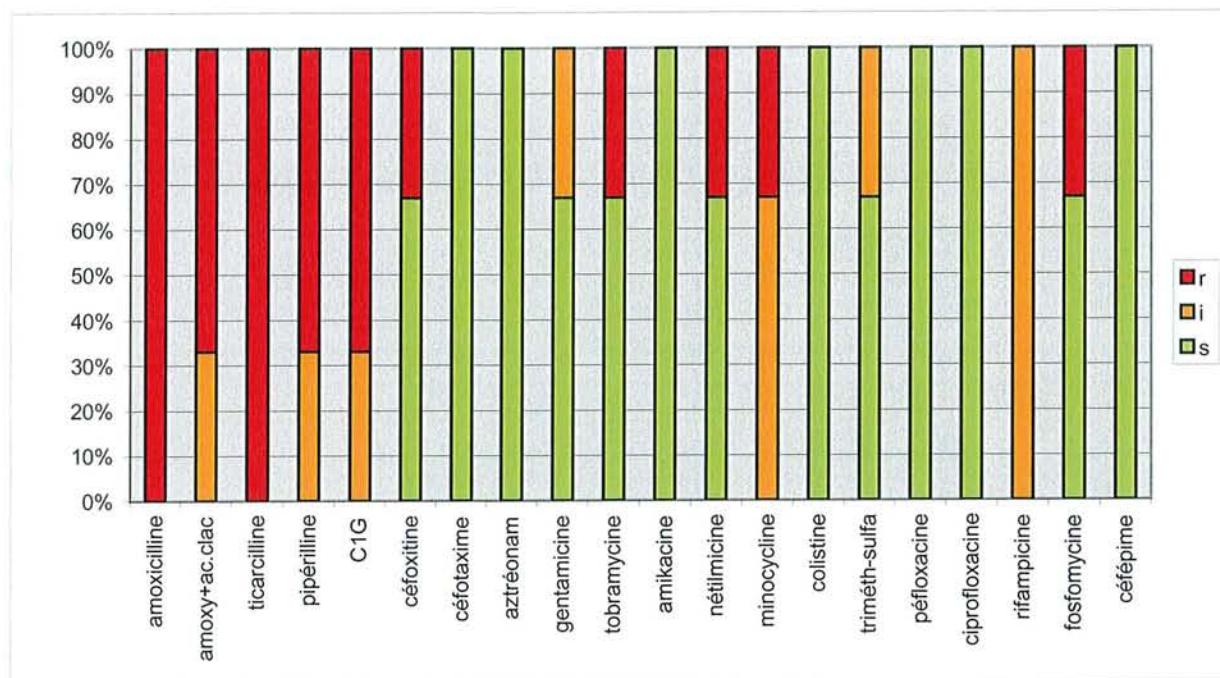
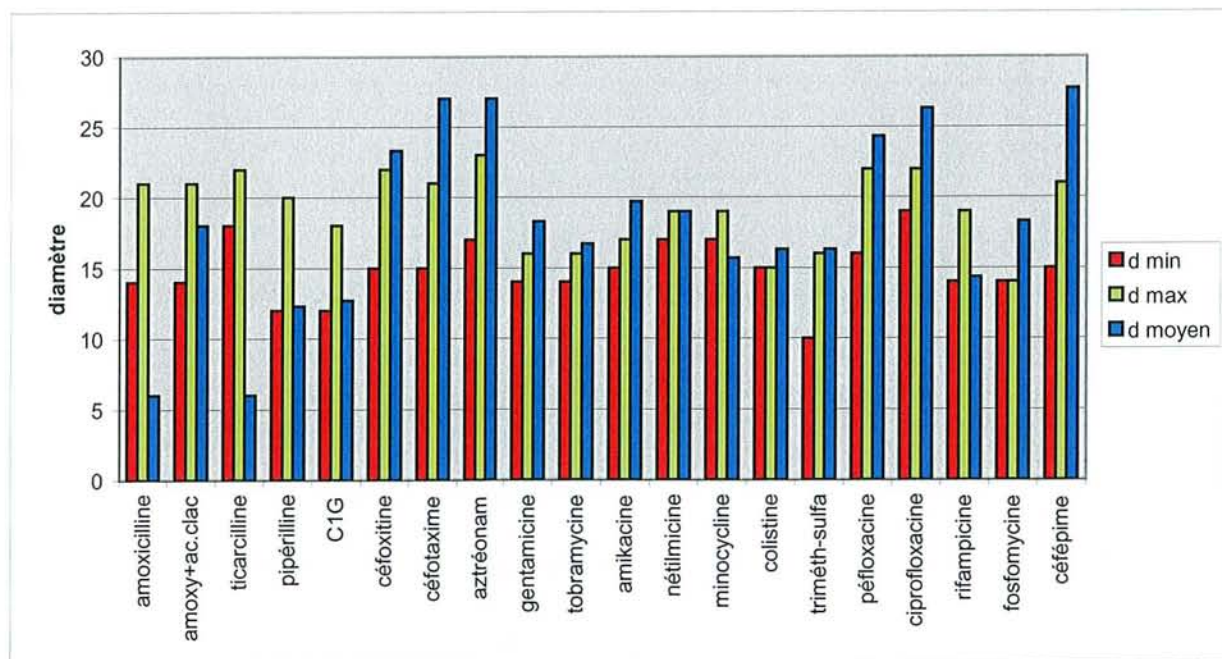


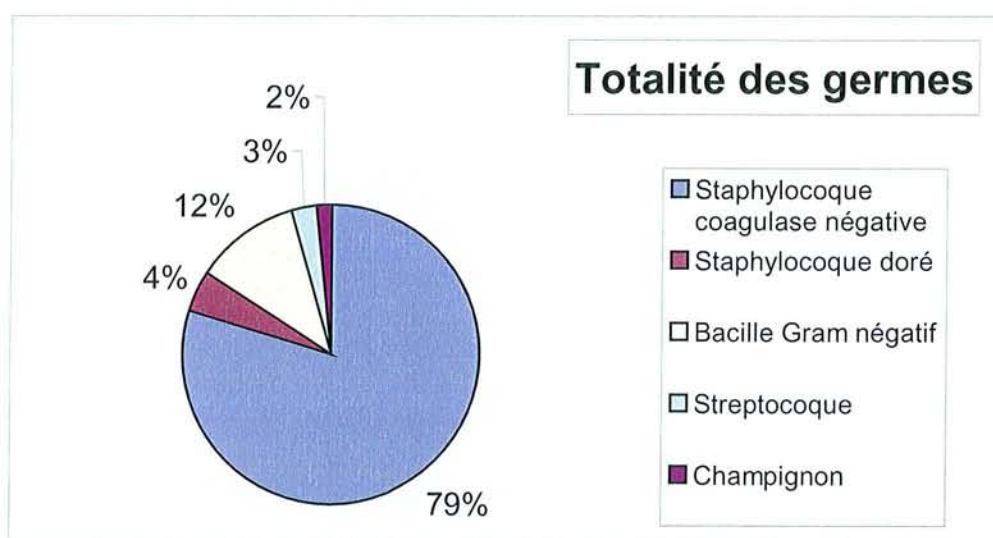
Figure 8 : sensibilité des 3 Escherichia coli des septicémies materno-foetales en fonction du diamètre d'inhibition à l'antibiogramme



B. Les septicémies nosocomiales :

Afin de connaître la répartition des germes rencontrés dans le service de réanimation néonatale de la Maternité de Nancy, l'ensemble des hémocultures positives pendant la période considérée a été confronté aux éléments cliniques, biologiques recueillis dans les dossiers médicaux des patients pour affirmer le diagnostic de septicémie nosocomiale (figure 9). Au total, ce sont 114 germes qui ont été analysés dont 3 levures. Pour ces levures, il s'agit de *Candida albicans* dont la sensibilité est bonne pour l'ensemble des antimycosiques testés (Amphotéricine B ou Fungizone®, 5 F cytosine ou Ancotil®, Nystatine ou Mycostatine®, Miconazole ou Daktarin®, Econazole ou Pévaryl®, Kétoconazole ou Nizoral®, Tioconazole ou Trosyd®, Clotimazole ou Trimysten®, Fluconazole ou Triflucan®, Itraconazole ou Sporanox®). Parmi les 111 bactéries retrouvées, on dénombre 9 hémocultures positives à deux germes.

Figure 9 : répartition de l'ensemble des germes retrouvés dans des septicémies nosocomiales



Les Staphylocoques coagulase négatif sont les germes les plus souvent retrouvés dans les septicémies nosocomiales. Les bacilles Gram négatif se placent en deuxième position. Le Staphylocoque epidermidis est le plus fréquent des Staphylocoques coagulase négatif alors que les pseudomonas sont les plus fréquents des bacilles Gram négatif, suivis d'Escherichia coli (figures 10 et 11). Les germes retrouvés au niveau des hémocultures sont 77 :

- Staphylocoques coagulase négatif,
- 6 Ralstonia picketti (anciennement Pseudomonas),
- 4 Staphylococcus aureus,
- 2 Escherichia coli,
- 3 Candida albicans,
- 2 Klebsiella sp,
- 2 Streptococcus mitis,
- 1 Enterococcus faecalis,
- 1 Enterobacter cloacae,
- 1 Burkholderia cepacia (anciennement Pseudomonas).

Neuf hémocultures sont positives à deux germes. Les deux streptocoques isolés sont associés à un Staphylocoque coagulase négatif. Pour les septicémies à Escherichia coli, elles ont eu lieu respectivement au 6° et 15° jour. L'examen attentif du dossier de la septicémie découverte au 6° jour permet d'éliminer une éventuelle infection materno-fœtale tardive.

Figure 10 : répartition des septicémies nosocomiales à Staphylocoques coagulase négatif

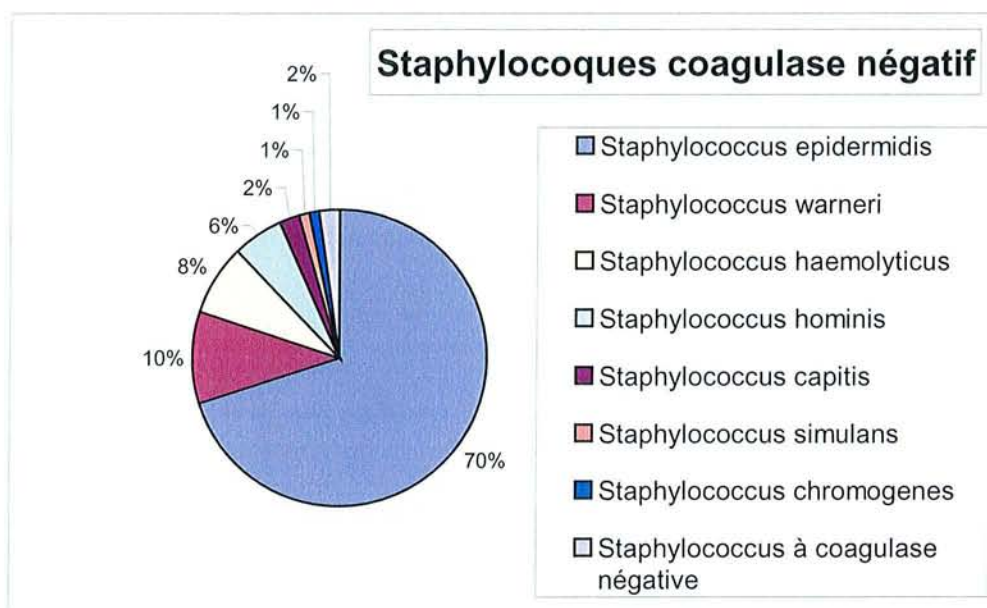
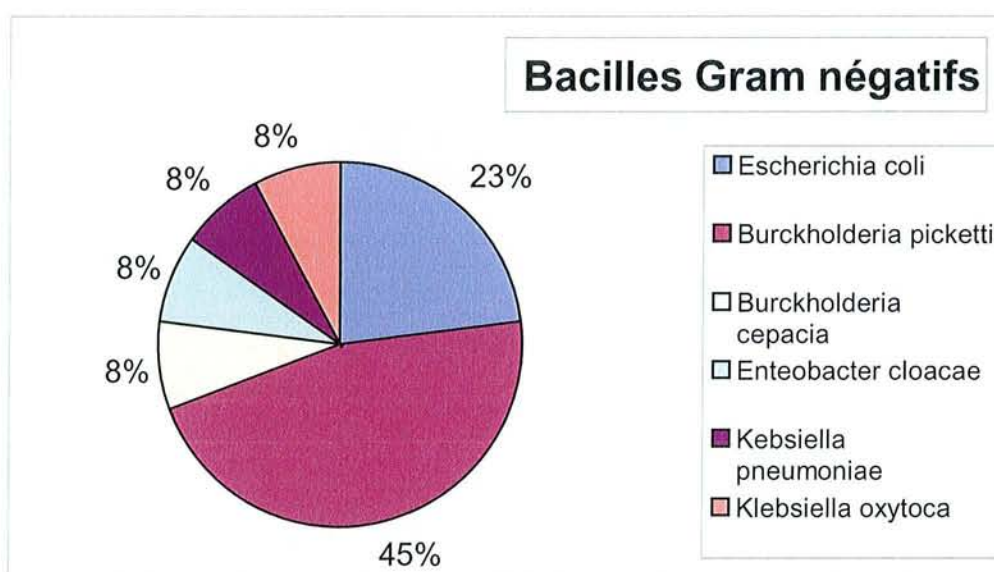


Figure 11 : répartition des germes des septicémies nosocomiales à bacilles Gram négatif



Parmi les antibiotiques étudiés sur les antibiogrammes et utilisables en néonatalogie, on retient que seul le Bactrim® est efficace sur tous les germes retrouvés. Si l'on considère les Staphylocoques coagulase négatif (figures 12 et 13), la sensibilité est de 100% pour la vancomycine, moindre pour la teicoplanine et proche de 100% pour

la pristinamycine (en traitement de relais per os). Les fluoroquinolones sont en fait peu efficaces. La sensibilité est identique entre la rifadine, la fosfocine et l'acide fusidique, ce qui ne permet pas de proposer l'un plutôt que l'autre si l'on choisit d'adjoindre à l'association Vancocine®-Amiklin® un troisième antibiotique. Le Staphylocoque aureus reste multi-sensible (figures 14 et 15).

En cas d'hémoculture positive à cocci Gram positif, la vancomycine est efficace dans 100% des cas (figures 16 et 17).

En cas d'hémoculture positive à bacille Gram négatif (figures 18 et 19), Ciflox® et Axépim® sont constamment efficaces et le Bactrim® est efficace dans 90% des cas. La pipérilline est un bon antibiotique puisque 75% des souches sont sensibles. Le Claventin® (ticarcilline-acide clavulanique) que nous avons l'habitude d'utiliser n'est pas évaluable mais la ticarcilline seule a une efficacité médiocre de 20%. Si l'on considère uniquement les pseudomonas parmi les bacilles Gram négatif (figures 20 et 21), le Claventin® et Azactam® sont constamment inefficaces mais Pipérilline®, Axépim®, et le Ciflox® ont une sensibilité de 100%. Le Tiénam® est inconstamment efficace mais sa sensibilité est meilleure que celle du Fortum®.

Figure 12 : antibiogramme moyen des 90 Staphylocoques coagulase négatif retrouvés aux hémocultures des septicémies nosocomiales (sensible, intermédiaire, résistant)

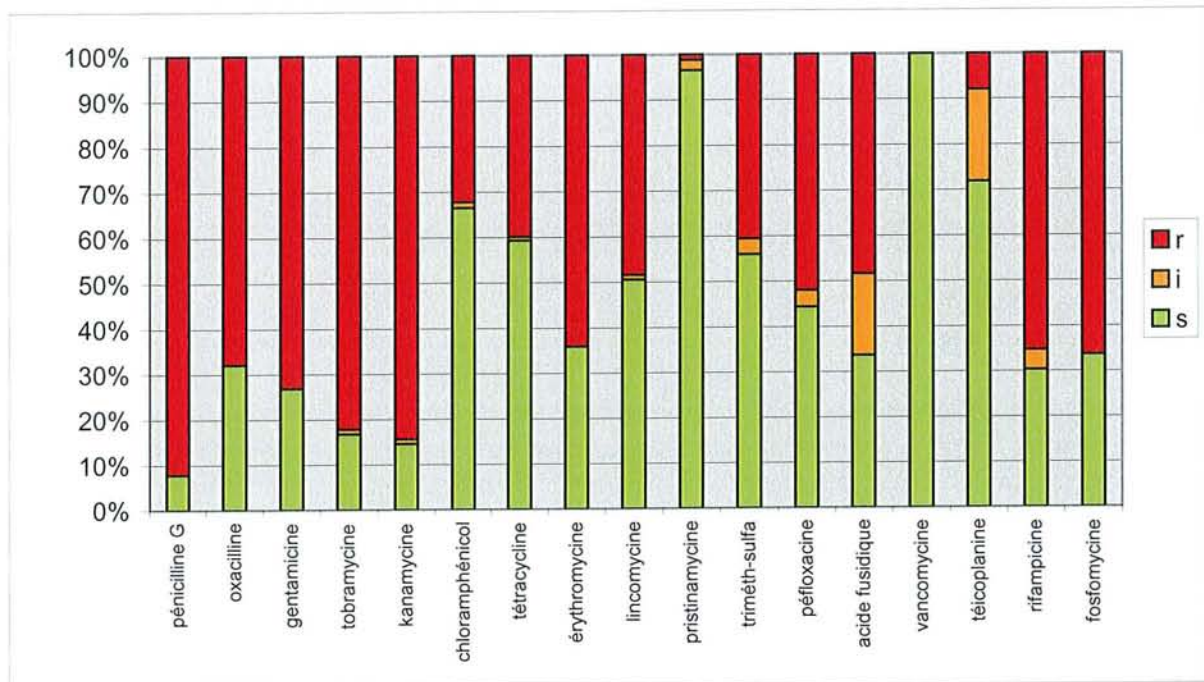


Figure 13 : antibiogramme moyen des 90 Staphylocoques coagulase négatif retrouvés aux hémocultures des septicémies nosocomiales en fonction des disques d'inhibition

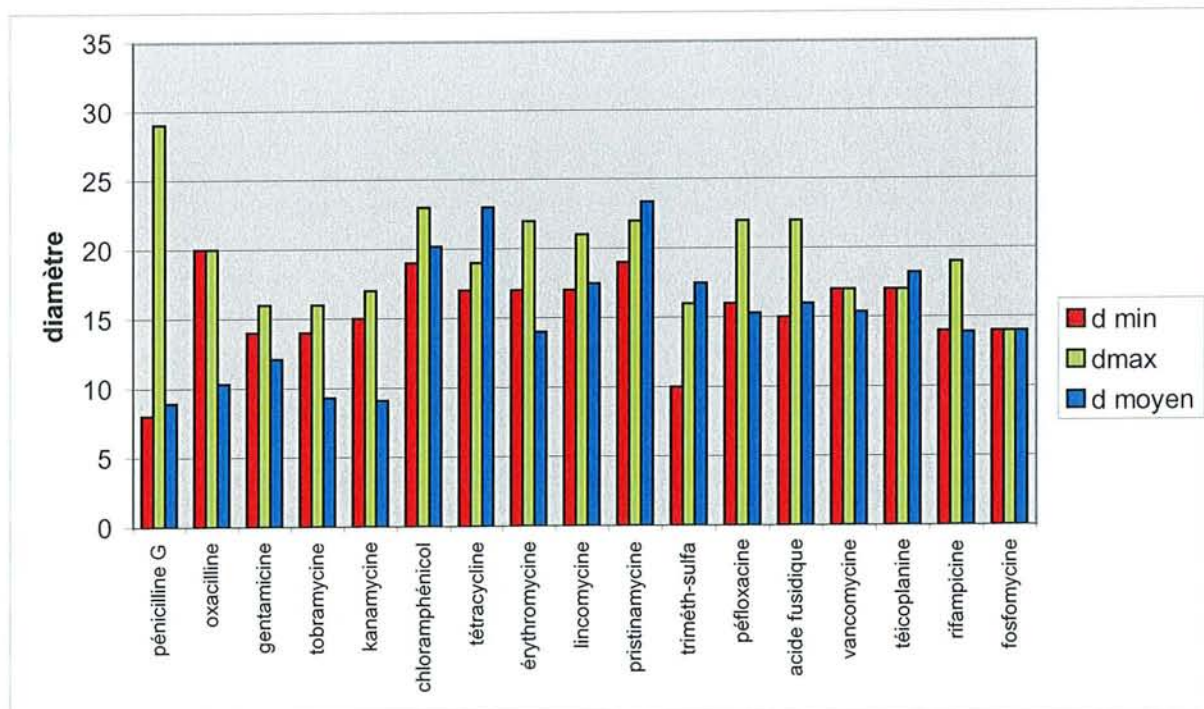


Figure 14 : antibiogramme des 5 Staphylocoques aureus retrouvés aux hémocultures des septicémies nosocomiales (sensible, intermédiaire, résistant)

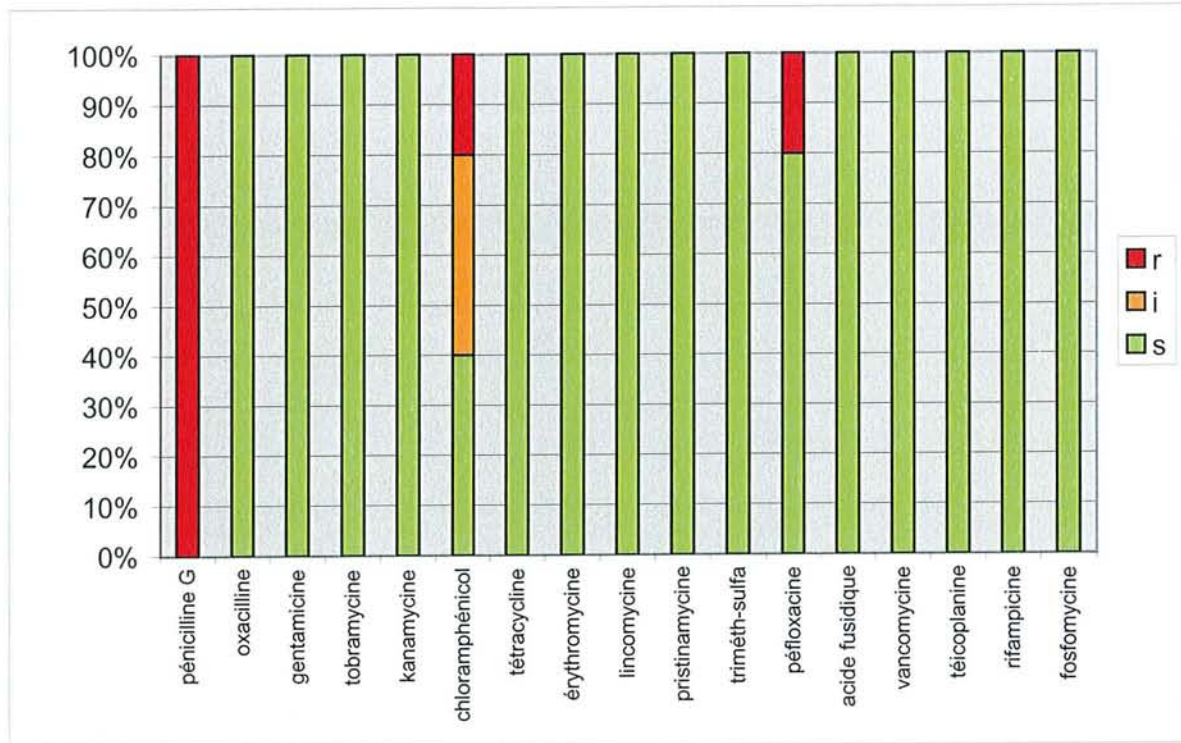


Figure 15 : antibiogramme des 5 Staphylocoques aureus des hémocultures des septicémies nosocomiales en fonction des disques d'inhibition

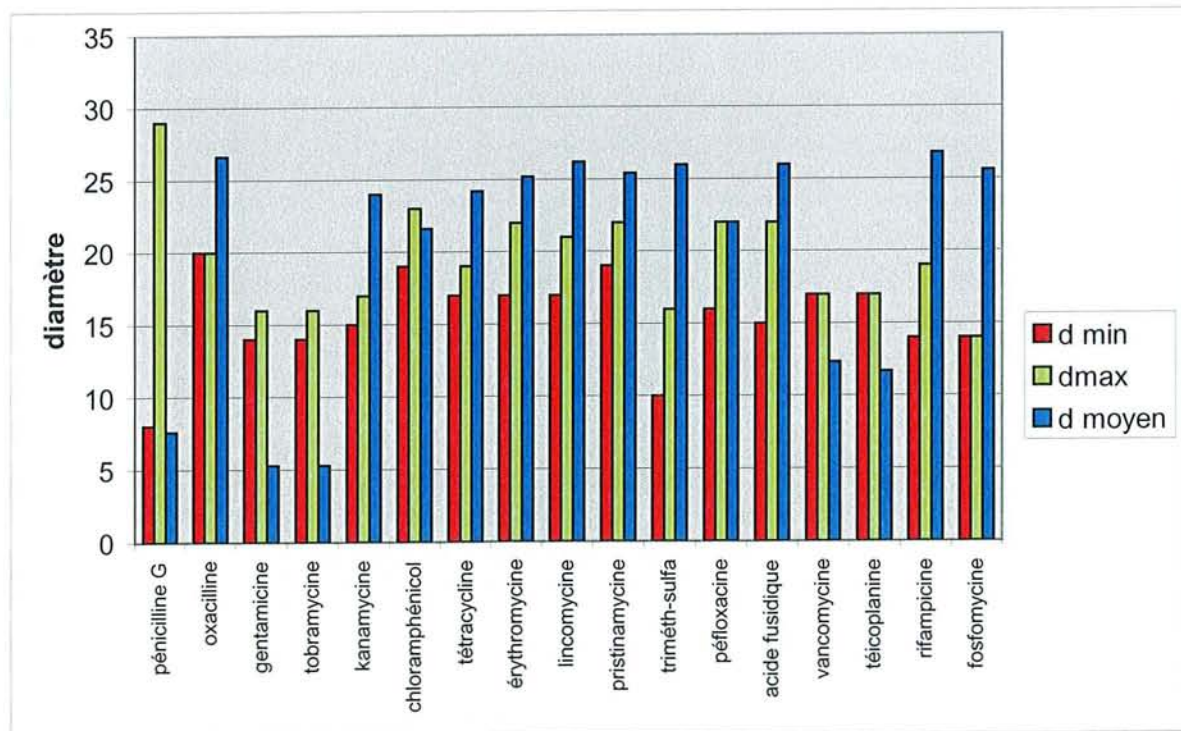


Figure 16 : antibiogramme moyen des septicémies nosocomiales à cocci Gram positif (sensible, intermédiaire, résistant)

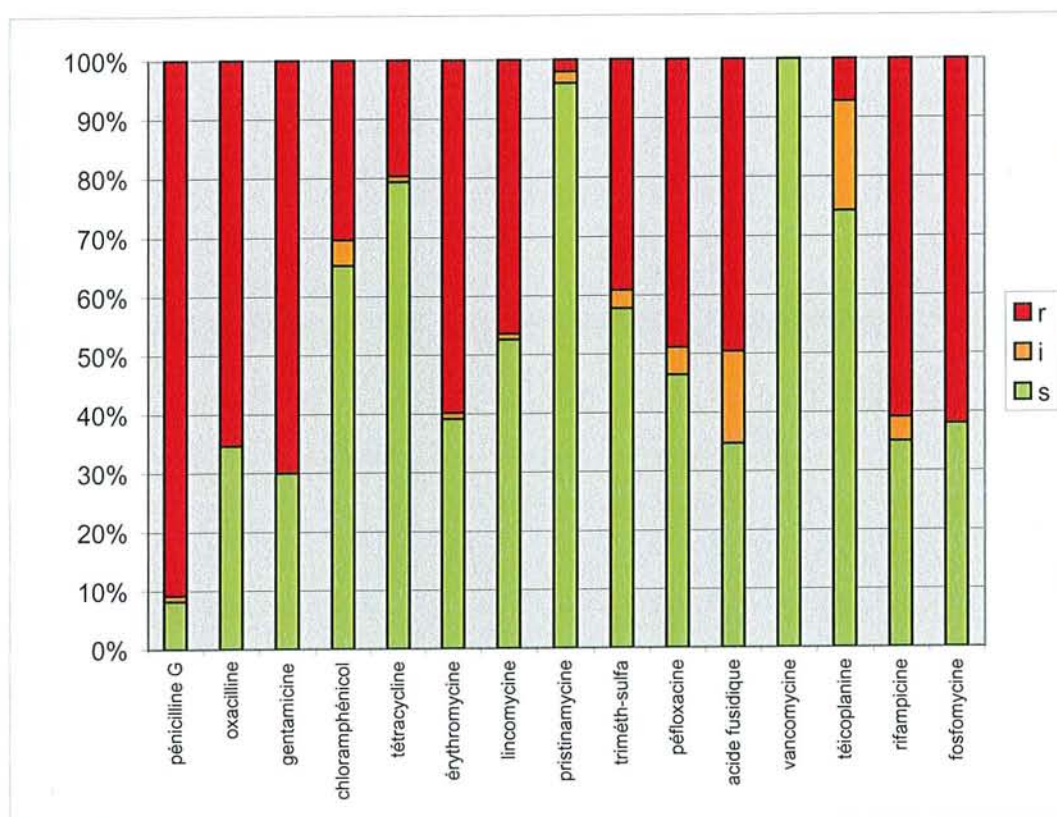


Figure 17 : antibiogramme moyen des septicémies nosocomiales à cocci Gram positif en fonction du diamètre d'inhibition

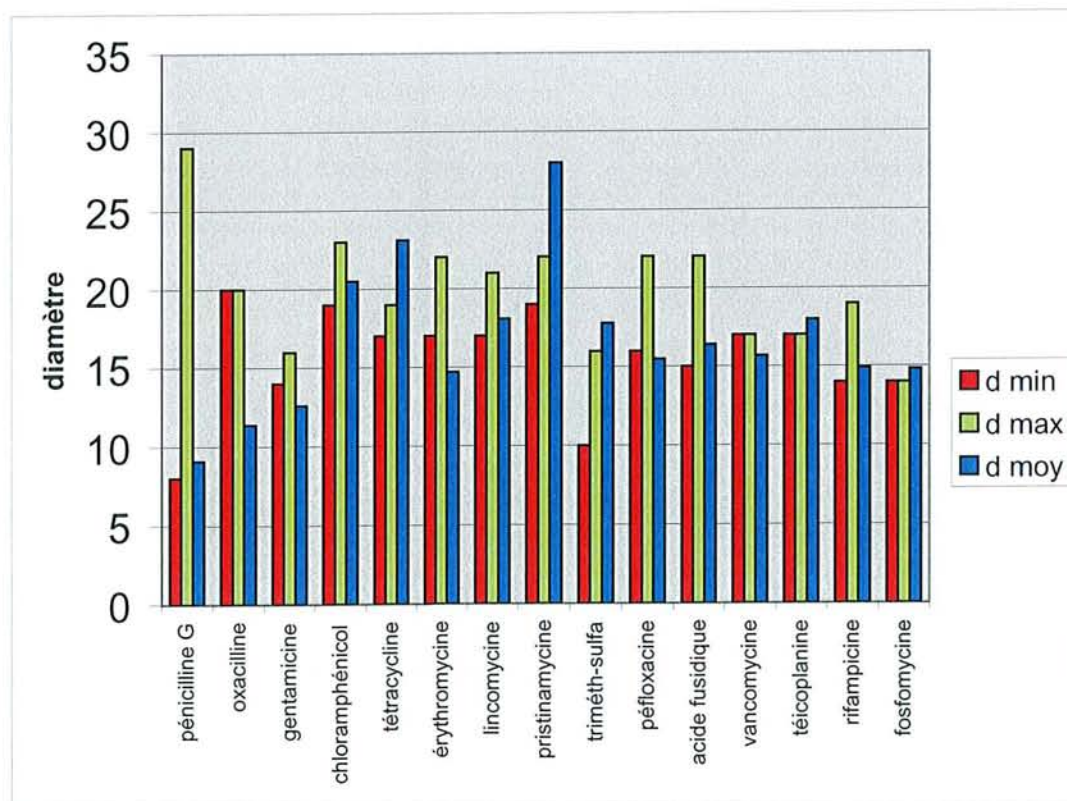


Figure 18 : antibiogramme moyen des septicémies nosocomiales à bacilles Gram négatif (sensible, intermédiaire, résistant) (3 *Escherichia coli*, 6 *Burckholderia picketti*, 1 *Burckolderia cepacia*, 1 *Enterobacter cloacae*, 1 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Klebsiella oxytoca*)

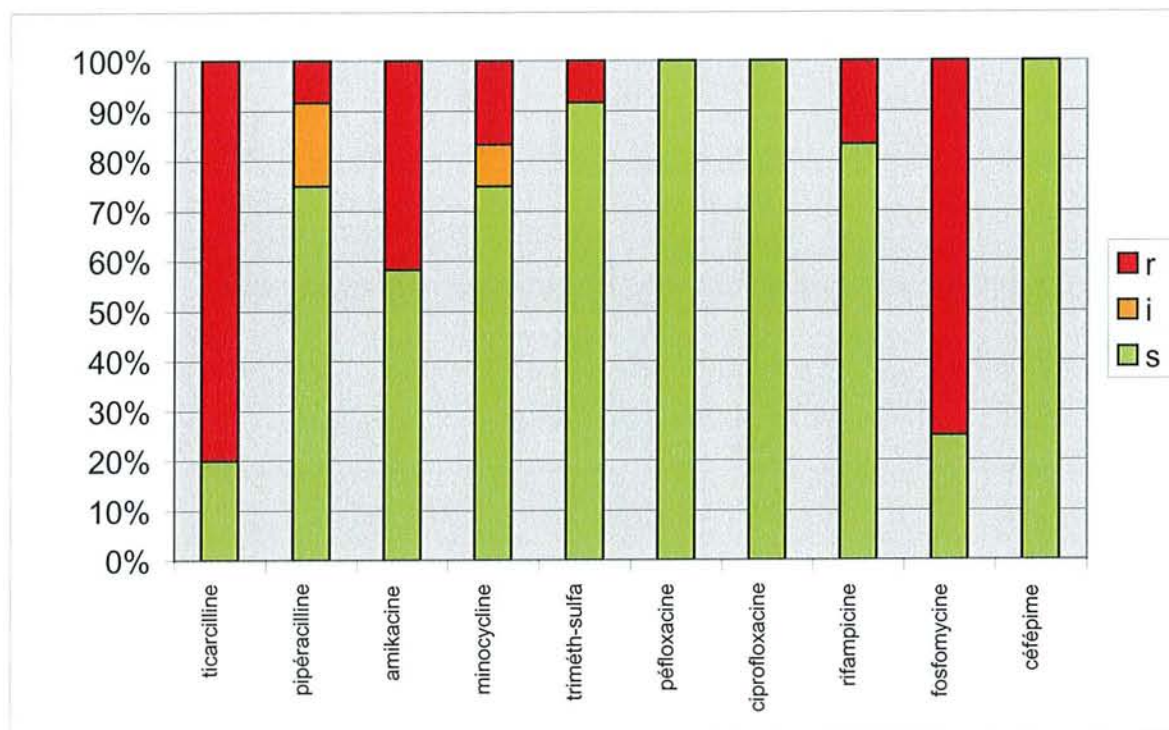


Figure 19 : antibiogramme moyen des septicémies nosocomiales à bacilles gram négatif en fonction des disques d'inhibition

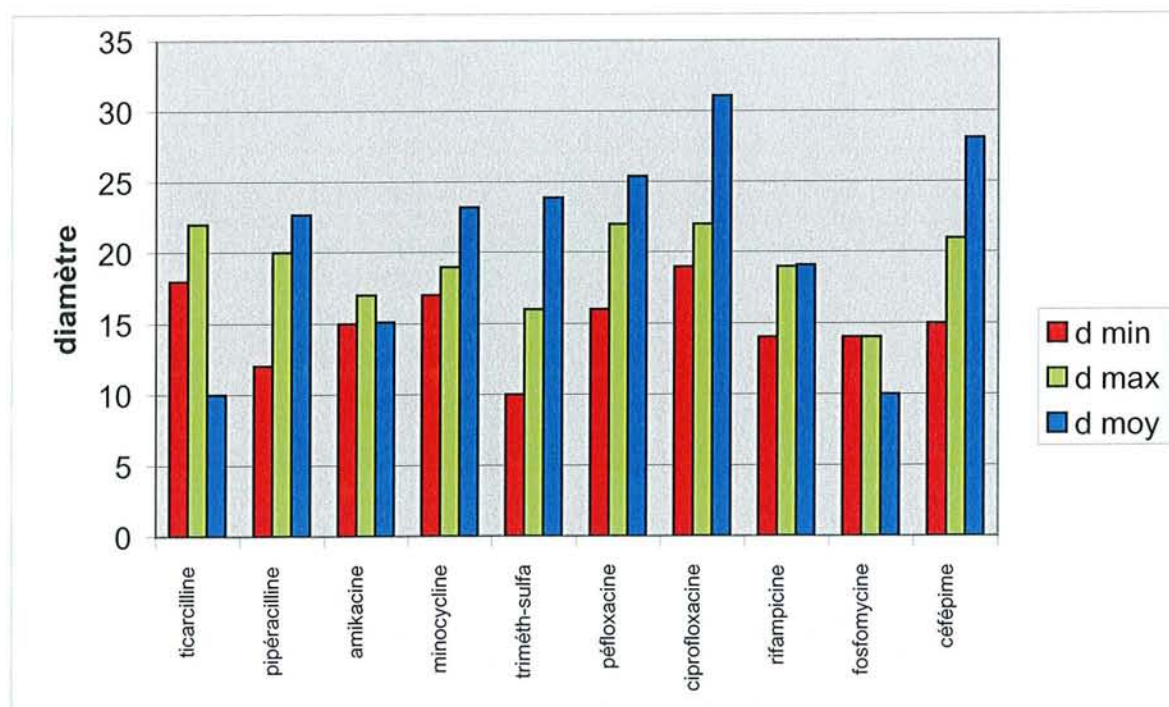


Figure 20 : antibiogramme des septicémies nosocomiales à *Pseudomonas* (6 *Burckholderia picketti*, 1 *Burckholderia cepacia*) (sensible, intermédiaire, résistant)

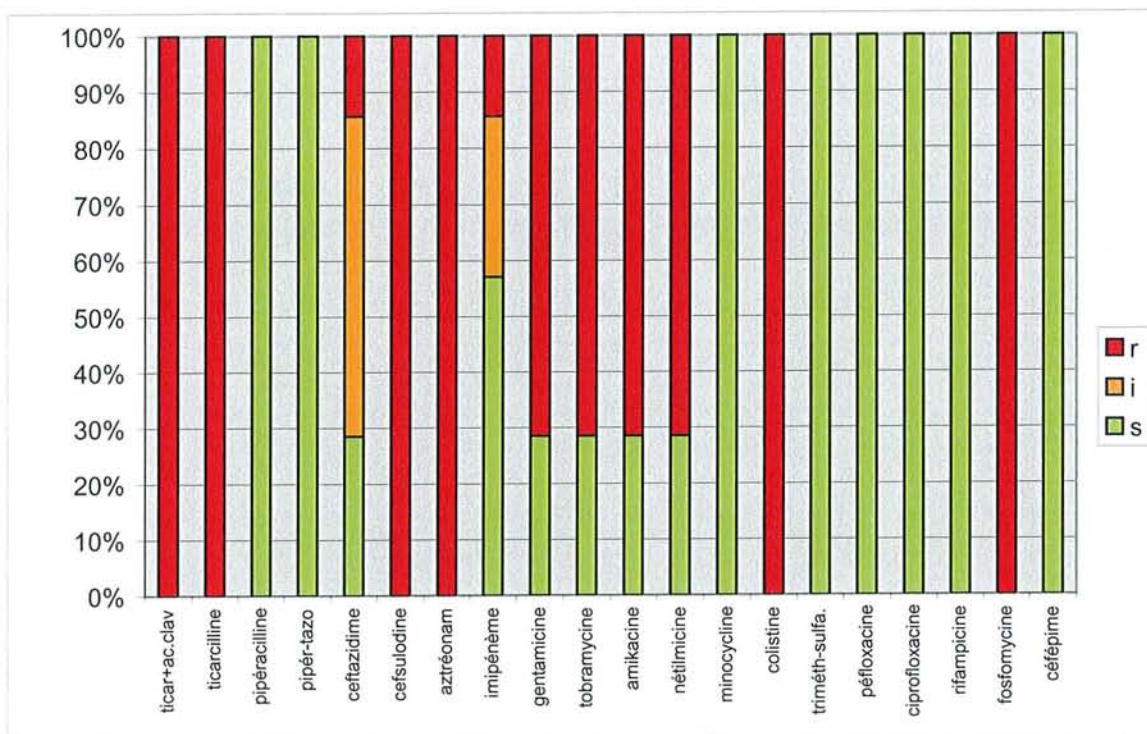
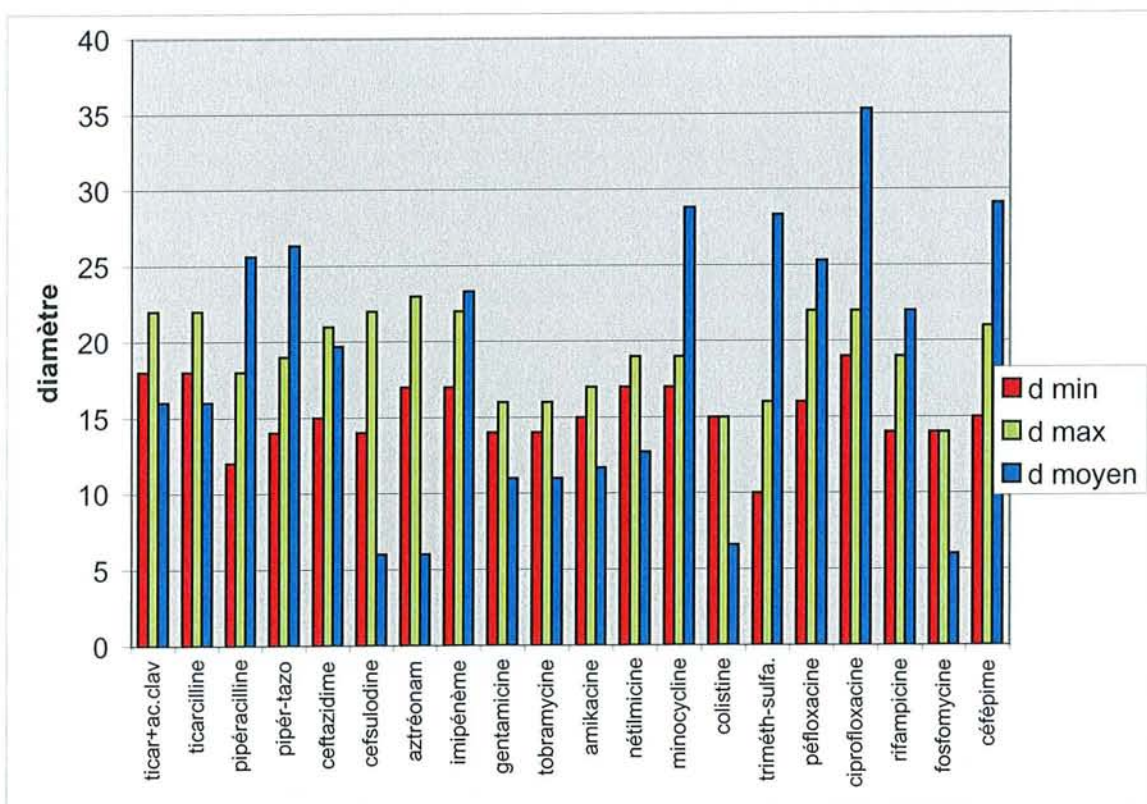


Figure 21 : antibiogramme des septicémies nosocomiales à *Pseudomonas* en fonction des disques d'inhibition



1. Caractéristiques de la population :

Les caractéristiques de la population sont présentées selon la survenue ou non d'une septicémie nosocomiale. Quatre vingt onze enfants ont présenté une septicémie nosocomiale, 288 n'en ont pas présenté pendant la période étudiée. Les facteurs significativement différents entre les enfants qui ont et qui n'ont pas présenté de septicémies nosocomiales sont le type de grossesse, la présence d'une maladie des membranes hyalines, l'âge gestationnel, le poids de naissance, et le retard de croissance (tableau 3).

Tableau 3 : caractéristiques de la population

| | N=37 g | Septicémie (%) | Pas de septicémie (%) | p |
|----------------------------------|-----------|----------------|-----------------------|-------------------|
| Antibiotiques avant la naissance | | | | * |
| Non | 203 | 45 (49.5) | 158 (54.9) | |
| De 0 à 48 heures | 86 | 22 (24.2) | 64 (22.2) | |
| Plus de 48 heures | 90 | 24 (26.3) | 66 (22.9) | |
| Type de grossesse | | | | <10 ⁻² |
| simple | 250 | 71 (78.0) | 179 (62.2) | |
| multiple | 129 | 20 (22.0) | 109 (37.8) | |
| Sexe masculin | 195 | 45 (49.5) | 150 (52.1) | * |
| Naissance sur site | 318 | 80 (87.9) | 238 (82.6) | * |
| Hypertension gravidique | 76 | 15(16.5) | 61 (21.2) | * |
| Corticoïdes anténatals | 264 | 64 (70.3) | 200 (69.4) | * |
| Maladie des membranes hyalines | 237 | 70 (76.9) | 167 (58.0) | <10 ⁻³ |
| Taux de neutrophiles Φ | | | | * |
| < 1000 / mm ³ | 15 | 4 (5.3) | 11 (4.9) | |
| 1000 – 9000 / mm ³ | 210 | 48 (63.1) | 162 (72.0) | |
| > 9000 / mm ³ | 76 | 24 (31.6) | 52 (23.1) | |
| Age gestationnel | | | | <10 ⁻⁴ |
| > 29 semaines | 214 | 25 (27.5) | 189 (65.6) | |
| Entre 27 et 29 semaines | 124 | 42 (46.1) | 82 (28.5) | |
| < 27 semaines | 41 | 24 (26.4) | 17 (5.9) | |
| Poids de naissance | | | | <10 ⁻⁴ |
| < 1000 g | 100 | 41 (45.0) | 59 (20.5) | |
| Entre 1000 et 1500 g | 145 | 38 (41.8) | 107 (37.1) | |
| > 1500 g | 134 | 12 (13.2) | 122 (42.4) | |
| Retard de croissance | 52 | 25 (27.5) | 27 (9.4) | <10 ⁻⁴ |
| Décès | 36 | 11 (12.1) | 25 (8.7) | * |

* p>0.05

Φ pendant les 24 premières heures de vie. Soixante dix huit résultats sont exclus car trop tardifs

2. Influence de la durée de l'exposition :

L'âge médian de survenue de la septicémie nosocomiale est de 14 jours (tableau 4).

La durée de l'hospitalisation est plus longue en cas de septicémie nosocomiale.

Parmi ceux qui sont morts, l'âge du décès est plus grand en cas de septicémie. Ceux qui ont fait une septicémie ont une durée de pose de Jonathan plus grande.

Tableau 4 : influence de la durée de l'exposition (n = 379 dossiers étudiés)

| | Total Médiane (interquartile) | Nouveau-né septicémique | Nouveau-né non septicémique | p |
|---|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Durée d'hospitalisation en jours | 39 (36-84) | 72 (36-84) | 34 (18-54) | <10 ⁻⁴ |
| Age au moment du décès en jours | 10 (7-18) | 18 (12-21) | 8 (6-11) | <10 ⁻³ |
| Age au moment de la septicémie en jours | | 14 (9-21) | | |
| Nombre de jours avec un Jonathan | 5 (3-6) | 5 (4-7) | 3 (4-6) | 0.03 |

3. Influence des soins médicaux:

Les facteurs liés à la prise en charge médicale et qui ont pu avoir une influence sur la survenue d'une septicémie nosocomiale sont décrits dans le tableau 5. Il s'agit d'une analyse univariée. On ne retrouve pas d'influence de l'antibiothérapie initiale, mais elle est mentionnée malgré tout puisque c'est ce facteur que nous avons choisi d'étudier en priorité.

Tableau 5 : influence des soins médicaux

| Facteurs de risque analysés | | Nombre | Septicémie nosocomiale | p |
|---|--------------------------------|--------|------------------------|-------------------|
| Antibiothérapie pour suspicion d'IMF | non | 121 | 25 soit 20.8% | * |
| | 1-3 jours | 92 | 19 soit 20.4% | |
| | >3 jours | 166 | 47 soit 28.3% | |
| Antibiothérapie pour une autre indication | non | 304 | 76 soit 25.3% | * |
| | 1-5 jours | 24 | 3 soit 12.5% | |
| | 5-10 jours | 27 | 6 soit 22.2% | |
| | 10-15 jours | 11 | 1 soit 9.1% | |
| | >15 jours | 13 | 4 soit 30.8% | |
| Cathéter veineux central | Jonathan | 41 | 6 soit 14.6% | <10 ⁻⁴ |
| | Cathéter ombilical | 62 | 10 soit 16.1% | |
| | Jonathan et cathéter ombilical | 198 | 70 soit 35.4% | |
| | Pas de cathé. veineux central | 78 | 5 soit 6.4% | |
| Cathéter de Jonathan | non | 140 | 15 soit 10.7% | <10 ⁻⁴ |
| | 1-5 jours | 15 | 5 soit 33.3% | |
| | 5-10 jours | 26 | 7 soit 26.9% | |
| | 10-15 jours | 51 | 11 soit 21.6% | |
| | >15 jours | 147 | 53 soit 36.1% | |
| Cathéter veineux ombilical | non | 184 | 31 soit 16.8% | <10 ⁻³ |
| | 1-5 jours | 100 | 25 soit 25% | |
| | 5-10 jours | 86 | 29 soit 33.7% | |
| | >10 jours | 9 | 6 soit 66.7% | |
| Cathéter artériel ombilical | non | 287 | 62 soit 21.6% | 0.06 |
| | 1-5 jours | 54 | 15 soit 27.8% | |
| | 5-10 jours | 31 | 13 soit 41.9% | |
| | >10 jours | 7 | 1 soit 14.3% | |
| Utilisation intraveineuse de lipides | non | 94 | 9 soit 9.6% | <10 ⁻³ |
| | 1-5 jours | 48 | 11 soit 22.9% | |
| | 5-10 jours | 71 | 26 soit 36.6% | |
| | 10-15 jours | 60 | 17 soit 28.3% | |
| | >15 jours | 106 | 28 soit 26.4% | |
| Début de l'alimentation entérale | non | 76 | 37 soit 48.7% | <10 ⁻⁴ |
| | avant 5° jour de vie | 172 | 22 soit 12.8% | |
| | 5 ° jour et au-delà | 131 | 32 soit 24.4% | |
| Intubation trachéale | non | 58 | 3 soit 5.2% | <10 ⁻⁴ |
| | 0-5 jours | 148 | 23 soit 15.5% | |
| | 5-10 jours | 86 | 27 soit 31.4% | |
| | >10 jours | 87 | 38 soit 43.7% | |
| Surfactant | oui | 214 | 68 soit 31.8% | <10 ⁻⁴ |
| | non | 165 | 23 soit 13.9% | |

*p>0.05

4. Facteurs de risque indépendants :

Le tableau 6 rapporte les différents facteurs indépendants liés aux soins médicaux et aux caractéristiques des populations ayant une influence dans la survenue d'une septicémie nosocomiale. Il s'agit donc d'une analyse multivariée.

Tableau 6 : facteurs de risques indépendants de septicémies nosocomiales

| | Odd ratio ajusté | [IC ₉₅] | p |
|---|------------------|---------------------|-------------------|
| Antibiothérapie pour infection materno-fœtale | | | 0.67 |
| Non | 1 | | |
| 1-3 jours | 0.7 | [0.3 ; 1.6] | |
| Plus de 3 jours | 0.8 | [0.4 ; 1.6] | |
| Antibiothérapie pour un autre motif | | | <10 ⁻⁴ |
| Non | 1 | | |
| 1-5 jours | 0.2 | [0.05 ; 0.7] | |
| 6-10 jours | 0.3 | [0.1 ; 0.9] | |
| 11-15 jours | 0.1 | [0.01 ; 0.6] | |
| Plus de 15 jours | 0.3 | [0.1 ; 1.2] | |
| Voie centrale de type Jonathan | | | <10 ⁻⁴ |
| Non | 1 | | |
| 1-5 jours | 3.0 | [0.8 ; 11.6] | |
| 6-10 jours | 1.9 | [0.5 ; 7.1] | |
| 11-15 jours | 2.2 | [0.7 ; 7.0] | |
| Plus de 15 jours | 8.2 | [2.5 ; 26.9] | |
| Lipides intraveineux | | | <10 ⁻⁴ |
| Non | 1 | | |
| 1-5 jours | 3.0 | [0.9 ; 10.1] | |
| 6-10 jours | 3.2 | [1.1 ; 10.0] | |
| 11-15 jours | 1.3 | [0.3 ; 4.9] | |
| Plus de 15 jours | 0.4 | [0.1 ; 1.6] | |
| Intubation trachéale | | | 0.03 |
| Non | 1 | | |
| 1-5 jours | 2.3 | [0.6 ; 9.3] | |
| 6-10 jours | 5.3 | [1.3 ; 21.5] | |
| >10 jours | 5.3 | [1.2 ; 23.4] | |
| Age gestationnel | | | <10 ⁻³ |
| Plus de 29 semaines | 1 | | |
| 27-29 semaines | 2.1 | [1.1 ; 4.1] | |
| Moins de 27 semaines | 9.3 | [3.3 ; 26.2] | |
| Hypotrophie à la naissance | 2.7 | [1.3 ; 5.8] | 0.01 |

5. Incidence des septicémies

nosocomiales :

Sur 379 enfants inclus dans l'étude, 91 ont fait une septicémie nosocomiale pendant le premier mois de vie, soit 24%. La densité d'incidence globale des septicémies nosocomiales est donc de 11.4 pour 1000 jours-patient. Le délai médian entre la naissance et la date de la septicémie est de 14 jours avec un espace interquartile de 12 jours.

Si l'on avait observé pour l'analyse statistique toute la durée de l'hospitalisation jusqu'au retour à domicile, on retrouverait 102 patients ayant présentés au moins un épisode de septicémie nosocomiale, ce qui correspond à 26.9% de la population avec une densité d'incidence de 8.2 pour 1000 jours-patient. Le délai médian entre la naissance et la septicémie est alors de 15 jours (interquartile de 13 jours).

6. Evaluation de la politique

d'antibiothérapie :

a) Evaluation globale :

(1) Analyse univariée :

Dans notre étude rétrospective, l'exposition à une antibiothérapie anténatale (quelle que soit sa durée) n'est pas un facteur de risque de septicémie nosocomiale.

L'exposition aux antibiotiques pour suspicion d'infection materno-fœtale ou pour infection nosocomiale que ce soit par sa présence ou en nombre de jour d'utilisation n'est pas non plus un facteur de risque de septicémie nosocomiale.

L'exposition aux antibiotiques est identique dans le groupe des enfants décédés par rapport au groupe des enfants survivants.

(2) Analyse multivariée :

L'exposition à une antibiothérapie débutée pendant les 48 premières heures pour suspicion d'infection materno-fœtale n'est pas un facteur de risque de septicémie néonatale.

L'exposition à une antibiothérapie au-delà de 48 heures de vie est un **facteur protecteur** indépendant du risque de septicémie nosocomiale (OR=0.16, IC 95 [0.07-0.37]).

Si l'on étudie la durée de l'exposition aux antibiotiques, cela reste un facteur protecteur si l'antibiothérapie est utilisée entre 1 et 15 jours. Au-delà de 15 jours, l'intervalle de confiance de l'Odd Ratio comprend 1 et on ne peut donc plus interpréter ce facteur comme significativement protecteur.

(3) Puissance des tests :

Soixante quinze % des enfants hospitalisés ont reçu des antibiotiques, ce qui diminue la puissance de l'étude pour montrer un effet global de l'antibiothérapie sur le risque de septicémies nosocomiales. Le risque β de ne pas montrer qu'un facteur est un risque de septicémie alors qu'il l'est, est calculé à 87%. La puissance de l'étude est donc faible puisque de 13% ($1-\beta$).

b)Antibiothérapie anténatale:

(1) Description :

Les tableaux suivants décrivent les choix d'utilisation des antibiotiques en période anténatale. Le tableau 7 compare le choix du prescripteur en fonction de la durée de prescription (soit moins de 48 heures, soit plus de 48 heures). Les antibiotiques utilisés sont à peu près identiques. Augmentin® est l'antibiotique le plus utilisé, suivi de la Nétromycine®.

Tableau 7 : description des antibiothérapies anténatales de moins de 48 h et de plus de 48 h

| Antibiotiques de moins de 48 heures | Fréquence | Pourcentage | Antibiotiques de plus de 48 heures | Fréquence | Pourcentage |
|-------------------------------------|-----------|-------------|------------------------------------|-----------|-------------|
| Augmentin® | 62 | 52.5 | Augmentin® | 59 | 42.7 |
| Nétromycine® | 27 | 22.9 | Nétromycine® | 27 | 19.6 |
| Clamoxyl® | 13 | 11 | Erythromycine® | 18 | 13.0 |
| Erythromycine® | 7 | 5.9 | Clamoxyl® | 16 | 11.6 |
| Claforan® | 3 | 2.5 | Rovamycine® | 5 | 3.6 |
| Flagyl® | 2 | 1.7 | Oroken® | 4 | 2.9 |
| Amiklin® | 1 | 0.8 | Zythromax® | 3 | 2.1 |
| Oroken® | 1 | 0.8 | Flagyl® | 2 | 1.4 |
| Tazocilline® | 1 | 0.8 | Claforan® | 1 | 0.7 |
| Apacef® | 1 | | Triflucan® | 1 | 0.7 |
| | | | Furadantine® | 1 | 0.7 |
| | | | Dalacine® | 1 | 0.7 |

Si l'on compare le choix des antibiotiques en fonction du nombre d'antibiotiques prescrits, on constate que l'association Augmentin®-Nétramycine® est la plus souvent choisie alors qu'en monothérapie, l'Augmentin® et le Clamoxyl® sont le plus souvent retenus (tableau 8).

Tableau 8: description de l'antibiothérapie anténatale en fonction du nombre d'antibiotiques prescrits

| Un seul antibiotique | Fréquence | Pourcentage | Au moins deux antibiotiques | Fréquence | Pourcentage |
|----------------------|-----------|-------------|-----------------------------|-----------|-------------|
| Augmentin® | 61 | 60.4 | Augmentin® | 60 | 38.7 |
| Clamoxyl® | 21 | 20.8 | Nétramycine® | 45 | 34.8 |
| Erythromycine® | 11 | 10.9 | Erythromycine® | 14 | 9.0 |
| Rovamycine® | 4 | 4.0 | Clamoxyl® | 8 | 5.1 |
| Oroken® | 2 | 2.0 | Claforan® | 4 | 2.6 |
| Apacef® | 1 | 1.0 | Flagyl® | 4 | 2.6 |
| Furadantine® | 1 | 1.0 | Oroken® | 3 | 1.9 |
| | | | Zythromax® | 3 | 1.9 |
| | | | Amiklin® | 1 | 0.6 |
| | | | Rovamycine® | 1 | 0.6 |
| | | | Tazocilline® | 1 | 0.6 |
| | | | Triflucan® | 1 | 0.6 |
| | | | Dalacine® | 1 | 0.6 |

(2) Influence sur les septicémies

nosocomiales :

(a) En général :

Cent soixante seize nouveau-nés ont reçu une antibiothérapie anténatale soit 46%. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les enfants ayant fait une septicémie nosocomiale et ceux qui n'en ont pas fait en ce qui concerne l'utilisation d'antibiotique en anténatal, quelle que soit la durée de prescription.

(b) Influence du nombre d'antibiotiques :

Si l'on étudie **l'influence du nombre d'antibiotiques** utilisés avant la naissance, la différence entre un seul antibiotique et au moins deux antibiotiques n'est pas statistiquement significative ($p=0.31$).

Si l'on distingue les antibiothérapies anténatales **de moins et de plus de 48 heures**, on réussit à montrer un effet lié au nombre d'antibiotiques prescrits. Il n'y a pas d'effet lié au nombre d'antibiotiques anténatals utilisés pendant moins de 48 heures ($p=0.40$) mais par contre si l'on considère l'antibiothérapie anténatale prolongée pendant plus de 48 heures, **alors le fait d'utiliser plus d'un antibiotique est un facteur de risque de septicémie nosocomiale ($p=0.02$, risque relatif 1.33)**. On montre aussi grâce à la méthode d'ajustement de Mantel-Hanszel qu'il existe une interaction significative ($p=0.03$) entre la durée de l'antibiothérapie anténatale et le nombre d'antibiotiques utilisés. C'est-à-dire que le risque de septicémie nosocomiale n'est pas lié au nombre d'antibiotiques chez ceux qui ont eu moins de 48 heures d'antibiotiques anténatals. Par contre, avoir eu un seul antibiotique anténatal est protecteur de la septicémie nosocomiale chez ceux qui ont eu plus de 48 heures

d'antibiotique. En d'autres termes, les nouveau-nés ne réagissent pas de la même façon au nombre d'antibiotiques anténatals selon que l'antibiotique est prescrit pour plus ou moins de 48 heures.

c) Antibiothérapie postnatale initiale **pour infection materno-fœtale :**

(1) Description :

Le nombre d'antibiotiques utilisés est de 2.5 en moyenne avec un écart type de 0.6. Le nombre varie de 1 à 5. La durée de l'antibiothérapie est en moyenne de 6.9 jours avec un écart type de 5.4 jours. Le nombre de jours varie de 1 à 30.

Les antibiotiques prescrits pour suspicion d'infection materno-fœtale sont décrits dans le tableau 9.

Tableau 9 : description des antibiotiques prescrits pendant les 48 premières heures de vie

| Antibiotiques | Fréquence | Pourcentage |
|---------------|-----------|-------------|
| Amiklin® | 254 | 40.1 |
| Clamoxyl® | 251 | 39.6 |
| Claforan® | 110 | 17.4 |
| Vancocine® | 8 | 1.3 |
| Triflucan® | 4 | 0.6 |
| Claventin® | 2 | 0.3 |
| Nétromycine® | 2 | 0.3 |
| Flagyl® | 1 | 0.2 |
| Ciflox® | 1 | 0.2 |

(2) Influence sur les septicémies

nosocomiales :

(a) En général :

Il n'y a pas de différence entre les enfants ayant reçu ou non une antibiothérapie pour suspicion d'infection materno-fœtale. La durée de l'antibiothérapie n'intervient pas non plus, c'est-à-dire que les nouveau-nés qui ont eu une antibiothérapie prolongée pendant plus de 3 jours (28.3%) n'ont pas plus de risque statistiquement significatif d'avoir une septicémie nosocomiale que ceux qui en ont reçu pendant moins de 3 jours (20.4%).

(b) Influence du nombre d'antibiotiques :

Le nombre d'antibiotiques utilisés pour suspicion d'infection materno-fœtale, quelle qu'en soit la durée, n'est pas non plus un facteur de risque de septicémie nosocomiale ($p=0.45$). Si l'on considère les prescriptions poursuivies pendant plus de 48 heures, contrairement à l'antibiothérapie anténatale, il n'y a pas de différence statistiquement significative si l'on compare deux à au moins trois antibiotiques prescrits ($p=0.44$).

d) Antibiothérapie pour un autre motif :

(1) Les autres infections nosocomiales:

Soixante quinze enfants (20% de la cohorte) ont reçu une antibiothérapie débutée après 48 heures de vie et avant une septicémie nosocomiale. Dix nouveau-nés (13%

des antibiothérapies après 48 heures et avant une éventuelle septicémie) ont bénéficié de deux cures d'antibiotiques, et aucun pour plus de deux raisons.

Les motifs ayant entraîné une prescription d'antibiotique ont été analysées *a posteriori* pour ne pas faussement interpréter par exemple comme une entérocolite ulcéro-nécrosante de simples troubles digestifs liés à un sepsis clinique, ou une véritable pneumopathie comme initialement un sepsis clinique. Pour cela les radiographies pulmonaires ont été relues, les signes cliniques et radiologiques en cas de suspicion d'entérocolite ulcéro-nécrosante ont été réexaminés selon les critères du CDC afin de confirmer ou infirmer le diagnostic. Les évolutions cliniques, bactériologiques et biologiques ont été observées pour confirmer ou non le motif de l'antibiothérapie. Il s'agit donc d'un diagnostic rétrospectif qui a l'avantage d'être plus sûr que le diagnostic évoqué initialement par le clinicien au moment de la mise en route de l'antibiothérapie.

(2) Diagnostic de l'infection:

Le tableau 10 décrit les diagnostics rétrospectifs concernant les prescriptions d'antibiotiques après 48 heures et avant une éventuelle septicémie nosocomiale.

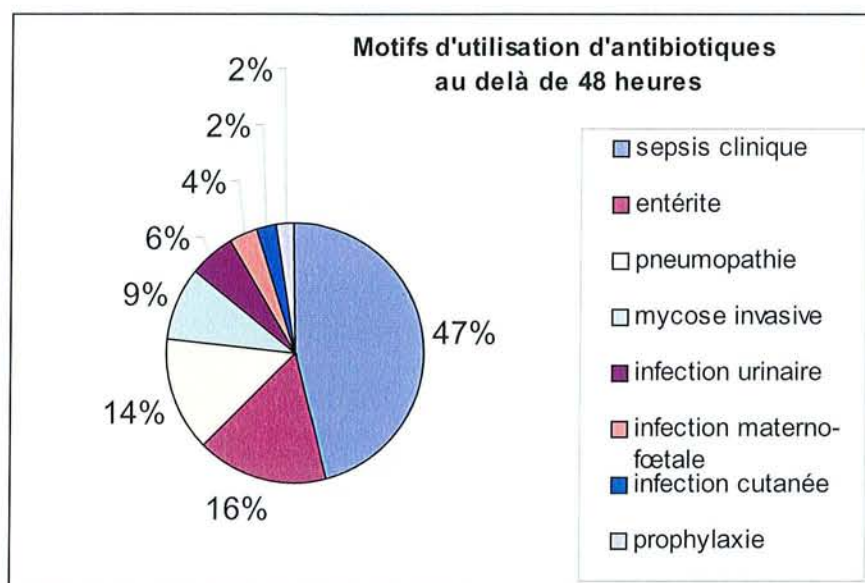
Le diagnostic des infections traitées par une antibiothérapie au-delà de 48 heures est :

- pour 39 cas un sepsis clinique,
- 14 entérites,
- 12 pneumopathies,
- 8 infections mycosiques invasives,
- 5 infections urinaires (figure 22).

Tableau 10 : motif d'antibiothérapie après 48 heures de vie

| Motif d'antibiothérapie après 48 heures | | Nombre | % |
|--|--|---------------|----------|
| Sepsis | Sepsis traité moins de 7 jours | 9 | 10.6 |
| | Sepsis traité au moins 7 jours | 30 | 35.3 |
| Pneumopathie | Pneumopathie vraie | 2 | 2.4 |
| | Suspicion de pneumopathie traitée moins de 7 jours | 1 | 1.2 |
| | Suspicion de pneumopathie traitée au moins 7 jours | 4 | 4.7 |
| | Pneumopathie à mycoplasme | 5 | 5.8 |
| Suspicion de mycose diffuse | | 8 | 9.4 |
| Infection urinaire | Bactériurie asymptomatique | 3 | 3.5 |
| | Bactériurie symptomatique | 2 | 2.4 |
| Entérite | Entérocolite ulcéro-nécrosante | 10 | 11.7 |
| | Suspicion d'entérocolite ulcéro-nécrosante | 3 | 3.5 |
| | Gastro-entérite aiguë | 1 | 1.2 |
| Infection cutanée | | 2 | 2.4 |
| Suspicion d'infection materno-fœtale | | 3 | 3.5 |
| Antibioprophylaxie | | 2 | 2.4 |
| Total | | 85 | 100 |

Figure 22 : motif des antibiothérapies prescrites après 48 heures



(3) Choix de l'antibiothérapie :

Le nombre d'antibiotiques utilisés est en moyenne de 2.8 (médiane 3) avec un écart type de 1.1. Le nombre varie de 1 à 6. La durée du traitement est en moyenne de 9.1 jours (médiane 8 jours) avec un écart type de 7.0 jours. Elle varie de 0 à 28 jours.

La répartition des antibiotiques prescrits après 48 heures est décrite dans le tableau 11.

Tableau 11 : répartition des antibiotiques utilisés après 48 heures pour un autre motif qu'une septicémie nosocomiale

| Antibiotiques | Fréquence | Pourcentage |
|---------------|-----------|-------------|
| Amiklin® | 70 | 33.8 |
| Vancocine® | 59 | 28.5 |
| Rifadine® | 21 | 10.1 |
| Claforan® | 14 | 6.8 |
| Triflucan® | 10 | 4.8 |
| Claventin® | 9 | 4.3 |
| Clamoxyl® | 5 | 2.4 |
| Ciflox® | 5 | 2.4 |
| Flagyl® | 3 | 1.4 |
| Tiénam® | 3 | 1.4 |
| Nétromycine® | 2 | 1.0 |
| Tazocilline® | 2 | 1.0 |
| Fortum® | 1 | 0.5 |
| Fosfocine® | 1 | 0.5 |
| Pyostacine® | 1 | 0.5 |
| Bristopen® | 1 | 0.5 |

(4) Influence sur les septicémies :

En analyse univariée, on ne montre pas d'influence de l'antibiothérapie utilisée au-delà de 48 heures sur l'apparition d'une septicémie nosocomiale. Par contre en analyse multivariée, il existe un **effet protecteur qui est significatif lorsque**

l'antibiothérapie est inférieure à 15 jours. Au-delà, on ne peut plus interpréter les résultats car l'intervalle de confiance comprend 1. Une analyse multivariée a été réalisée pour évaluer l'âge de début de la mise en route des antibiotiques dans les deux groupes et on montre que le début de l'antibiothérapie après 48 heures est identique dans les deux groupes. Cet élément permet de confirmer l'effet protecteur malgré l'absence d'étude de survie.

Il n'y a pas de relation entre le risque de septicémie nosocomiale et le nombre d'antibiotiques utilisés ($p=0.52$). Il n'y a pas non plus de relation entre le risque de septicémie nosocomiale et la durée de l'antibiothérapie ($p=0.34$).

(5) Cas particulier du Ciflox® :

Cet antibiotique est utilisé depuis peu en néonatalogie et on s'interroge sur son innocuité. Il est venu remplacer l'érythromycine intraveineuse en raison du risque de torsade de pointe décrite avec son utilisation. La durée du traitement débuté après 48 heures pour pneumopathie à mycoplasme est en moyenne de 9.1 jours (médiane 8 jours), avec un écart type de 6.9 jours.

Il n'y a pas plus de septicémie nosocomiale parmi les enfants ayant reçu au préalable du ciflox® (4 versus 4, $p=0.1$).

(6) Motifs initiaux de mise en route ou de modification de l'antibiothérapie pour sepsis clinique:

Le motif de mise en route ou de modification de l'antibiothérapie pour sepsis clinique est principalement en relation avec une augmentation de la CRP (figure 23). L'aggravation respiratoire, les bradycardies, l'hypothermie et l'apparition ou l'aggravation d'apnée font partie des critères qui alertent tout particulièrement le clinicien. Les prélèvements bactériologiques qui reviennent positifs sont parfois, dans un contexte particulier une motivation à la mise en route de l'antibiothérapie. L'examen cyto bactériologique des urines et l'aspiration trachéale sont les deux prélèvements le plus souvent en cause. Dans 5 cas, c'est l'hémoculture positive qui motive la mise en route des antibiotiques alors que le diagnostic de septicémie ne peut pas être porté selon des critères du CDC.

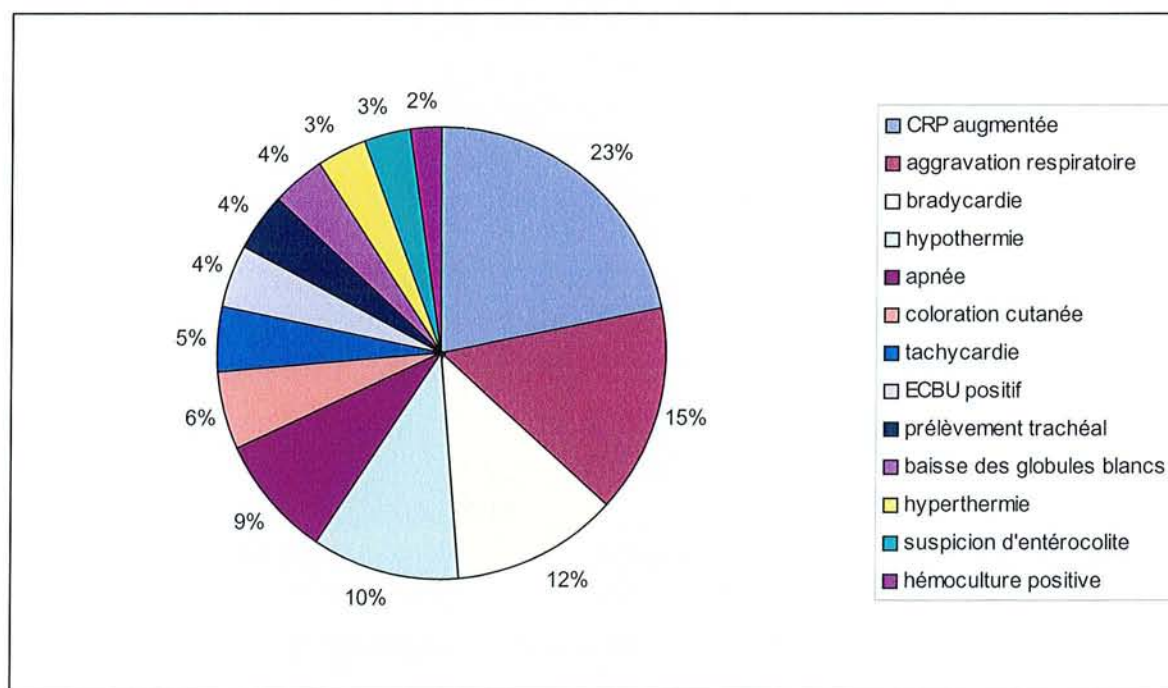


Figure 23 : motif des antibiothérapies débutées après 48 heures pour sepsis clinique

e) Antibiothérapie utilisée pour
septicémie nosocomiale avérée :

(1) Antibiotiques utilisés :

Le nombre d'antibiotiques utilisés est en moyenne de 3.5 avec un écart type de 1.7. Il est compris entre 1 et 10. La durée de l'antibiothérapie est en moyenne de 3.5 jours avec un écart type de 1.7 jours. Elle varie de 1 à 54 jours. La répartition des antibiotiques prescrits en cas de septicémie nosocomiale est décrite dans le tableau 12.

Tableau 12 : répartition des antibiotiques utilisés en cas de septicémies nosocomiales

| Antibiotiques | Fréquence | Pourcentage |
|---------------|-----------|-------------|
| Amiklin® | 116 | 32.0 |
| Vancocine® | 102 | 28.1 |
| Rifadine® | 33 | 9.1 |
| Claforan® | 30 | 8.3 |
| Tiénam® | 21 | 5.8 |
| Triflucan® | 16 | 4.4 |
| Claventin® | 10 | 2.8 |
| Fosfocine® | 9 | 2.5 |
| Clamoxyl® | 6 | 1.7 |
| Pyostacine® | 5 | 1.4 |
| Ciflox® | 5 | 1.4 |
| Flagyl® | 3 | 0.8 |
| Fortum® | 2 | 0.6 |
| Fucidine® | 1 | 0.3 |
| Oroken® | 1 | 0.3 |
| Tazocilline® | 1 | 0.3 |
| Bactrim® | 1 | 0.3 |
| Bristopen® | 1 | 0.3 |

La Vancocine®, l'Amiklin® et la Rifadine® sont les trois antibiotiques les plus prescrits et représentent environ 70% des antibiotiques utilisés en cas de septicémie nosocomiale.

(2) Cas particulier des septicémies à

Candida :

Il s'agit d'une simple description des septicémies à levures. Nous n'avons pas réalisé de test statistique. En effet, seulement trois septicémies sont retrouvées et ce nombre est trop petit pour en tirer des conclusions

Sur ces trois septicémies à *Candida albicans*, deux enfants avaient reçu une antibiothérapie anténatale. Dans les deux cas, il s'agissait d'une triple association (Augmentin®, Nétromycine® et Erythromycine®) poursuivi pendant 10 et 18 jours.

Une antibiothérapie pour suspicion d'infection materno-fœtale avait été prescrite deux fois sur trois. Il s'agissait d'une triple association dans les deux cas par Clamoxyl®, Amiklin® et Claforan®. La durée du traitement antibiotique avait été de 10 jours dans les deux cas.

Dans un cas seulement, une antibiothérapie avait été prescrite après 48 heures, pour suspicion de sepsis, associant Vancocine®, Amiklin®, Rifadine® puis Fosfocine®. La durée du traitement antibiotique était de 8 jours.

7. Autres facteurs de risque de septicémie nosocomiale :

a) Analyse univariée :

L'analyse des caractéristiques des populations étudiées, permet de montrer que les enfants qui ont présenté une septicémie nosocomiale ont un **âge gestationnel plus faible** (médiane à 28 semaines contre 30 avec $p < 10^{-4}$), et un **plus petit poids de naissance** (1010 g contre 1450 g avec $p < 10^{-4}$).

Le risque de septicémie nosocomiale est plus élevé en cas de **maladie des membranes hyalines** (risque relatif à 1.4, IC₉₅ [1.2-1.6]), en cas de **grossesse unique** (risque relatif à 1.3, IC₉₅ [1.1-1.5]) et en **cas d'hypotrophie** à la naissance (risque relatif à 2.9, IC₉₅ [1.8-4.8]).

Si l'on considère les cathéters, la présence d'une voie veineuse quelque que soit le type (voie veineuse périphérique incluse) n'est pas retrouvée comme un facteur de risque de septicémie. Par contre, la **présence d'un Jonathan ou d'un cathéter veineux ombilical** sont des facteurs de risque respectivement de 1.5 [1.3-1.8] et 1.4 [1.2-1.7]. De même, si l'on compare les durées d'exposition dans le groupe septicémie et dans le groupe sans septicémie nosocomiale, on trouve que la durée de l'exposition des voies périphériques est plus grande dans le groupe ayant présenté une septicémie nosocomiale (27 jours contre 15, $p < 10^{-4}$) et qu'il en est de même pour l'exposition du Jonathan (24 contre 18, $p = 10^{-2}$). Le cathéter artériel ombilical tend à être un facteur de risque mais l'intervalle de confiance comprend 1 donc ce n'est pas statistiquement significatif (risque relatif à 1.4, IC₉₅ [1.0-2.1]). Les

densités d'incidence sont de 14.7, 60.0, et 60.6 jours-patient respectivement pour les Jonathan, les cathéters veineux et artériels ombilicaux.

Les autres techniques invasives respiratoires sont aussi des facteurs de risque significatifs. **L'intubation trachéale** a un risque relatif de 1.2 [1.1-1.3] ainsi que la durée (10 jours contre 5 jours, $p < 10^{-4}$) et **l'utilisation de surfactant exogène** entraîne un risque relatif de 1.5 [1.3-1.8].

Le délai précédant le début de l'alimentation entérale est plus long dans le groupe présentant une septicémie (9 jours contre 4, $p < 10^{-2}$).

Par contre, cette étude ne met pas en évidence d'effet lié au sexe, à la naissance à sur site par rapport à un transfert *ex-utero*, à l'existence d'une hypertension gravidique, à l'exposition aux corticoïdes anténatals, à l'utilisation d'anti-H2, au taux de polynucléaires neutrophiles pendant les 24 premières heures de vie.

b)Analyse multivariée :

Les facteurs de risque indépendants de septicémie nosocomiale pendant les 30 premiers jours de vie sont l'âge gestationnel ($p < 10^{-4}$), l'hypotrophie à la naissance ($p < 10^{-3}$), l'utilisation de lipides intraveineux ($p < 10^{-3}$), l'exposition au Jonathan ($p < 0.01$) et l'intubation trachéale ($p = 0.03$).

Il est intéressant de constater que le **Jonathan devient un facteur de risque de septicémie seulement lorsqu'il est maintenu plus de 15 jours.**

8. Taux de mortalité :

Quarante quatre enfants (soit 11.6%) sont décédés pendant la période étudiée. La date du décès est de 13 jours pour la médiane avec un interquartile de 14.5 jours.

Ces enfants n'ont pas présenté plus de septicémies nosocomiales. Les résultats sont identiques si l'on ne considère que les décès survenus pendant les 30 premiers jours. On recense alors 36 enfants décédés, donc 8 enfants sont morts au-delà de 30 jours de vie. Parmi les enfants décédés, on constate que l'âge gestationnel est plus bas ($p < 10^{-4}$), un petit poids de naissance ($p < 10^{-4}$), une maladie des membranes hyalines ($p < 10^{-2}$), un cathéter artériel ombilical ($p < 10^{-3}$). Par contre, ils sont moins exposés au Jonathan ($p < 10^{-2}$).

V. Discussion

A. Facteurs de risque de septicémies

nosocomiales :

1. Influence de l'antibiothérapie :

Au total sur la cohorte de 379 enfants hospitalisés en réanimation néonatale, 75% ont donc reçu une antibiothérapie au cours de leur séjour. Auparavant, 46% avaient reçu une antibioprophylaxie pendant le travail. 69% ont bénéficié d'une antibiothérapie pour suspicion d'infection materno-foetale, 21% pour un autre motif (autre que les septicémies nosocomiales). Ces chiffres peuvent sembler importants mais la population étudiée (<33 semaines d'aménorrhée) représente une cohorte particulièrement à risque d'infection à la fois materno-foetale et nosocomiale puisqu'un âge gestationnel bas est reconnu comme un facteur de risque majeur pour ces deux types d'infection. Ainsi par exemple, dans un service de réanimation néonatale aux Etats-Unis dans le Connecticut à New Haven, 75 % des nouveau-nés recevaient en 1991 une antibiothérapie pendant les 48 premières heures, et 92 % chez les moins de 1500 g (119). Dans notre cohorte d'enfants de moins de 33 SA, seulement 4 enfants ont présenté une infection materno-foetale confirmée par une hémoculture. Il semble donc pertinent de proposer des protocoles de mise en route de l'antibiothérapie à la naissance pour que le clinicien soit plus à l'aise dans l'urgence et prescrive de façon plus pertinente l'antibiothérapie en cas de prématurité inexpliquée. Ce sera l'objectif de la seconde partie de la discussion.

Après analyse de la littérature, il semble que le risque d'infection nosocomiale n'ait pas été évalué en distinguant l'indication de l'antibiothérapie antérieure à l'infection nosocomiale (25, 75, 84, 91-95). Dans cette étude, l'intérêt était de pouvoir mettre l'accent sur un effet lié non seulement au poids de l'exposition préalable aux antibiotiques, mais aussi sur le moment ou l'indication de mise en route. Nous avons ainsi pu montrer (tableau 5 et 6) que l'antibiothérapie pour suspicion d'infection materno-fœtale n'était pas un facteur de risque selon le protocole utilisé dans le service et nous avons eu la surprise de constater que les antibiotiques introduits pour une autre cause étaient un facteur protecteur indépendant hautement significatif ($p < 10^{-4}$).

Il faut toutefois interpréter ces résultats avec une certaine prudence.

Une première réserve est que nous nous sommes limités au risque de septicémies nosocomiales pour les raisons que nous avons détaillées plus haut. Même si cette infection est la plus fréquente en réanimation néonatale, les autres infections n'ont pas été analysées, ce qui limite les conclusions que l'on peut tirer de l'étude. Il aurait été pertinent par exemple de vérifier l'innocuité de l'antibiothérapie sur les entérocolites ulcéro-nécrosantes. En effet, il semble que la pullulation de germes digestifs favorisée par l'antibiothérapie puisse entrer dans la physiopathologie de l'entérocolite ulcéro-nécrosante. Un travail complémentaire s'impose sur ce sujet car nous n'avons pas retrouvé d'étude abordant clairement ce problème. Nous rappelons également que cette étude analyse un centre particulier. Puisque les protocoles d'antibiothérapie ne sont pas consensuels entre les centres, ce travail ne peut évaluer que notre politique locale. Nous ne pouvons donc pas à ce stade émettre de conclusion générale, mais l'évaluation des résultats de notre

réanimation néonatale est la seule réellement pertinente pour les enfants que nous serons amenés à soigner plus tard.

Une deuxième réserve est la puissance modeste de l'étude. Le risque β de ne pas montrer qu'un facteur est un risque de septicémie alors qu'il l'est, est calculé à 87%. La puissance de l'étude est donc faible à 13% ($1-\beta$). Il est vrai que si l'exposition des enfants à des antibiotiques avait été plus faible, la puissance eut été nettement améliorée. Cette puissance n'est pas suffisante pour permettre de battre en brèche le dogme selon lequel l'antibiothérapie est un facteur de risque d'infection nosocomiale mais la tendance observée avec le protocole utilisée dans ce travail est plutôt rassurante. De plus tous les résultats significatifs, avec un seuil de risque α inférieur à 5%, sont parfaitement pertinents.

Il faut aussi souligner les points forts de cette étude. Premièrement, c'est une étude de cohorte et non d'une étude cas-témoin. Puis, c'est aussi une étude monocentrique. En effet, en cas d'étude multicentrique, les pratiques de soins ou les protocoles d'antibiothérapie seraient inévitablement différents d'un centre à l'autre et ce serait une source de biais incontournable. De plus, le nombre de sujets étudiés est grand. Cette étude est cohérente avec les résultats de la littérature concernant les facteurs de risque de septicémies nosocomiales classiquement retenus : l'âge gestationnel et le poids de naissance (35), la durée d'hospitalisation (35), les cathéters (35), les lipides (66), (77), la ventilation assistée (77).

Néanmoins, certains résultats sont un peu surprenants. Nous pouvons mentionner la maladie des membranes hyalines qui est plus fréquente dans notre étude chez les enfants ayant présenté une septicémie nosocomiale alors que cet élément n'est pas

signalé habituellement. Mais, ce n'est pas un facteur de risque indépendant et il existe de toute évidence des facteurs confondants comme l'âge gestationnel. Par ailleurs, les corticoïdes ne sont pas des facteurs de risque contrairement à d'autres études (35) (79). Il faut aussi souligner que l'on retrouve qu'une grossesse simple, par rapport à une grossesse multiple, est un facteur de risque de septicémie nosocomiale. Mais, même si cet élément n'est pas retrouvé dans la littérature, on peut probablement l'interpréter de par la qualité du suivi de ces grossesses.

La nature rétrospective de l'étude est une faiblesse. La pertinence de ce type d'étude est moins bonne que celle des études prospectives. Mais les études prospectives étudiant l'antibiothérapie et le risque de septicémie nosocomiale sont rares, anciennes et contradictoires. Celle de Goldman (91) date maintenant de 1983 et a montré un facteur de risque lié à l'antibiothérapie sur les septicémies nosocomiales. Celle de Beck-Sague (75) datant de 1990 a montré quant à elle le contraire. La question reste donc encore posée et cette étude, même rétrospective, garde donc un intérêt et une pertinence certaine.

Le résultat inattendu a priori a été l'effet protecteur de l'antibiothérapie prescrite pour un autre motif qu'une suspicion d'infection materno-fœtale sur la survenue de septicémie nosocomiale. On peut trouver deux éléments principaux d'explication.

Le premier concerne le risque de ne pas reconnaître une véritable septicémie. En effet, on peut se demander si les situations correspondant à une suspicion de sepsis ne sont pas de véritables septicémies nosocomiales qui ne sont pas considérées comme telles en raison du manque de sensibilité des hémocultures. Dans notre service, les volumes prélevés pour les hémocultures sont faibles, toujours

égaux à 0.5 ml, alors que la sensibilité serait sans doute augmentée en prélevant un ml (120). Le volume supplémentaire de 0.5 ml de plus ne représente pourtant qu'une simple NFS qui, contrairement à l'hémoculture, a tendance à être répétée. Il est vrai aussi qu'au contraire des sepsis cliniques de l'adulte où on a l'habitude de réaliser des trains d'hémocultures avec à chaque fois 3 hémocultures, chez le nouveau-né on se contente d'une seule hémoculture en raison de la spoliation sanguine rapide. L'utilisation d'antibiotiques avant le prélèvement peut également empêcher théoriquement la croissance des bactéries dans les flacons VitalAir® des hémocultures, mais dans notre étude, les hémocultures sont prélevées avant le début du traitement. On signale aussi que l'hémoculture à germes anaérobies n'est pas prélevée et que l'on peut avoir une hémoculture faussement négative en cas de germes anaérobies stricts. Ces germes peuvent être en particulier retrouvés dans les entérocolites ulcéro-nécrosantes par translocation de germes digestifs. Ainsi, il ne faut pas négliger les sepsis cliniques. Le traitement antibiotique est indiqué et doit être poursuivi en cas de signe biologique (NFS-CRP) et d'amélioration clinique sous traitement au même titre qu'une véritable septicémie. La stratégie semble donc devoir être la même pour les infections nosocomiales que pour les infections materno-fœtales. Le fait que le traitement antibiotique soit poursuivi à son terme dans les suspicions de sepsis clinique peut expliquer l'absence de septicémie confirmée et ainsi l'effet protecteur de l'antibiothérapie sur le risque de septicémie nosocomiale.

Un deuxième élément d'explication concerne l'effet préventif possible de la vancomycine. L'effet bénéfique prophylactique sur les septicémies à Staphylocoque coagulase négatif grâce à l'utilisation de la vancomycine a été déjà mis en évidence

(47, 48, 117, 118). Dans notre étude, l'antibiothérapie la plus fréquemment employée après 48 heures est Vancocine® plus Amiklin®. Donc même si l'effet préventif des antibiotiques après 48 heures sur les septicémies nosocomiales peut paraître surprenant, cet effet prophylactique a été déjà retrouvé sur les septicémies à staphylocoques coagulase négatif. Nous rappellerons aussi que malgré ces résultats tout le monde est à peu près d'accord pour dire que cette antibioprophylaxie n'est pas recommandable en raison du risque de pression de sélection. Celui-ci n'a toutefois pas été démontré à notre connaissance. Cette antibioprophylaxie est parfois proposée dans certains groupes à risque accru (très petit poids de naissance et alimentation parentérale par voie veineuse centrale) (47).

Un autre résultat est intéressant dans notre travail : il concerne le choix entre la double ou de la triple antibiothérapie en cas de suspicion d'infection materno-fœtale. On ne montre pas de risque accru par rapport aux septicémies nosocomiales, à utiliser une association Clamoxyl®-Amiklin® à Clamoxyl®-Claforan®-Amiklin®, selon le protocole utilisé dans cette étude. Malgré la puissance limitée de l'étude et l'absence de comparaison proprement dite puisque les indications relatives sont sélectionnées, aucun élément ne permet à ce stade de critiquer le choix retenu par Y. Aujard (121) consistant à proposer la triple antibiothérapie initiale en cas de suspicion d'infection materno-fœtale. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste doit toutefois toujours reposer sur l'écologie locale.

Ainsi, le risque majeur serait de se contenter de ces résultats sans envisager les modifications écologiques insidieuses au sein du service qui sont inévitables et difficilement analysables. En effet, à l'échelle de l'individu, l'utilisation mal justifiée

d'antibiotiques à large spectre peut apparaître bénéfique mais à l'échelle de la collectivité, l'évaluation est beaucoup plus difficile. Si les infections sont dues à des germes différents plus virulents, avec une sensibilité moins grande et des risques de germes résistants, le bénéfice individuel ne doit pas être le seul facteur à entrer en ligne de compte. Les études qui pourraient réellement répondre à cette question nécessitent une observation prospective pendant une durée suffisamment longue pour analyser l'effet de l'antibiothérapie antérieure aux infections nosocomiales en comparant différents protocoles d'antibiothérapie. Ces études justifieraient une politique d'antibiothérapie « raisonnable » malgré le risque potentiel de restriction du spectre, des indications, des posologies et des durées d'antibiothérapie. Il existe des moyens indirects pour montrer l'intérêt d'utiliser une politique d'antibiothérapie plutôt qu'une autre. C'est par exemple l'effet sur la flore digestive mais l'argument n'est pas assez fort vis-à-vis du clinicien pour justifier une prise de risque au moins théorique pour son patient. Seules des études à la méthodologie rigoureuse pourraient peut-être répondre à ces questions. Le risque dans ce travail serait de conclure abusivement que l'antibiothérapie n'est pas un facteur de risque voire qu'il est un facteur protecteur de septicémie. On peut simplement dire qu'à l'échelle individuelle pendant la période d'observation de 30 jours chez des enfants de moins de 33 semaines d'aménorrhée, dans le service de Néonatalogie de la Maternité de Nancy, le protocole d'antibiothérapie choisi, ne présente pas de risque en terme de nombre de septicémie nosocomiale.

De même, les indications de mise en route d'une antibiothérapie après 48 heures dans notre service semblent judicieuses puisque le risque de septicémie nosocomiale est diminué. Des difficultés respiratoires, des bradycardies, des

hypothermies et des apnées doivent conduire à la réalisation d'une CRP. En cas d'élévation de celle-ci, l'antibiothérapie peut être débutée et poursuivie pendant 10 jours pour suspicion de sepsis puisque le risque de septicémie nosocomiale ultérieure est diminué dans notre étude. Il faut néanmoins savoir limiter la durée de l'antibiothérapie puisque nous avons montré qu'au delà de 15 jours, l'effet « protecteur » disparaissait.

On note aussi qu'il ne semble pas exister d'exposition inhabituelle aux antibiotiques des enfants ayant présenté une septicémie à champignons par rapport à ceux qui n'ont pas présenté de septicémie nosocomiale. Le petit nombre des septicémies à champignons (trois) ne permet pas de conclure dans cette étude. Néanmoins, il semble que le risque de septicémies nosocomiales à champignons soit augmenté en cas d'antibiothérapie préalable. A la différence des septicémies bactériennes, les résultats des études vont tous dans le même sens (82-85). Une étude prospective, de cohorte récente, publiée en 2000, à grande échelle (78) a même montré que l'utilisation de deux antibiotiques était un facteur de risque indépendant majeur de septicémie nosocomiale à *Candida*.

2. Influence des autres facteurs :

a) Les cathéters :

Un éventuel biais peut nous gêner à interpréter l'influence de la prise en charge médicale. Il est du aux enfants décédés qui n'ont pas « eu le temps » de présenter une septicémie nosocomiale. La médiane du décès est de 10 jours alors que la médiane de la septicémie nosocomiale est de 14 jours. On montre aussi que ces

enfants avaient un poids de naissance et un âge gestationnel plus petits, une maladie des membranes hyalines et un cathéter artériel ombilical plus souvent. Par contre, l'exposition aux antibiotiques est identique et elle est moindre en ce qui concerne le cathéter de Jonathan. Le risque est donc de sous-estimer l'influence du cathéter artériel ombilical et de surestimer l'effet du cathéter de Jonathan sur le risque de septicémie nosocomiale.

Les cathéters centraux sont considérés dans la littérature comme le facteur de risque numéro 1 des septicémies nosocomiales (35). Dans cette étude, les cathéters veineux ombilicaux et les cathéters de Jonathan sont des facteurs de risque confirmés en analyse univariée. Par contre, en analyse multivariée, le cathéter de Jonathan est la seule voie centrale qui augmente significativement le risque de septicémies nosocomiales.

Nous montrons comme Stoll que le cathéter artériel ombilical présente un risque infectieux moins grand que le cathéter veineux ombilical (35).

b) Les lipides :

Le facteur de risque lié aux lipides s'estompe dans le temps. Cette particularité est due sans doute à la période d'étude plus courte dans le groupe ayant présenté une septicémie nosocomiale. Puisque l'infection a lieu vers 15 jours en moyenne et que l'exposition à ce risque n'est plus analysée ensuite, la différence d'exposition dans les deux groupes après 15 jours s'amoindrit. On ne peut donc pas en tirer plus de conclusion.

Quoi qu'il en soit, les lipides représentent un facteur de risque indépendant dans cette étude comme cela a déjà été décrit dans la littérature (73) (77).

Malheureusement, il n'y a pas de conséquence pratique puisque la nutrition parentérale est souvent incontournable chez le prématuré étant un facteur majeur de la croissance. Simplement, il convient d'optimiser au mieux l'alimentation entérale dès qu'elle est possible.

B. Antibiothérapie anténatale :

Cette partie ne concerne pas directement le pédiatre mais le gynécologue-obstétricien. Mais cette réflexion s'intègre dans une politique périnatale globale cohérente et il est donc nécessaire d'ouvrir le dialogue entre les gynéco-obstétriciens et les néonatalogistes.

1. Passage transplacentaire des antibiotiques :

Le passage des antibiotiques à travers le placenta dépend de nombreux facteurs : le caractère lipophile, le degré d'ionisation, le poids moléculaire, l'affinité de la protéine de transport, la surface placentaire, la circulation sanguine dans le placenta, l'avancée de la grossesse et le métabolisme placentaire (122). Des études anciennes ont montré un transfert transplacentaire élevé chez des femmes enceintes de l'ampicilline et de l'amoxicilline (122). A l'inverse, les céphalosporines (céfotaxime par exemple) ont pour la plupart un transfert transplacentaire limité de même que les aminosides (amikacine, gentamicine et kanamycine) (122). Par contre dans l'étude de Kafezis (123), le rapport entre concentration fœtale sur concentration maternelle est de 80 à 150 % pour le céfotaxime. Il faut signaler l'ototoxicité fœtale potentielle des aminosides administrés à la mère. C'est parmi les aminosides l'amikacine qui passe le moins bien la barrière placentaire (amikacine 8-16 %, tobramycine 20 %, gentamycine 21-44 %). La diffusion de l'érythromycine n'est que de 1 à 20 %. Le sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim®) passe facilement le placenta et il existe

un risque pour le nouveau-né d'hémolyse en cas de déficit en G6PD et d'ictère nucléaire en raison des perturbations hépatiques. Le chloramphénicol ne doit pas être utilisé chez la mère près de l'accouchement en raison de l'accumulation chez le nouveau-né par déficit de la glucuro-conjugaison et du risque de « Gray Baby Syndrome ».

Nous pouvons donc être surpris dans notre étude de trouver une utilisation importante de l'érythromycine. Elle se justifie par le portage de mycoplasme mais aussi en cas d'allergie à la pénicilline. Dans ce cas, l'utilisation d'une C3G serait plus appropriée pour traiter aussi le fœtus.

2. Indications et modalités reconnues

d'antibioprophylaxie anténatale :

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) a publié en 2001 des recommandations professionnelles pour permettre une prévention optimale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Les recommandations résultent d'un dialogue multidisciplinaire particulièrement riche, en se basant sur des recherches bibliographiques qui ont été rediscutées en fonction de la rigueur scientifique. Les propositions sont d'une grande pertinence et on peut sans craindre les retenir dans l'état actuel des connaissances.

a) En cas d'infection bactérienne

cervico-vaginale :

Une vaginose est traitée par métronidazole per os (1 g par jour pendant 7 jours ou 2 g par jour en dose unique. Le traitement par ovule n'a pas fait la preuve de

son efficacité. En cas d'isolement asymptomatique de germes pathogènes, il n'y a pas lieu de le traiter en dehors des risques de prématurité, de rupture prématurée des membranes ou de chorioamniotite. Mais aucune étude n'a été réalisée pour évaluer la baisse du risque d'infection néonatale par *Escherichia coli* par exemple. Le seul germe étudié est le Streptocoque du groupe B et le traitement pendant la grossesse ne diminue pas le portage à l'accouchement. Malgré tout, le traitement du portage à Streptocoque du groupe B reste encore souvent utilisé au risque de sélectionner une flore vaginale encore plus pathogène.

En cas d'infection à mycoplasme, il n'y a pas de traitement spécifique recommandé pour diminuer la colonisation vaginale. Il n'y a pas lieu non plus, toujours d'après l'ANAES, de rechercher ce germe. On peut être surpris de ces conclusions mais il est vrai que les études n'ont pas montré d'efficacité ni sur la colonisation vaginale (124) ni sur la transmission au nouveau-né (125). Néanmoins il faut signaler que dans l'étude randomisée de Mc Cormack (124), l'érythromycine a été utilisée à des doses infra-thérapeutiques (1g par jour au lieu de 2g par jour). De plus la clindamycine a montré un effet sur *Mycoplasma hominis*. L'étude d'Antsaklis (125) est petite (35 sujets) et montre un effet en terme de baisse de la transmission néonatale mais non significatif. Une étude récente a été réalisée avec l'azithromycine mais cette nouvelle molécule n'a pas montré plus d'efficacité (126). Certes le mycoplasme semble être peu pathogène pour la femme enceinte mais du fait de sa grande prévalence (79.7 % d'*Ureaplasma urealyticum* d'après l'étude d'Ogasawra (126)) et de la gravité de l'infection chez l'enfant prématuré, ce germe reste un souci majeur du néonatalogiste et la conclusion de ne plus traiter les femmes enceintes présentant une infection à mycoplasme devrait être rediscutée. De plus, nous

constatons semble-t-il une augmentation des infections néonatales à *U. urealyticum* dans le service de néonatalogie de la Maternité de Nancy. Le traitement de ces infections pulmonaires est pourtant efficace mais au prix probablement d'une prolongation de la ventilation assistée et d'un risque accru de dysplasie broncho-pulmonaire.

Par contre les vaginites à *Chlamydiae trachomatis* sont traitées par une dose unique d'un gramme d'azithromycine ou de 500 mg 4 fois par jour pendant 7 jours d'érythromycine. Pourtant ce type d'infection chez le prématuré n'est ni plus fréquent, ni plus sévère que le mycoplasme.

b)Antibioprophylaxie per-partum :

C'est la prévention de l'infection néonatale précoce à Streptocoque du groupe B. L'antibioprophylaxie est recommandée en cas de bactériurie à Streptocoque du groupe B pendant la grossesse, en cas d'antécédent d'infection néonatale à Streptocoque du groupe B, en cas d'accouchement avant 37 semaines d'aménorrhée, en cas de rupture prématurée des membranes de plus de 12 heures, ou en cas de fièvre maternelle supérieure à 38°C au cours du travail. De nombreuses études réunies par l'ANAES ont évalué l'efficacité de l'antibiothérapie per-partum et ont montré une baisse significative de la colonisation néonatale et des infections néonatales. Il est intéressant de souligner qu'il faut au moins deux heures entre le début de l'antibiothérapie et l'expulsion pour que la colonisation des nouveau-nés soit diminuée significativement (127). S'il doit malgré tout se produire une infection malgré l'antibioprophylaxie (19 % des septicémies à Streptocoque du groupe B avaient reçu une antibioprophylaxie pendant le travail dans l'étude de

Bromberger sur 277912 enfants), le début de l'infection est précoce puisque tous les enfants de mère traitée qui feront une septicémie à Streptocoque du groupe B sont symptomatiques dans les premières 24 heures, ce qui veut dire que ces enfants n'ont pas besoin d'une surveillance plus prolongée que ceux qui n'ont pas bénéficié d'antibiothérapie pendant le travail (128).

Le choix de l'antibiothérapie le mieux adapté est la pénicilline G. Le spectre est le plus étroit, 100 % des souches du Streptocoque B sont sensibles (129), et la concentration dans le sang fœtal est aussi bonne que l'ampicilline (130). L'Académie Américaine de Pédiatrie propose une dose de 5 MU puis 2,5 MU toutes les 4 heures. L'ampicilline ou l'amoxicilline sont le plus souvent utilisées à la dose de 2 g puis 1 g toutes les 4 heures.

En cas d'allergie, il faut préférer le céfotaxime à l'érythromycine malgré le risque d'allergie croisée car 21 % des Streptocoques du groupe B sont résistants à l'érythromycine (129). Le céfotaxime (Claforan®) est utilisé à la dose de 1 g répétée toutes les 12 heures. C'est la même posologie en cas d'utilisation de l'érythromycine. Truong n'a pas montré dans une très grande étude portant sur 17927 nouveau-nés d'augmentation des infections néonatales à d'autres germes que le Streptocoque B (131).

(1) Conduite à tenir en cas de rupture prématurée des membranes :

La rupture prématurée des membranes est définie comme l'ouverture de la cavité amniotique avant le début du travail. On pourrait ajouter que l'utilisation d'un gel à la chlorhexidine pendant le travail pour éviter le risque de transmission verticale du Streptocoque B est modestement efficace mais c'est une méthode simple, sans effet secondaire et peu coûteuse (132). Cette prophylaxie pourrait donc être employée mais elle ne l'est pas en pratique à la maternité de Nancy.

Avant 34 semaines d'aménorrhée, l'antibiothérapie chez la mère est dans ce cas très bénéfique avec des niveaux de preuve toujours maximum. Elle tend à faire diminuer la mortalité périnatale, elle diminue le taux d'infections néonatales, augmente la durée de la grossesse, diminue le taux d'hémorragies intra-ventriculaires mais pas celui de détresse respiratoire ou d'entérocolite ulcéro-nécrosante. Le choix des antibiotiques est difficile car mal évalué mais la pénicilline A a fait preuve de son efficacité. Par contre, l'utilisation large de l'amoxicilline + acide clavulanique n'est pas forcément justifiée car l'adjonction de β -lactamase ne diminue pas le risque infection néonatale, ne permet de couvrir que 20 % d'entérobactéries supplémentaires, et augmente significativement le risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante (81). En l'absence d'infection clinique et bactériologique, il est inutile de poursuivre l'antibiothérapie. A Nancy, l'association amoxicilline – acide clavulanique plus nétromycine est habituellement retenue. Il faudrait donc rediscuter du choix de

l'antibiothérapie puisque l'Augmentin® qui est de plus en plus utilisé semble avoir des conséquences chez le nouveau-né (81) et même s'il n'est pas possible d'établir de relation de cause à effet sans étude méthodologiquement bien menée, nous constatons une augmentation significative, inexpliquée par ailleurs, de l'incidence des entéocolites ulcéro-nécrosantes dans les tableaux de bord de pathologies du Service.

Lorsque la rupture prématurée des membranes survient entre 34 et 37 semaines d'aménorrhée, l'ANAES ne conclue alors pas et propose soit l'expectative sous antibiotique soit le déclenchement à l'ocytocine. Une seule étude a comparé ces deux modalités de prise en charge et elle n'a pas montré de différence en terme d'infections néonatales (133).

Lorsque la rupture prématurée des membranes survient après 37 semaines d'aménorrhée, l'intérêt de l'antibiothérapie n'est pas certain et l'ANAES ne propose pas d'antibiothérapie sauf en cas de mise en évidence de germes pathogènes au prélèvement vaginal.

(2) Antibiothérapie en cas de fièvre

pendant le travail :

La fièvre est définie comme une température supérieure à 38°C à deux reprises, à 30 minutes d'intervalle. Il s'agit de prévenir le risque d'infection à Streptocoque du groupe B, germes anaérobies, Listéria, Escherichia coli ou autres bacilles Gram négatif. Le protocole retenu à la Maternité de Nancy est amoxicilline - acide clavulanique 2 g en intraveineux direct puis 1g toutes les 6 heures. En cas de

suspicion d'infection urinaire ou d'allergie, l'association céfotaxime plus nétilmycine est retenue. Comme nous l'avons vu toutefois, l'utilisation de l'Augmentin® devra être réévaluée au regard des risques potentiels chez l'enfant.

(3) Prématurité :

La mise en travail spontanée ne justifie pas a priori d'une antibiothérapie en routine s'il n'y a pas d'autres facteurs infectieux associés. Une étude publiée en 2001 dans le Lancet a analysé, grâce à un essai randomisé multicentrique, l'effet sur les décès néonataux, les maladies pulmonaires chroniques et les lésions cérébrales échographiques à la sortie de l'hôpital. L'utilisation de l'érythromycine, de l'amoxicilline acide clavulanique, ou de l'association des deux n'ont pas d'influence sur ces facteurs par rapport au placebo (81).

3. Critique de l'antibioprophylaxie

anténatale :

Schrag a montré la baisse incontestable des infections néonatales précoces de la première semaine depuis la mise en route de l'antibioprophylaxie pendant le travail. Il extrapole ses résultats en estimant en 1998 que 3900 infections néonatales précoces à Streptocoque du groupe B aux Etats-Unis ont pu être évitées et par là même 200 décès (134).

Mais la question de l'émergence de germes résistants a été rapidement posée. Jamal Beladdale a étudié pendant cinq ans à Strasbourg (de 1995 à 1999), pour son mémoire du diplôme inter-universitaire de médecine et réanimation néonatales, l'effet de l'antibiothérapie anténatale sur l'incidence des infections materno-fœtales et sur l'émergence de souches d'Escherichia coli résistant à l'ampicilline. Cent une

infections sont confirmées par une hémoculture ou une ponction lombaire avec une baisse significative de l'incidence du Streptocoque du groupe B pendant la période étudiée. Parmi les enfants infectés à Escherichia coli, ceux résistants à l'ampicilline (7/101) avaient reçu statistiquement plus d'antibiotiques anténatals (86 % versus 44% des suspicions d'infection traitée). Mais dans les 7 cas, il s'agissait d'une antibiothérapie prolongée de plus de 5 jours.

Towers(135) et Mercier (136) ont montré la même augmentation des infections à Escherichia coli résistants à l'ampicilline en liaison avec l'antibiothérapie anténatale par ampicilline. Par contre une étude plus récente ne retrouve pas cette association (137).

De plus, Mandel a réalisé une étude à Tel-Aviv en Israël montrant que l'antibiothérapie anténatale était un facteur prédictif de mortalité dans les sepsis nosocomiaux néonataux (66% d'antibiothérapie anténatale chez les enfants décédés versus 19%). En ajustant avec le poids de naissance, l'âge gestationnel et le début du sepsis nosocomial, la différence reste significative (138).

C. Proposition d'un protocole

d'antibiothérapie dans le service :

Il existe un protocole d'antibiothérapie non formulé formellement mais habituellement appliqué dans le service. Néanmoins, il est nécessaire désormais de le formaliser pour pouvoir ensuite l'évaluer puis l'améliorer au besoin. En pratique, pour notre service, il faut rédiger deux protocoles correspondant aux deux situations infectieuses rencontrées en néonatalogie : les infections materno-fœtales et les infections nosocomiales. Cet objectif s'intègre dans une « démarche – qualité ». La rédaction de ces protocoles est d'ailleurs encouragée par REANIS. Mais tout d'abord, nous ferons une rapide synthèse des modalités d'utilisation des antibiotiques en néonatalogie.

1. Vers un bon usage des antibiotiques

chez le nouveau-né :

a) Les différents types d'antibiotiques :

Le choix de l'antibiothérapie que le clinicien doit faire consiste à discuter un cahier des charges. L'antibiothérapie doit en effet avoir un spectre couvrant les germes potentiels, être bactéricide, pénétrer le liquide céphalo-rachidien, avoir une moindre toxicité, avoir une moindre sélection de résistances, et être utilisable par voie parentérale.

(1) β-lactamines

Les β-lactamines remplissent toutes ces conditions a priori. L'amoxicilline est sensible aux Streptocoques, Listéria. Le céfotaxime est sensible aux bacilles Gram négatif, au Streptocoque B mais pas aux entérocoques ni à Listeria. L'amoxicilline est la seule molécule qui peut être utilisée per os (139) mais elle ne répond pas au cahier des charges sous cette forme au moins pour l'initiation du traitement. Une posologie de 25 mg/kg toutes les 6 heures par voie orale permet en situation hémodynamique stable d'atteindre des concentrations plasmatiques suffisantes. Ce traitement per os ne sera proposé qu'après au moins 48 heures de traitement intraveineux. C'est le temps nécessaire pour s'assurer de l'absence d'infection grave sur le plan clinique et biologique.

(2) aminosides

L'antibiotique associé aux β-lactamines est un aminoside. L'Amiklin® est la molécule retenue dans notre service au départ du fait de sa vitesse de bactéricidie. Les aminosides sont actifs sur le Staphylocoque meti S, les bacilles Gram négatif, la Listeria. Ils ne sont pas actifs sur les Streptocoques en raison de l'imperméabilité de la paroi bactérienne, mais en cas d'association avec les β-lactamines qui détruisent cette paroi, ils sont actifs de par leur action ribosomiale, et on note une synergie. La dose unique est recommandée car il s'agit d'un antibiotique concentration-dépendant. Le volume de distribution étant plus élevé lorsque l'âge gestationnel diminue, Langhendries et collaborateurs proposent d'utiliser des doses unitaires plus élevées chez le grand prématuré (140). Par contre, l'intervalle entre les doses doit être plus grand chez les prématurés en raison de la plus faible filtration glomérulaire.

Tableau 12 : modalités d'utilisation des aminosides en néonatalogie (140)

| âge gestationnel en semaines | Posologie en mg/kg |
|------------------------------|--|
| < 28 | 20 toutes les 42 heures |
| 28-31 | 20 toutes les 36 heures |
| 32-34 | 18,5 toutes les 30 heures |
| 35-36 | 17,5 toutes les 24 heures |
| ≥ 37 | 15,5 toutes les 24 heures |

La vitesse d'injection ne doit pas être trop rapide (habituellement de 30 minutes) en raison d'une action « curare-like » bien décrite chez l'animal (141).

Le dosage plasmatique des aminosides n'est pas obligatoire chez l'enfant à terme stable sur le plan tensionnel (142), mais il est nécessaire chez le prématuré et en cas de troubles hémodynamiques, en raison du risque d'accumulation des aminosides qui s'évalue sur la concentration plasmatique minimale avant la troisième injection. Pour l'amikacine, le risque d'accumulation existe au-delà de 5 mg/l et nécessite alors une augmentation de l'intervalle entre les injections et non une baisse de la dose. La concentration maximale n'est pas réalisée car la toxicité ne semble pas dépendante de celle-ci (140).

(3) Glycopeptides :

Les glycopeptides inhibent la synthèse de la paroi bactérienne et sont actifs sur les Staphylocoques *meti R*, les Streptocoques *y* compris les entérocoques, et les *Listeria*, mais résistent aux bacilles Gram négatif et aux germes atypiques. La pharmacocinétique de la vancomycine dépend de l'âge post-conceptionnel et du poids (143). Pawlotsky propose un schéma qui a été évalué et semble validé puisque

88 % des concentrations plasmatiques sont alors entre 10 et 30 mg/l. Le schéma est le suivant (144) :

Tableau 13 : utilisation de la vancomycine en néonatalogie (144)

| Age post-conceptionnel (semaines) | Dose journalière de vancomycine en mg/kg |
|-----------------------------------|--|
| 25-26 | 10 |
| 27-28 | 12 |
| 29-30 | 15 |
| 31-32 | 18 |
| 33-34 | 20 |
| 35-36 | 23 |
| 37-38 | 26 |
| 39-40 | 29 |
| 41-42 | 31 |
| 43-44 | 34 |
| > 45 | 40 |

La vancomycine ne doit pas être utilisée sur la même voie de perfusion que la céfotaxime en raison d'un risque de précipitation. De même, l'héparine inactive la vancomycine.

Une alternative à l'utilisation de la vancomycine est la téicoplanine (Targocid®). Fanos a réalisé une revue de la littérature. 7 articles mentionnent son utilisation en néonatalogie soit au total de 173 patients. L'utilisation s'est faite surtout chez l'enfant prématuré dans des septicémies. Il est prouvé qu'il est moins néphrotoxique chez l'adulte mais l'intérêt en néonatalogie serait plutôt son utilisation en une injection directe une seule fois par jour ou son utilisation en intramusculaire en cas d'absence de voie veineuse. La posologie est une dose de charge de 10 mg/kg suivie après 12 heures de 10 mg/kg toutes les 24 heures. Le dosage veineux est possible et nécessaire en cas de néphropathie (145). Néanmoins, comme dans notre étude, cette molécule peut être résistante sur les Staphylocoques coagulase négatif et

l'absence de diffusion méningée par rapport à la vancomycine impose d'être certain de l'absence de méningite qui est rare avec le Staphylocoque coagulase négatif mais qui est possible.

(4) Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones (Ciflox®) sont bactéricides par inhibition de l'ADN gyrase bactérien empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique. Il est actif sur les bacilles Gram négatif et Mycoplasma hominis. Il n'est pas actif sur les Streptocoques ni sur Ureaplasma urealyticum ni sur les Staphylocoques méthi-résistants.

(5) Rifampicine :

La rifampicine (Rifadine®) est bactériostatique en inhibant l'ARN polymérase. Elle est sensible sur les mycobactéries, les streptocoques, les germes atypiques, inconstamment sensible sur les Staphylocoques méthi-résistants.

b) Choix en fonction du germe :

(1) Streptocoque du groupe B :

C'est dans notre étude le germe responsable de 50% des infections materno-fœtales. Le streptocoque B est constamment sensible à l'ampicilline, au céfotaxime, à la ceftriaxone, mais il semble que le céfotaxime ait un index thérapeutique supérieur à l'ampicilline. Les aminosides qui sont résistants en monothérapie ont un effet synergique contre les Streptocoques lorsqu'ils sont associés à une β -lactamine (146).

(2) Escherichia coli :

C'est le germe n°2 en fréquence dans les infections materno-fœtales dans notre étude. La résistance à l'ampicilline est très variable d'une région à l'autre. A Paris, elle est de l'ordre de 40%, moins élevé pour les souches non K1. C'est pourquoi dans les hôpitaux parisiens, les céphalosporines de troisième génération sont utilisées lors du traitement initial. En raison d'un meilleur index thérapeutique, le traitement est maintenu quel que soit l'antibiogramme. Dans notre service, le germe est résistant à l'ampicilline dans 100% des cas. Par contre, il est toujours sensible au céfotaxime. Parmi les aminosides, c'est l'Amiklin® qui semble avoir la meilleure efficacité. On note que les fluoroquinolones sont aussi toujours efficaces.

Il est donc raisonnable d'utiliser une association de type céfotaxime plus amikacine en cas d'infection à Escherichia coli. En cas de sensibilité à l'ampicilline, il faut se méfier du risque de mutation pendant le traitement et préférer le maintien de la céphalosporine plutôt que modifier le traitement à la faveur de l'ampicilline.

(3) Listeria :

Ce germe est mis classiquement en troisième position en terme de fréquence des infections materno-fœtales mais il n'est pas retrouvé pendant la période étudiée. Contrairement à d'autres régions, il n'a toutefois pas disparu et survient par petites épidémies ou de façon sporadique dans le service. L'association ampicilline et gentamicine est l'association la meilleure dans les méningites expérimentales. Comme pour les entérocoques, l'ampicilline seule inhibe le germe mais ne le tue pas et il est indispensable d'associer un aminoside pendant tout le traitement (121).

(4) Staphylocoques :

83% des germes des septicémies nosocomiales sont des staphylocoques dans notre étude. Le staphylocoque aureus ne pose pas de problème de sensibilité aux antibiotiques, à la différence du Staphylocoque coagulase négatif. Le traitement de première intention est la vancomycine associée à un aminoside. Dans l'étude, la vancomycine est constamment sensible alors que les aminosides sont souvent résistants. Néanmoins, l'association peut être synergique.

Lors d'une suspicion d'infection materno-fœtale par un staphylocoque, il est proposé de remplacer l'ampicilline par la vancomycine et d'utiliser une association vancomycine - céfotaxime. Un relais secondaire par une synergistine est possible dans les sepsis non systémiques et en particulier les infections pulmonaires. (147)

On peut utiliser la fosfomycine, l'acide fusidique ou la rifampicine en double ou triple antibiothérapie selon l'antibiogramme.

Pour la fosfocine, la diffusion dans le liquide céphalo-rachidien ou dans les urines est bonne. Il s'utilise toujours en association car la sélection de mutant est rapide. Chez l'adulte, elle doit être administrée lentement sur 4 heures mais chez le nouveau-né

l'administration peut être plus rapide en 30 minutes (148). Il est remarquable de voir que la fosfomycine peut être associée avec la céfotaxime en cas de Staphylocoque méticilline résistant aux β -lactamines et que cette association est synergique. En cas de Staphylocoque multi-résistant sensible simplement à la fosfocine, on peut donc proposer l'association Fosfocine®–Claforan® en cas d'impossibilité d'utiliser la vancomycine (148).

L'acide fusidique (Fucidine®) est utilisé dans les infections à Staphylocoque. En raison du risque de mutation chromosomique, une association est indispensable pour éviter le risque d'émergence de résistance. Il ne diffuse pas dans le liquide céphalo-rachidien ni dans les urines.

La rifampicine (Rifadine®) est sensible souvent sur le Staphylocoque méthicilline résistant. Elle doit être utilisée en association pour éviter les résistances. Une seule mutation entraîne une acquisition d'une résistance à la rifampicine. La diffusion est très bonne, y compris dans le liquide céphalo-rachidien.

(5) Les infections fongiques :

Seulement trois cas de septicémie à champignons sont retrouvés dans notre étude. Le fluconazole est la molécule de choix en néonatalogie (54). Une étude (149) a montré chez le nouveau-né une efficacité identique du fluconazole par rapport à l'amphotéricine B avec une néphrotoxicité moindre. Malgré tout, la résistance du *Candida* au fluconazole est retrouvée dans 24 % des cas (150).

L'utilisation de céphalosporines de troisième génération (56) est le facteur de risque le plus important. Baley (55) a montré que plus de la moitié des nouveau-nés qui présentent une filamenturie positive à l'examen direct ou en culture développe une maladie invasive. La filamenturie est donc un indicateur d'infection diffuse qui mérite

d'être retenu. La colonisation par du *Candida* tous sites confondus au cours de la première semaine ou au niveau de l'aspiration trachéale à n'importe quel moment présente un risque relatif d'infection invasive de 9.3 et 5.9 respectivement, ce qui signifie que ces circonstances sont aussi à considérer comme à risque (151).

(6) Pseudomonas :

Ils représentent dans notre étude plus de 50% des bacilles Gram négatif au sein des septicémies nosocomiales, mais restent marginaux (n=7) par rapport au staphylocoque.

La bithérapie doit être systématique en raison du risque d'acquisition de résistance. L'association recommandée en cas d'isolement est céftazidime (Fortum®) + tobramycine (103). Le choix orienté de l'aminoside s'impose en raison des différences importantes de sensibilité de ce germe aux aminosides. Le *Pseudomonas cepacia* est habituellement plus résistant que le *Pseudomonas aeruginosa*. En cas de résistance du pyocyanique au ceftazidime, il faut utiliser les carbapénèmes (imipénème ou Tiénam®) ou les monobactams (aztréonam ou Azactam®). Dans notre étude, l'imipénème semble avoir une efficacité supérieure au ceftazidime. C'est donc un antibiotique de choix, d'autant plus que la pression de sélection de la flore bactérienne est faible (152). Par contre, l'aztréonam est résistant sur les *pseudomonas* dans notre étude et il ne doit pas être utilisé en première intention.

(7) Les entérocoques:

Les streptocoques du groupe D comportent les entérocoques (*S. faecalis*, *S. faecium*, *S. durans*) et non entérocoques (*S. bovis*, *S. avium*). La fréquence de ces infections augmente et elles sont responsables de 10% des infections néonatales

précoces même si nous n'en avons pas dans notre étude (une seule septicémie à *Enterococcus faecalis* de type nosocomiale). L'ampicilline en monothérapie ne fait qu'inhiber les entérocoques et il est nécessaire d'associer un aminoside (152). Ces germes sont résistants aux céphalosporines de troisième génération. La résistance à l'ampicilline est retrouvée dans 10 % des cas et il faut alors utiliser la vancomycine. Il existe des cas de résistance à la vancomycine chez les adultes mais pour l'instant pas en néonatalogie.

(8) Autres bacilles Gram négatif :

Cela concerne *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* qui sont rares mais redoutables. Dans notre étude, on retrouve simplement deux septicémies nosocomiales à *Klebsiella* et une à *Enterobacter cloacae*. Même en cas de sensibilité initiale, il y a un risque d'apparition de résistance pendant le traitement en raison de dérégulation d'une β -lactamase. On a en théorie le choix entre les céphalosporines de troisième génération et les pénicillines à spectre élargi (carboxy et uréidopénicilline) qui sont peu inductrices et qui sont habituellement efficaces. Mais les pénicillines à spectre élargi seraient encore moins inductrices que la céfotaxime et seraient donc en théorie préférables (152). L'avantage d'utiliser les pénicillines à spectre élargi est qu'elles sont parfois associées à un inhibiteur de la β -lactamase comme c'est le cas de ticarcilline-acide clavulanique (Claventin®) ou de pipéracilline-tazobactam (Tazocilline®) (153). Le risque de voir apparaître une dérégulation d'une β -lactamase est donc maîtrisé par ces molécules qu'il faudra alors préférer. Néanmoins, un doute subsiste quant au risque accru d'entérocolite ulcéronécrosante par l'adjonction d'un inhibiteur de la β -lactamase puisque ce facteur de risque est prouvé en anténatal (81).

Une association avec un aminoside est nécessaire pendant tout le traitement. Mais la diffusion dans le liquide céphalo-rachidien est faible pour les pénicillines à spectre élargi du type ticarcilline - acide clavulanique ou pour pipéracilline - tazobatam et leur utilisation doit être évitée si une méningite n'est pas éliminée. En cas de résistance de la céftazidime et de suspicion de méningite, on préférera les fluoroquinolones (154). On pourra aussi envisager l'utilisation de l'aztréonam et de l'imipénème en cas de résistance mais il faudra s'assurer de l'absence de méningite.

(9) Les anaérobies :

Aucun cas n'est retrouvé dans l'étude mais cette infection est sans doute sous-estimée du fait de la non réalisation systématique d'hémoculture en milieu spécifique. La colonisation asymptomatique est fréquente et d'évolution spontanément favorable (103). Le traitement spécifique ne sera proposé qu'en cas de suspicion d'infection materno-fœtale d'évolution défavorable après réalisation d'une hémoculture anaérobie s'il existe un facteur de risque associé (odeur de l'enfant ou du liquide amniotique fétide). Les infections nosocomiales peuvent être dues à une translocation de germe dans le cadre d'une entérocolite.

La sensibilité à la pénicilline G est de 75 % lorsque l'infection a lieu avant 48 heures puis seulement de 35 %. Une combinaison avec le métronidazole est en règle utilisée en première intention (103).

2. Antibiothérapie pour infection

materno-fœtale :

L'antibiothérapie de première intention sur un germe non encore identifié est probabiliste et décidée en fonction du contexte clinique et biologique sur un faisceau d'arguments aboutissant au concept d'infection bactérienne possible.

(1) Double ou triple antibiothérapie

probabiliste :

Dans le compte-rendu de la réunion NOSOPED® du 27 octobre 2000 à Paris, les résultats préliminaires de l'étude qui n'ont d'ailleurs pas été plus actualisés pour l'instant, montraient une émergence importante des Klebsiella sécréteurs de β -lactamase puisque ce germe est responsable de novembre 1999 à juillet 2000 de 14.7 % des septicémies et que le Klebsiella non producteur de β -lactamase est aussi responsable de 8.8 % de ces infections nosocomiales. Il est surprenant de constater qu'à la Maternité de Nancy, on n'a pas vu apparaître pendant cette période ce type d'infection (2 cas seulement). Nous avons alors pensé que c'était la conséquence de notre politique d'antibiothérapie et en particulier de la faible utilisation relative par rapport aux autres services de Néonatalogie impliqués dans l'étude NOSOPED® des céphalosporines de troisième génération dans l'antibiothérapie initiale.

Mais, dans la littérature, cette hypothèse est discutée. Tullus a étudié l'effet de l'ampicilline par rapport au céfuroxime (Zinnat®, céphalosporine de deuxième génération) sur la flore digestive de 953 nouveau-nés (155) et il constate que l'ampicilline est plus susceptible de produire des espèces résistantes. Rick Van Saene complète ces résultats en disant que l'ampicilline est plus excrétée dans le

tube digestif que les céphalosporines ou les aminosides, et qu'elle favorise donc les bacilles Gram négatif sécréteurs de β -lactamases (156).

S'il s'agit de faire le choix entre céfotaxime et aminosides, deux éléments sont à prendre en considération. Le premier est que les aminosides ont une sensibilité très grande sur les bacilles Gram négatif, le second est que les aminosides entraînent moins de résistance. Bryan a rapporté que dans son service après 11 ans d'utilisation d'une association d'ampicilline plus gentamycine était apparue une épidémie de *Klebsiella pneumoniae* résistant à la gentamycine. La gentamycine a été remplacée par la céfotaxime et 10 semaines plus tard est apparue une nouvelle épidémie à *Enterobacter cloacae* résistant au céfotaxime (157).

C'est pourquoi Treluyer et collaborateurs pour éviter la triple association ont eu l'idée de séparer les septicémies néonatales survenant au cours de la première journée et celles survenant au-delà. Dans le premier cas un traitement par ampicilline-aminosides peut être proposé en raison des germes rencontrés (*Streptocoque* du groupe B et *Listeria* principalement). Dans le second cas, l'association céfotaxime plus aminoside doit être préférée puisque que les entérobactéries prédominent (158).

(2) Traitement du Streptocoque du groupe B :

Une étude française réalisée par Floch et collaborateurs (159) a étudié la flore fécale de 119 nouveau-nés sur trois ans. Il en ressort que le traitement d'une colonisation à *Streptocoque* du groupe B entraîne une disparition rapide du germe mais que dans 13 % des cas il réapparaît à l'arrêt de celui-ci. En cas d'aspiration gastrique positive, sans traitement le germe s'implante chez un tiers des 77 nouveau-nés étudiés et aucun enfant n'a été infecté par le *Streptocoque* du groupe B avec un recul de 2 ans.

L'antibiothérapie systématique chez les enfants asymptomatiques colonisés à la naissance peut donc être discutée.

(3) Différents choix d'antibiothérapie :

Y. Aujard (160) qui est en France la référence en terme d'antibiothérapie néonatale propose de façon probabiliste d'employer une triple antibiothérapie associant l'amoxicilline, une céphalosporine de troisième génération de type céfotaxime et un aminoside avec une adaptation au 3^{ème} jour par une bi-antibiothérapie en fonction des données bactériologiques disponibles ou un arrêt du traitement en l'absence d'infection confirmée. En cas de *Listéria* ou *Streptocoque D*, Amoxicilline + aminosides sont retenus sinon Céfotaxime + aminosides sont préférés. La durée du traitement est de 10 jours, 21 en cas de méningite si l'évolution clinique, biologique et radiologique est favorable.

Treluyer et collaborateurs ont proposé que les septicémies néonatales débutant au cours du premier jour de vie puissent être traitées par ampicilline-aminoside alors que l'association céfotaxime-aminosides est préférable après la 24^{ème} heure de vie. En effet la plupart des infections à *Streptocoque* du groupe B débutent très précocement alors que les infections à *Escherichia coli* sont plus fréquentes ensuite (158).

L'ampicilline est préférée à la pénicilline G. A la différence de l'antibiothérapie anténatale visant à éviter uniquement les infections précoces à *Streptocoque* du groupe B où l'utilisation de la pénicilline G est théoriquement idéale compte tenu de son spectre antibactérien plus étroit, l'ampicilline doit être préférée après la naissance en raison de sa meilleure efficacité sur *Listeria monocytogenes* et sur les Gram négatifs sensibles (*Escherichia coli* et *Proteus mirabilis*) (152).

Pour l'aminoside, le choix de l'amikacine semble légitime puisqu'il est plus actif que les autres aminosides sur les bacilles Gram négatif. L'amikacine est résistante à la dégradation par la plupart des enzymes d'origine plasmidique qui inactivent les autres aminosides (152). Le choix raisonné de la bi-antibiothérapie initiale impose de préférer l'amikacine plutôt qu'un autre aminoside pour être actif sur les bacilles Gram négatif.

(4) Indications de mise en route dès la naissance:

Certaines situations présentent un risque particulièrement important d'infection néonatale précoce. La surveillance du bilan infectieux avec réalisation d'une numération formule sanguine et d'un dosage de la CRP est habituellement demandée afin de diagnostiquer le début de l'infection. Mais certaines situations sont considérées comme des indications d'antibiothérapie immédiate en raison du risque particulièrement élevé d'infection et du délai de mise en route de l'antibiothérapie qui peut être un facteur pronostic.

(a) Chorioamniotite :

La première indication retrouvée systématiquement dans les protocoles qui ont été réalisés est la chorioamniotite. Dans l'étude de Yancey (161), la chorioamniotite est le plus grand facteur de risque d'infection néonatale précoce avec un Odd Ratio à 35 alors que la rupture prématurée des membranes ou la colonisation à Streptocoque du groupe B ont un Odd Ratio inférieur à 5. De plus dans l'étude de Benitz (162), parmi les enfants qui ont reçu une antibioprophylaxie pendant le travail, une

chorioamniotite est retrouvée dans 88 % des infections néonatales précoces à Streptocoque du groupe B et l'auteur propose le traitement dès la naissance de tous les enfants nés dans un contexte de chorioamniotite. Krohn (163) propose une définition de cette infection qui a l'avantage d'être claire et applicable à un organigramme. La fièvre est obligatoirement présente, supérieure à 38°C ou 38,3°C en cas d'anesthésie péridurale selon Christine Gras (164), et associée à au moins deux des facteurs suivant : tachycardie maternelle ou fœtale (>160 par minute pendant plus de 10 minutes (164)), liquide amniotique purulent, leucocytose maternelle (>12000/mm³), et sensibilité utérine. C'est pourquoi ces éléments sont proposés dans le protocole d'antibiothérapie à considérer dès la naissance chez ces enfants (cf figure 23). Mais, d'autres éléments orientant vers une chorioamniotite sont à considérer. Ce sont les anomalies placentaires (abcès) et l'aspect histologique du cordon qui est d'après Martius (165) un élément de haute spécificité chez l'enfant prématuré inférieur à 35 semaines d'aménorrhée (91 %) avec une valeur prédictive de 82 %. Néanmoins l'anatomopathologie est sans doute moins intéressante, compte-tenu des délais qu'elle suppose, que l'examen direct du placenta après la délivrance.

(b)Autres facteurs de risque

obstétricaux :

Les autres facteurs de risque principaux sont l'âge gestationnel et la rupture prématurée des membranes (165), la fièvre et le prélèvement vaginal positif à Streptocoque du groupe B.

(i) Age gestationnel :

L'âge gestationnel est un facteur de risque parce que la prématurité non consentie est fortement liée avec le risque d'infection (166). De même pour le risque d'infection à Streptocoque du groupe B, cette liaison est retrouvée par Benitz (162) puisque l'Odd Ratio est de 4,83 pour les moins de 37 semaines contre 21,7 pour les moins de 28 semaines d'aménorrhée. Nous savons aussi que l'antibioprophylaxie néonatale est trop fréquente chez l'enfant prématuré (voire quasi-systématique) et que le traitement est poursuivi pendant plus de cinq jours dans 50 % des cas (166). L'intérêt du protocole que nous proposons est d'essayer de limiter l'utilisation abusive de l'antibiothérapie néonatale chez le prématuré. Nous distinguons les enfants prématurés de moins de 34 semaines d'aménorrhée puisque le pronostic de la prématurité semble être très différent si l'on considère les moins et les plus de 34 semaines. Pour les moins de 34 semaines d'aménorrhée, un bilan biologique et bactériologique sera d'emblée indiqué (NFS-CRP-Hémoculture, puis contrôle à H8 et H24 de la NFS-CRP). Le moindre facteur de risque associé peut suffire à débiter une antibiothérapie. Pour les enfants prématurés de plus de 34 semaines, une aspiration gastrique sera toujours réalisée avec, en cas de naissance non consentie, un bilan biologique (NFS-CRP à H8 et NFS-CRP-Hémoculture à la naissance si un autre facteur de risque est associé).

(ii) Rupture prématurée des membranes :

La rupture prématurée des membranes, quelle que soit la durée de la rupture, est un facteur de risque à ne pas négliger. Elle justifie toujours au minimum une aspiration gastrique et un bilan biologique à H8 et H24. La durée de la rupture est à prendre en considération mais cette durée est variable en fonction des études. Le plus souvent la durée de 12 heures est retenue. Douze heures semble une durée suffisante puisque Soper (167) retrouve en analyse multivariée ce facteur de risque de

chorioamniotite qui est plus important chez l'enfant à terme que chez l'enfant prématuré (Odd ratio à 5.81 versus 2.49). Certains ont choisi d'évaluer le risque au-delà d'une durée de 18 heures (Benitz) (162). La rupture prématurée des membranes est une indication d'antibiothérapie néonatale chez l'enfant prématuré mais pas chez l'enfant de plus de 37 semaines d'aménorrhée sauf s'il existe une chorioamniotite ou si le score d'Apgar est mauvais (168).

**(iii) Prélèvement positif à Streptocoque
du groupe B :**

La présence de streptocoque du groupe B au prélèvement pendant le travail est un facteur de risque considérable d'infection néonatale précoce à Streptocoque du groupe B avec un Odd Ratio à 204 (162). Un biais important est que ce facteur cache d'autres facteurs de risque puisque l'indication de prélèvement vaginal pendant le travail n'est portée que s'il existe une rupture prolongée des membranes ou une infection génito-urinaire ou de la fièvre. Un prélèvement vaginal positif impose de surveiller l'enfant et de faire un bilan biologique. Cette conduite est en harmonie avec le choix de ne pas traiter en cas d'aspiration gastrique positive à Streptocoque du groupe B (Borderon) (169), sauf en cas de bilan biologique perturbé ou en cas de signes cliniques.

(iv) Liquide méconial :

Le liquide méconial est un facteur de risque surtout si le liquide est épais. Piper montre que le liquide méconial épais est un facteur de risque d'infection néonatale précoce avec un Odd Ratio de 5.18 (IC 95 % : 2.9, 9.3) en analyse univariée et de 1.28 (IC 95% : 1.1, 1.6) en analyse multivariée (170). Nous considérons que l'association d'une RPM supérieure à 12 heures, d'une fièvre maternelle et d'un

liquide méconial épais correspond à une situation justifiant une antibiothérapie néonatale. L'association d'un liquide méconial épais et d'une RPM supérieure à 12 heures ou d'une fièvre maternelle justifie une surveillance clinique toute particulière avec aspiration gastrique et bilans biologiques. Il est vrai que ce choix ne se base sur aucune étude et est peut être critiquable. Par contre, il est sûr que l'inhalation méconiale n'est pas une indication de mise en route d'une antibiothérapie car il n'y a pas plus d'infection dans le groupe non traité que dans le groupe traité en ce qui concerne l'enfant à terme (171). Il n'y a pas eu d'étude concernant l'enfant prématuré.

(c)Autres facteurs non pris en compte :

D'autres facteurs de risque obstétricaux d'infection moins importants sont à discuter dans des situations limites d'antibiothérapie immédiate. La primiparité peut être un facteur de risque (Newton) (172), de même que le monitoring fœtal et les touchers vaginaux fréquents (Stoper) (167). Par contre la grossesse multiple n'est pas un facteur de risque d'infection néonatale. Une seule cure de betnésol n'est pas un facteur de risque supplémentaire en cas de rupture prématurée des membranes. Mais en cas de cures répétées, le risque est en effet augmenté (Vermillon) (173). Christine Gras (164) évoque aussi l'effet du travail prolongé, et de la maturation cervicale par plus de deux gels cervicaux bien que ces facteurs ne soient pas prouvés clairement comme étant à risque d'infection néonatale. Ces facteurs de risque ne rentrent pas dans l'arbre décisionnel de la mise en route immédiate d'une antibiothérapie à la naissance chez le nouveau-né mais il faut savoir les rechercher en cas de situation limite et ainsi proposer malgré tout le traitement.

(d) Effet de l'antibioprophylaxie pendant

le travail :

Bromberger (128) a montré qu'il n'y avait pas de modification dans le tableau clinique des infections néonatales précoces si malheureusement une infection devait malgré tout avoir lieu. La surveillance clinique et biologique n'a donc pas besoin d'être différente en cas d'antibioprophylaxie pendant le travail. Mais est-ce que les indications d'antibiothérapie néonatale précoce dès la naissance doivent être modifiées en fonction de la réalisation d'une antibioprophylaxie pendant le travail ? Aucune référence bibliographique ne traite de ce sujet. On sait juste qu'il faut un minimum de deux heures entre l'injection d'antibiotique et la naissance pour qu'il y ait un effet en terme de diminution de la colonisation de l'enfant. Les quelques protocoles qui ont été proposés ne font le plus souvent pas intervenir ce facteur. Le risque d'infection est diminué grâce à l'antibioprophylaxie pendant le travail mais le risque existe encore. Néanmoins Camboulives et Viard proposent, sans étude, de faire intervenir cet élément dans la décision de mise en route immédiate des antibiotiques ou d'une simple surveillance. Ils considèrent qu'en cas de naissance à partir de 35 semaines d'aménorrhée et en cas d'antibioprophylaxie pendant le travail par pénicilline ou ampicilline d'au moins deux doses, une simple surveillance clinique et biologique est suffisante (174).

(5) Les indications de bilan

bactériologique et biologique :

Parmi les examens bactériologiques initiaux, seule l'aspiration gastrique est réalisée même si certains auteurs proposent aussi des prélèvements périphériques (oreille, anus (175)). Il est important de noter que l'examen cytobactériologique urinaire à la

naissance n'a pas d'intérêt car il ne détecte à ce stade que des colonisations de germes et les infections urinaires sont plus tardives. La même remarque peut être faite pour les antigènes solubles du Streptocoque du groupe B si ce n'est que la réponse est beaucoup plus rapide. Ces examens urinaires sont justifiés secondairement si l'aspiration gastrique n'a pas été faite dans les six premières heures de vie. L'aspiration gastrique est pathologique si on note la présence de polynucléaires associés à un seul type de germe pathogène (cocci Gram positif ou bacille Gram négatif en quantité au moins « assez nombreux ») (175). Dans notre étude, nous avons montré que seulement « de rares » germes peuvent suffire à interpréter l'aspiration gastrique comme positive s'il s'agit de cocci Gram positif en diplocoque. En cas d'aspiration gastrique positive, un bilan biologique doit être réalisé. La vérification systématique de la perméabilité de l'œsophage fait que cet examen n'entraîne pas d'augmentation de nociception pour l'enfant. Par contre, le bilan biologique est douloureux, nécessite d'être répété et le risque de faux positifs entraînant un début abusif de l'antibiothérapie est réel. C'est pourquoi l'aspiration gastrique sera réalisée dès la moindre anomalie et le bilan biologique sera réservé à la prématurité inexplicée, la fièvre maternelle, la rupture prématurée des membranes supérieure à 12 heures, la notion de Streptocoque du groupe B pendant la grossesse, un liquide méconial épais non expliqué.

En ce qui concerne les marqueurs biologiques, c'est le dosage de la CRP qui est retenu dans notre protocole. L'importance de ce marqueur est encore aujourd'hui primordiale même si d'autres facteurs sont peut être plus intéressants seuls ou en association, comme l'interleukine 6. Mais dans l'immédiat le dosage n'est pas disponible en routine à Nancy. Donc pour l'instant nous nous servons surtout de la CRP. On sait que le passage transplacentaire de ce marqueur de l'inflammation est

nul et qu'il est le reflet d'une inflammation du nouveau-né. L'intensité de l'élévation de la CRP n'est pas toujours en rapport avec la sévérité de l'infection. Au moment d'un sepsis clinique la CRP est augmentée dans 50 à 90 % des cas (sensibilité) alors que la spécificité est de 60 à 90 %, la valeur prédictive positive de 30 % et la valeur prédictive négative plus de 95 %. La réalisation quotidienne 3 jours de suite de la CRP est d'un grand intérêt car la sensibilité monte de 75 à 98 %, la spécificité à 90%, et la valeur prédictive négative à 99 % (11). L'intérêt est donc important de recommencer le prélèvement de la CRP si l'antibiothérapie n'est pas mise en route, et même si elle est débutée sur une CRP normale, il est important de faire des prélèvements quotidiens pour décider à H48 de l'arrêt de l'antibiothérapie en cas d'amélioration clinique et de prélèvement bactériologique négatif compte tenu de l'excellente valeur prédictive négative des prélèvements successifs sur trois jours. Ces remarques sont valables aussi en cas d'infection nosocomiale.

(6) Les anomalies cliniques :

En cas d'anomalies cliniques (fièvre, hypothermie, instabilité thermique, ictère précoce non expliqué, hépato-splénomégalie, tachycardie, bradycardie, temps de recoloration supérieur à trois secondes, hypotension artérielle, apnée, polypnée, somnolence, difficulté à boire), un bilan biologique sera réalisé et en cas d'anomalie le traitement sera débuté. Si l'examen clinique est inquiétant, le traitement sera débuté dès la réalisation des prélèvements.

(7) Traitement antibiotique :

Au regard des résultats de notre étude et de l'analyse des données actuelles de la littérature, pendant les 48 premières heures, nous proposons de maintenir l'association Clamoxyl® plus Amiklin® à laquelle sera ajouté du Claforan® en cas de

sepsis grave sans orientation bactériologique, en cas d'infection urinaire maternelle, ou en cas de prélèvement bactériologique positif à bacille Gram négatif.

On estime qu'après 48 heures le délai est suffisant pour considérer les examens bactériologiques comme négatifs si les cultures restent négatives. Certains affirment que le délai de 36 heures est suffisant. En effet, si l'on considère les germes pathogènes (120), la valeur prédictive négative à H36 de l'hémoculture est de 99.7%. Les auteurs de cette étude considèrent que si l'hémoculture est négative à H 36 et que l'enfant est asymptomatique alors l'arrêt de l'antibiothérapie peut être réalisé. Par contre si l'enfant est symptomatique, une nouvelle hémoculture et un changement d'antibiothérapie doivent être proposés.

Si l'évaluation des résultats est faite sérieusement à H48, de nombreuses poursuites d'antibiothérapies pourraient sans doute être évitées sans risque et cette politique d'antibiothérapie permettrait une baisse de la pression de sélection des germes en néonatalogie. Pour cela, il faut distinguer les infections materno-fœtales certaines et probables, les colonisations et les enfants indemnes de toute infection. L'infection certaine nécessite d'avoir une hémoculture positive. L'infection probable correspond à un sepsis clinique qui s'améliore sous traitement ou une élévation de la CRP au-dessus de 30 mg/l qui se normalise rapidement, ou à une aspiration gastrique positive avec une CRP>10 mg/l. Ce chiffre est retenu car de façon empirique, il semble que les CRP augmentées au cours des syndromes inflammatoires non infectieux dépassent rarement 30 mg/l. La colonisation correspond à une aspiration gastrique positive ou à la présence d'antigènes solubles pour le streptocoque du groupe B au niveau des urines sans anomalies cliniques ou biologiques. L'absence d'infection correspond à une aspiration gastrique négative, une clinique normale, et à

une CRP initiale ne dépassant pas 30 mg/l. Ces définitions sont adaptées du travail de Vial-Courmont (175) et de Gras (164).

La durée du traitement est bien codifiée mais reste très intuitive puisqu'aucun travail scientifique n'a jamais été mené à ce sujet. Classiquement on recommande une antibiothérapie de 10 jours pour les infections systémiques, 15 jours pour les méningites à Streptocoque du groupe B et 21 jours pour les méningites à Escherichia coli ou Listeria (164). La colonisation ne justifie pas de traitement sauf éventuellement pour le Streptocoque du groupe B qui sera traité par un relais per os par Clamoxyl® pouvant être réalisé à domicile après un traitement intraveineux d'au moins 48 heures. Le but est d'éviter les infections néonatales tardives à Streptocoque du groupe B. L'infection probable est traitée pendant une durée de 10 jours au total. Mais pour le Streptocoque du groupe B après 3 jours de Clamoxyl® intraveineux, un relais per os par Clamoxyl® peut être fait pendant 5 jours en cas de normalisation de l'examen clinique et normalisation de la CRP. En cas de germe identifié, le traitement sera adapté à l'antibiogramme et un relais per os sera discuté en fin de traitement s'il est possible. En cas de germe non identifié, l'aminoside sera poursuivi pendant encore 3 jours (amikacinémie avant la troisième dose) puis une monothérapie sera instaurée si le bilan biologique s'est normalisé pendant 5 jours avec un relais per os par Clamoxyl® à discuter en fin de traitement.

Il n'y a pas lieu de faire un contrôle biologique après l'arrêt du traitement. L'habitude dans notre service était de contrôler la NFS et CRP 48 heures après l'arrêt des antibiotiques et cela en consultation. Y. Aujard ne recommande en fait ce bilan biologique associé à un bilan bactériologique (Hémoculture et ECBU) que lorsque le

traitement antibiotique est interrompu après 48 heures en raison d'une suspicion d'infection non confirmée (121).

Le traitement per os pourra se faire à domicile en cas de simple colonisation après initiation du traitement par voie parentérale pendant au moins 48 heures, mais en cas d'infection probable justifiera la surveillance clinique en secteur mère-enfant. En cas d'absence d'anomalie clinique, biologique ou bactériologique à l'aspiration gastrique, l'arrêt de l'antibiothérapie doit être immédiat sans contrôle biologique au décours.

(8) Synthèse du protocole :

Figure 24 : Association de facteurs de risque obstétricaux et néonataux justifiant la mise en route d'une antibiothérapie dès la naissance

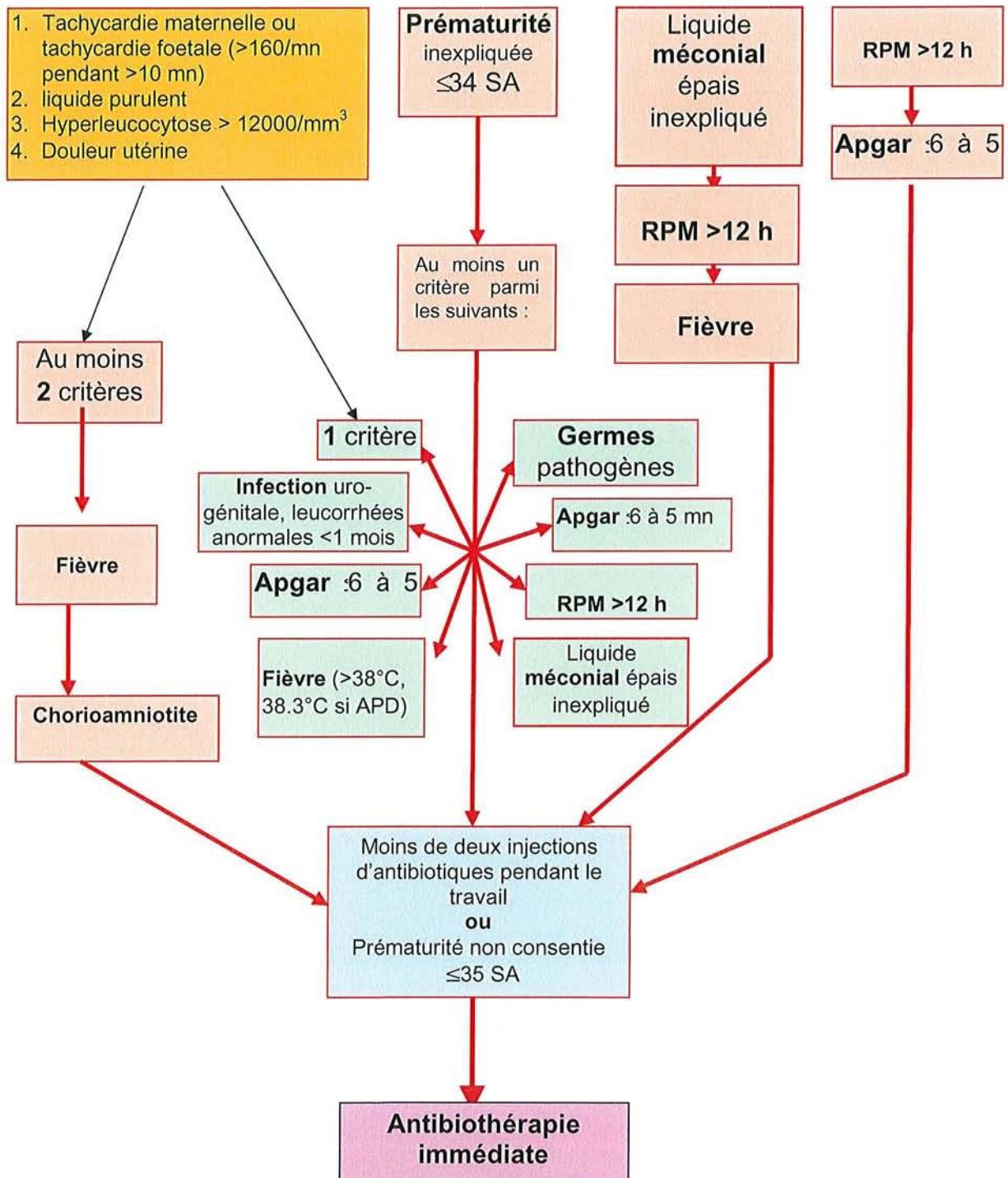
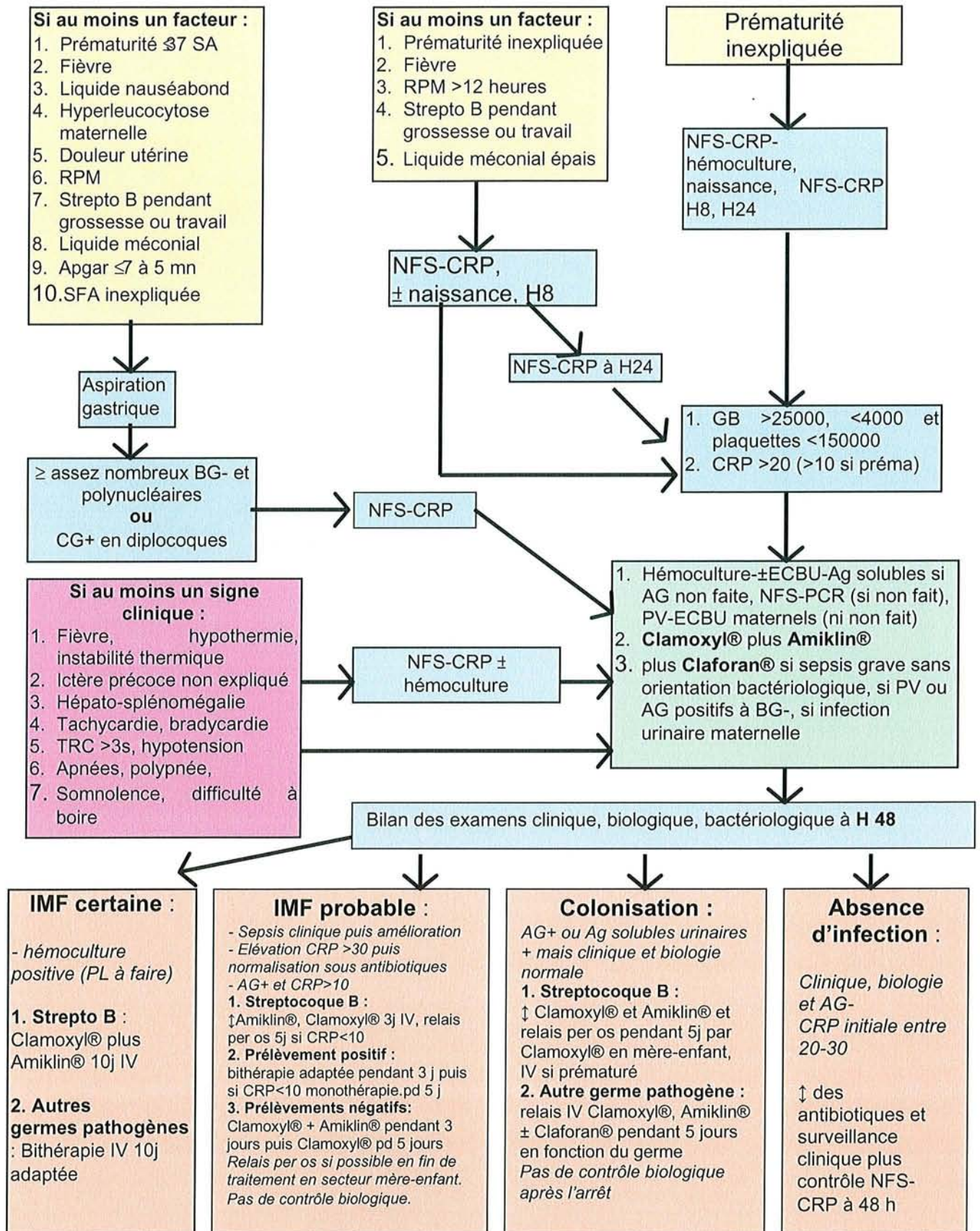


Figure 25 : Suite du protocole d'antibiothérapie des infections materno-fœtales



3. Proposition d'un protocole d'antibiothérapie pour infection nosocomiale :

a) Antibiothérapie pour septicémie nosocomiale :

(1) Choix de l'antibiothérapie :

Le choix de l'antibiothérapie dépend des germes retrouvés habituellement dans le service, de leur sensibilité, des caractéristiques du nouveau-né et de l'antibiothérapie initiale. L'association d'antibiotiques est indiquée en cas de risque d'apparition de résistance (pyocyanique), en cas de nécessité d'une activité bactéricide du sérum élevée (Entérocoque), en cas d'immunodépression (neutropénie), ou en cas de persistance d'une hémoculture positive malgré un seul antibiotique actif (100).

(2) Utilisation de la vancomycine : incontournable ?

Ce concept peut être discuté. Maitrai-Kovalskis (176) étudia en Israël l'effet de l'utilisation non systématique de la vancomycine dans les sepsis nosocomiaux. Dans son protocole d'antibiothérapie la vancomycine n'est utilisée que lorsque la preuve de la septicémie à Staphylocoque est faite. Elle se base soit sur deux hémocultures

positives soit sur une seule avec des facteurs de risque associés comme une voie veineuse centrale. Le but de cette politique est d'éviter l'utilisation excessive de vancomycine pour éviter l'apparition de résistances et éviter les effets secondaires liés au traitement. La politique d'antibiothérapie de 1990 à 1991 était l'utilisation du ceftazidime seul et à partir de 1992, le ceftazidime est associé à l'ampicilline. En fait sur les 239 hémocultures positives à Staphylocoque coagulase négative, seulement 22 ont été considérées comme de véritables septicémies et ont été traitées par de la vancomycine. Au total, la densité d'incidence pour les hémocultures positives à Staphylocoque coagulase négatif était de 3,7 pour 1000 jours-patient avec un taux de mortalité de 0,8%, alors que pour les autres germes la densité d'incidence était de 3,2% avec un taux de mortalité de 14%. Ces résultats signifient soit que le sepsis à Staphylocoque coagulase négatif est peu grave même s'il est mal traité, soit qu'il s'agit d'une simple contamination ou bactériémie. Pour les auteurs, ces résultats sont comparables à ceux de la littérature, ce qui justifie la poursuite de cette politique d'antibiothérapie.

A l'Hôpital d'enfants de Wilhelmina aux Pays-Bas, (177) c'est l'association céfalotine-gentamycine qui est préférée dans les septicémies nosocomiales et la vancomycine n'est utilisée qu'en cas de colonisation trachéale, ou d'un cathéter, ou d'une hémoculture positive à Staphylocoque coagulase négatif résistant à l'oxacilline et au céfalotine. Cette politique semble efficace et a permis une baisse de la consommation de vancomycine de 62 % en 1994 à 21 % en 1997.

(3) Double antibiothérapie pour le

Staphylocoque :

Lowy a montré que l'association in vitro de vancomycine, gentamycine et rifampicine avait un effet synergique sur le Staphylocoque résistant à la méthicilline. (178). L'utilisation de la rifampicine n'a été évaluée que chez l'animal et aucune étude prospective n'a été réalisée chez le nouveau-né. De plus la rifampicine présente un risque hépatotoxique qui n'a pas été évalué chez le nouveau-né. Dans notre service, les Staphylocoques sont tous sensibles à la vancomycine, et ils deviennent résistants aux aminosides et à la rifampicine. Les aminosides ne sont pas forcément plus actifs en bi ou tri-antibiothérapie. L'étude des pouvoirs bactéricides des antibiotiques montre parfois que la vancomycine seule est plus efficace qu'en association. De plus, les infections à Staphylocoques ne sont pas foudroyantes à la différence des infections à bacilles Gram négatif, aussi la bi ou tri-antibiothérapie ne s'impose donc pas. Cependant, la monothérapie peut se discuter par le risque d'apparition d'entérocoque résistant à la vancomycine. C'est pourquoi la biantibiothérapie doit théoriquement être maintenue en cas d'utilisation de la vancomycine pendant toute la durée du traitement. Mais le plus souvent, c'est un aminoside qui est associé. Compte tenu de l'absence de sécrétion digestive des aminosides, le risque de résistance sur l'entérocoque ne semble pas diminué par l'association Vancomycine et Amikacine. La monothérapie peut donc être envisagée en cas de septicémie à Staphylocoque présentant une bonne évolution. Il n'y a pas d'argument pour imposer une durée d'antibiothérapie de plus de 10 jours dans les septicémies et compte tenu des problèmes de sélection de germe, on respectera un traitement d'une durée de 10 jours s'il a été d'emblée efficace. Seules les méningites justifient d'un traitement prolongé de 21 jours.

b)Antibiothérapie pour entérocolite

ulcéro-nécrosante :

La difficulté initiale est de distinguer les sepsis qui entraînent le plus souvent un iléus et donc des signes pouvant évoquer une entérocolite et les véritables entérocolites ulcéro-nécrosantes. Celles-ci ont le plus souvent une origine multi-factorielle. Toutefois, la survenue de cas rapprochés endémiques fait suggérer le rôle d'un agent infectieux transmissible. Dans un tiers des cas, on retrouve une hémoculture positive à Staphylocoque coagulase négatif ou à Bacille Gram négatif (69). Ces bactéries ne sont pas obligatoirement responsables de l'atteinte digestive même si ce sont des germes digestifs. La translocation intestinale peut être due aux lésions muqueuses épithéliales et à la stase digestive. Le traitement d'une septicémie par translocation digestive doit inclure une décontamination digestive par l'utilisation d'antibiotiques à forte excrétion biliaire. Y. Aujard propose l'association ticarcilline-acide clavulanique (Claventin®) plus aminosides, ou l'association ampicilline plus métronidazole plus céfotaxime plus aminosides.

Il faut néanmoins aussi avoir en tête que le Staphylocoque coagulase négatif peut être associé à l'entérocolite (179). Gruskay a montré que sur 19 enfants les entérocolites où le Staphylocoque coagulase négatif était identifié étaient de bon pronostic sans indication chirurgicale ni aucun décès (180). Il semble néanmoins raisonnable de proposer un traitement anti-staphylococcique en première intention. Les bacilles Gram négatif sont habituellement sensibles au céfotaxime. Nous ne retenons plus le Claventin® dans l'immédiat compte tenu du risque digestif qu'il semble présenter en tout cas en anténatal (81). De plus, il est nécessaire de couvrir

les germes anaérobies en cas de pneumatose digestive. Nous choisissons donc dans le service l'association Vancomycine®, Claforan® et Flagyl®.

La nécessité de débiter immédiatement une antibiothérapie dans une entérocolite ulcéronécrosante bien tolérée n'est pas abordée dans la littérature. Mais le risque de translocation est grand et l'inflammation digestive est liée au moins en partie à la pullulation de germes. Ces deux raisons font que nous choisissons de débiter désormais une antibiothérapie dès que le diagnostic d'entérocolite ulcéronécrosante est porté.

c) Infections urinaires :

Dans 90 % des cas, c'est l'Escherichia coli qui est responsable de l'infection urinaire chez l'enfant à terme. Son traitement repose en première intention sur le céfotaxime et un aminoside pendant 10 jours. L'efficacité d'un arrêt après 7 jours n'a pas été évaluée chez le nouveau-né. En cas d'infection nosocomiale (5 % des infections nosocomiales en réanimation néonatale sont des infections urinaires), les germes sont variables mais on retrouve en premier lieu le Staphylocoque coagulase négatif (181) et moins fréquemment le Staphylococcus aureus, le Candida et les bacilles Gram négatif. L'ECBU doit donc être réalisé en cas de suspicion d'infection nosocomiale. Le traitement sera le même que dans les septicémies nosocomiales puis sera adapté en fonction des germes retrouvés.

d)Antibiothérapie pour pneumopathie nosocomiale chez le prématuré :

Il est souvent difficile de distinguer chez l'enfant prématuré les septicémies des véritables pneumopathies. Half a montré que sur 27 bactériémies à Staphylocoque

coagulase négatif, il s'agissait en fait dans 12 cas de pneumopathie nosocomiale et non pas d'une septicémie (182). L'image radiologique peut être altérée par une dysplasie bronchopulmonaire et il faut faire la différence entre une poussée d'œdème pulmonaire liée la dysplasie bronchopulmonaire et une véritable pneumopathie puisque la prise en charge thérapeutique est différente.

Il ne faut pas traiter une simple colonisation si le prélèvement a été réalisé alors que l'enfant était asymptomatique comme dans un bilan pré-corticoïde. Par contre, en cas d'image radiologique ou de signe clinique évoquant une pneumopathie, l'aspiration trachéale permettra d'orienter le traitement.

D'autres techniques de prélèvement bactériologique sont plus sûres que l'aspiration trachéale. C'est le lavage broncho-alvéolaire qui n'a pas été évalué chez le nouveau-né et l'utilisation de la brosse télescopique protégée qui est utilisée couramment au CHU de Nantes en néonatalogie même chez les enfants grands prématurés.

Les germes les plus souvent en cause sont le Staphylocoque coagulase négatif, le Staphylocoque aureus et les bacilles à Gram négatif (6). On peut proposer d'orienter le choix initial de l'antibiothérapie sur l'examen direct de l'aspiration trachéale. L'antibiothérapie associant vancomycine et amikacine peut être proposée en première intention. En cas de présence de bacille Gram négatif, il conviendra d'associer, jusqu'aux résultats de la culture, du céfotaxime. La recherche de champignon sera systématique en raison de l'émergence des pneumopathies à Candida chez les enfants de très petits poids de naissance.

e) Antibiothérapie pour pneumopathie

atypique :

Il ne s'agit pas d'infection nosocomiale mais d'une véritable infection materno-fœtale. Néanmoins, cette forme de pneumopathie est tardive entre une à deux semaines de vie et s'apparente initialement à une pneumopathie nosocomiale.

(1) Chlamydia trachomatis :

Le traitement comporte un macrolide de type érythromycine à 50 mg/kg/j pendant 10 à 14 jours chez le nouveau-né et ses parents. Dans les formes sévères on peut utiliser par voie parentérale une antibiothérapie par ciprofloxacine (hors AMM) pendant les premiers jours du traitement surtout chez le nouveau-né ventilé. En cas de conjonctivite, on associe un macrolide per os et un collyre à la rifampicine.

(2) Mycoplasme :

Il n'y a pas d'étude montrant l'intérêt d'un traitement des formes asymptomatiques. Le traitement comporte un macrolide per os, de préférence la josamycine car plus efficace que l'érythromycine in vitro. Les formes sévères font appel au ciprofloxacine par voie intraveineuse (hors AMM) pendant les premiers jours du traitement.

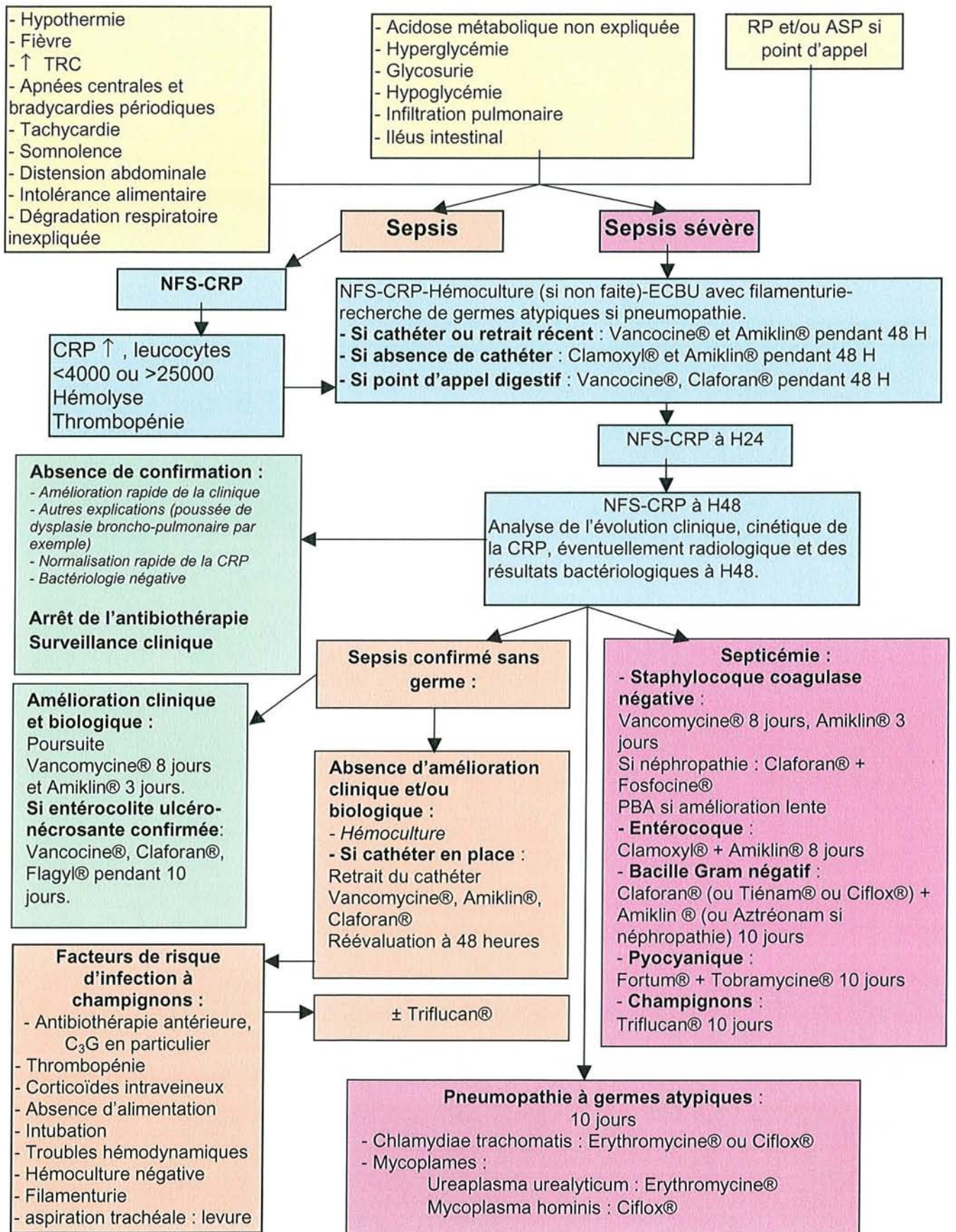
Chez l'enfant prématuré, la forme intraveineuse est très souvent la seule voie disponible compte tenu de la gravité de la situation comme le cas d'un prématuré âgé de deux semaines environ, intubé et ventilé, qui se dégrade sur le plan ventilatoire et qui ne peut être alimenté. Historiquement, l'érythromycine intraveineuse était la molécule retenue à la Maternité de Nancy mais en raison d'un cas de torsade de pointe chez un enfant prématuré conduisant au décès, cette molécule a été pendant plusieurs années abandonnée au profit de la ciproflaxacine.

Malheureusement, on peut regretter aussi un cas d'insuffisance rénale terminale en rapport avec une précipitation tubulaire avec cet antibiotique et la possibilité de plusieurs cas de sensibilisation avec atteinte cutanée. De plus, la sensibilité du germe à cet antibiotique n'est pas constante. Il n'est pas possible de réaliser des antibiogrammes vis-à-vis du mycoplasme à Nancy mais si l'on se reporte à la littérature, la ciprofloxacine n'est pas aussi active que l'érythromycine sur l'*Ureaplasma urealyticum*. Un tiers des *Ureaplasma urealyticum* est résistant à la ciprofloxacine alors que la sensibilité est de 100 % pour l'érythromycine(183). Dans un autre article, sur dix *Ureaplasma urealyticum* testés, le germe est résistant à la ciprofloxacine à deux reprises (184) et toujours sensible à l'érythromycine. D'ailleurs, dans le Vidal®, il est mentionné que *Ureaplasma urealyticum* est résistant dans plus de 50 % des cas à la ciprofloxacine alors que la sensibilité est bonne pour le *Mycoplasma hominis*. Mais il est vrai aussi que l'érythromycine présente dans 30 % des cas une résistance vis-à-vis du *Mycoplasma hominis*. Les formes de macrolides intraveineux disponibles en France sont l'érythromycine et la spiramycine (qui est fréquemment utilisée per os dans le traitement de la toxoplasmose chez le nouveau-né). L'intérêt d'utiliser cette deuxième molécule ne semble pas exister en tout cas par rapport au risque d'allongement de l'espace QT puisque cet effet secondaire a été retrouvé par rapport à un groupe contrôle en utilisation orale (185). Il a été signalé aussi deux arrêts cardiaques dus à cet effet indésirable (185). L'utilisation du chloramphénicol (Tifomycine®) pourrait se discuter car la sensibilité est bonne sur l'ensemble des mycoplasmes mais même sous une surveillance hématologique rapprochée pour rechercher un accident hématologique, on ne peut pas prévoir le « Grey Baby Syndrome » redoutable aboutissant à un collapsus cardio-vasculaire et au décès. Alors que le traitement a été longtemps utilisé en France et qu'il reste

utilisé dans les pays en voie de développement, nous avons considéré que son utilisation restait trop périlleuse. Depuis quelques mois, l'érythromycine par voie intraveineuse est à nouveau réutilisée moyennant des précautions scrupuleuses à savoir en perfusion seule pour éviter les bolus, sur une heure au minimum, en quatre fois par jour (la perfusion continue peut aussi être réalisée), à la posologie maximum de 50 mg/kg/j, en interdisant l'association avec la théophylline ou le doxapram, en réalisant un électrocardiogramme avant et après l'injection à la recherche d'un espace QT long et en connaissant la prise en charge de la torsade de pointe (accélération du rythme cardiaque par l'isoprénaline, défibrillation cardiaque en cas de passage en fibrillation ventriculaire).

f) Synthèse du protocole pour
suspicion d'infection nosocomiale :

Figure 26 : Protocole d'antibiothérapie des infections nosocomiales en réanimation néonatale



VI. Conclusion

Longtemps considérées comme le tribut à payer de l'hospitalisation, les infections nosocomiales constituent un problème majeur de Santé Publique entraînant une forte morbidité et mortalité avec un coût humain et financier considérable. Depuis quelques années, la prise de conscience de l'ampleur du problème par la communauté médicale a abouti à remettre en cause toute l'organisation hospitalière. Cette lutte contre les infections nosocomiales passe par l'organisation adaptée des soins et l'application stricte des mesures d'hygiène. Mais à côté de ces deux éléments fondamentaux, la politique globale et rigoureuse de l'antibiothérapie intervient de toute évidence et elle doit être évaluée, réfléchiée et discutée au sein de chaque service. Ce travail a la prétention d'y contribuer, tout du moins dans notre service de néonatalogie. Parmi les points forts, on pourra retenir que la politique d'antibiothérapie, qu'elle soit anténatale ou postnatale pour suspicion d'infection materno-fœtale n'augmente pas le risque de septicémies nosocomiales ultérieures. On retiendra aussi que les antibiotiques utilisés pour un autre motif et en particulier pour un sepsis clinique sont protecteurs d'une septicémie nosocomiale. En partant des constatations de cette étude de cohorte rétrospective sur près de 2 ans chez les enfants prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhées, et à partir des données de la littérature, nous avons tenté de rédiger deux organigrammes décisionnels concernant l'utilisation des antibiotiques pour suspicion d'infections materno-fœtales et nosocomiales. Même si l'utilisation des antibiotiques se prête mal en néonatalogie à la systématisation, ce travail va dans le sens des recommandations concernant l'utilisation des antibiotiques rédigées par le groupe Réanis. Nous nous proposons maintenant d'évaluer prospectivement dans notre service l'impact de ces protocoles sur l'utilisation des antibiotiques et sur les infections.

VII. Bibliographie

1. Levy J. The newborn infant. *Acta Clin Belg* 1999;54(2):61-4.
2. Lang S, Livesley M, Lambert P, Elliot J, Elliot T. The genomic diversity of coagulase negative staphylococcal associated with nosocomial infections. *J Hosp Infect* 1999;43:187-93.
3. Kobayashi I, Hasegawa M, Miyazaki S, Nishida M, Goto S. In vitro and in vivo changes of serotype in *Pseudomonas aeruginosa* isolates by anti-pseudomonas drugs. *J Antibiot* 1994;47:72-9.
4. Kacet N., Husson MO., Vaillant C., Lapeyre F., Chevreuil F., Grandbastien B., et al. Handicap d'origine périnatale, grossesse et toxémie, la prématurité avant 33 semaines : premiers résultats d'Epipage. *Société française de médecine péri-natale*. 2001;Arnette:271-289.
5. Halbroock KF., Nottebart VF., Hameed SR., et al. Automated post-discharge surveillance for post partum and neonatal infections. *Am J Med* 1991;91 (suppl 3B):125-130.
6. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1996;98(3 Pt 1):357-61.
7. Muyldermans G, de Smet F, Pierard D, Steenssens L, Stevens D, Bougatef A, et al. Neonatal infections with *Pseudomonas aeruginosa* associated with a water-bath used to thaw fresh frozen plasma. *J Hosp Infect* 1998;39(4):309-14.
8. Foca M, Jakob K, Whittier S, Della Latta P, Factor S, Rubenstein D, et al. Endemic *Pseudomonas aeruginosa* infection in a neonatal intensive care unit. *N Engl J Med* 2000;343(10):695-700.

9. Neal TJ., Corkill JE., Bennet KJ., CW. Y. *Serratia marcescens* pseudobacteria in neonates associated with a contaminated blood glucose / lactate analyser confirmed by molecular typing. *J Hosp Infect* 1999;41:219-222.
10. Garner, Jarvis, Emori, Horan, Hughes. *CDC definitions infections. Applied epidemiology: principles and practices* St Louis, Mosby; 1996.
11. Harris, Goldmann. *Infectious disease of the fetus and newborn infant, infections acquired in the nursery : epidemiology and control.* Remington and Klein, fifth edition. 2000:1371-1418.
12. Evans NJ, Rutter N. Development of the epidermis in the newborn. *Biol Neonate* 1986;49(2):74-80.
13. Harpin VA, Rutter N. Barrier properties of the newborn infant's skin. *J Pediatr* 1983;102(3):419-25.
14. Fisher A., et al. Développement immunitaire et infections. *Hématologie pédiatrique* 1990;Masson:147-155.
15. Mouzinho, Rosenfeld, Sanchez, Risser. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very low birth weight neonates. *Pediatrics* 1994;94:76-82.
16. Langhendries, Paquay, Hannon, Darimont. Acquisition de la flore intestinale néonatale : rôle sur la morbidité et perspectives thérapeutiques. *Arch Pédiatr* 1998;5:644-653.
17. Borderon. Ecosystème microbien et antibiotiques. *Pathologie infectieuse de l'enfant. Médecine Science. Flammarion.* 1988;chapitre 6:53-56.
18. Bennet R, Eriksson M, Nord CE, Zetterstrom R. Fecal bacterial microflora of newborn infants during intensive care management and treatment with five antibiotic regimens. *Pediatr Infect Dis* 1986;5(5):533-9.

19. Goldman DA. Bacterial colonization and infection in the neonate. *Am J Med* 1981;70(2):417-22.
20. Goldmann, Leclair, Macone. Bacterial colonisation of neonates admitted to an intensive care environment. *J Pediatr* 1978;93:288-293.
21. Lejeune C., Boussougant Y., Bourillon A., Darre M., et al. Etude par analyse différentielle quantitative des perturbations de la flore bactérienne fécale du nouveau-né induites par l'association ampicilline-gentamicine. *Revue de Pédiatrie* 1981;17-4:245-256.
22. Malik, Marisa, Montecalvo, Reale, Li, Myint Maw, et al. Epidemiology and control of vancomycin-resistant enterococci in a regional neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:352-6.
23. Tullus K., et al. Ecological impact of ampicillin and cefuroxime in neonatal units. *Lancet* 1989;24 juin:1405-1406.
24. Borderon JC, Bernard JC, Vergnaud R, Gold F, Soutoul JH, Laugier J. Effet de l'antibiothérapie maternelle sur la colonisation du nouveau-né par les entérobactéries. *Arch Fr Pediatr* 1980;37(6):371-6.
25. 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(9208):973-8.
26. Grimpel E., Bégué P., Beafils Y., Aujard Y., et al. Les infections nosocomiales en pédiatrie. La pression de sélection des antibiotiques. Séminaire Robert Debré, Réanimation Urgences Pédiatriques 1996:135-141.
27. Gould IM. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance; 1999.

28. Mazel. Causes et conséquences de la variabilité et de la diversité microbienne. Biodiversité et écologie microbienne. Les intégrons : vecteurs de capture et de propagation de fonctions adaptatives, de la virulence à la résistance aux antibiotiques. Centre Paul Langevin, Aussois, 8-11 décembre 1998
29. Mazel. Cause et conséquences de la variabilité et de la diversité microbiennes ; les intégrons, vecteurs de capture et de propagation de fonctions adaptatives de la virulence à la résistance aux antibiotiques. Congrès : Biodiversité et écologie microbienne 8-11 décembre 1998:35.
30. Rammenkamp, Mortimer, Wolinsky. Transmission of streptococcal and staphylococcal infections. *Ann Intern Med* 1964;60:753-758.
31. D'Angio, McGowan, Baumgart, Germe, Harris. Surface colonization with coagulase negative staphylococci in premature neonates. *J Pediatr* 1989;114:1029-34.
32. Matfin. Ecological impact of antibiotics in neonatal units. *Lancet* 1989;Août:509.
33. Cordero, Leona, Ayers, Davis. Neonatal airway colonization with gram negative bacilli : association with severity of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:18-23.
34. Holbrook KF, Nottebart VF, Hameed SR, Platt R. Automated postdischarge surveillance for postpartum and neonatal nosocomial infections. *Am J Med* 1991;91(3B):125S-130S.
35. Stoll, Gorton, Korones. 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.

36. James E. Gray, Douglas K. Richardson, Marie C. McCormick, Goldman DA. Coagulase negative Staphylococcal bacteremia among very low birth weight infants : relation to admission illness severity, ressource use, and outcome. *Pediatrics* 1995;95:225-230.
37. Brodie, Sands, Gray, Parker, Goldmann, Davis, et al. Occurence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. *Peadiatr Infect Dis J* 2000;19:56-62.
38. Johnson, Malachowski, Vosti, Sunshine. Sequential study of various modes of skin and umbilical care and the incidence of Staphylococcal colonization and infection in the neonate. *Pediatrics* 1976;58:354-361.
39. Zafar, Butler, Reese. Use of 0.3 triclosan (Bacti-Stat) to eradicate an outbreak of MRSA in a neonatal nursery. *Am J Infect Control* 1995;23:200-208.
40. Davies, Emmerson, Hogg. A outbreak of infection with MRSA in a special care baby unit: value of topical muripocin and a traditionnel methods of infection control. *J Hosp Infect* 1984;10:120-128.
41. Haley, Bregman. The role of understaffing and overcrowding in recurrent outbreaks of Staphylococcal Infection in a neonatal special care unit. *J infect Disease* 1982;145:875-885.
42. Hall S. Coagulase negative staphylococcal infections in nenates. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:57-67.
43. Huebner J., Pier G., et al. Endemic nosocomial tansmission of Staphylococcus epidermidis bacteriemia isolates in a neonatal intensive care unit over 10 years. *J Infect Dis* 1994;169:526-531.

44. Villari P, Sarnataro C, Iacuzio L. Molecular epidemiology of *Staphylococcus epidermidis* in a neonatal intensive care unit over a three-year period. *J Clin Microbiol* 2000;38(5):1740-6.
45. Eastick K, Leeming JP, Bennett D, Millar MR. Reservoirs of coagulase negative staphylococci in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74(2):F99-104.
46. Rojas, Gonzales, Bancalari. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995;126:605-610.
47. Baier RJ, Bocchini JA, Jr., Brown EG. Selective use of vancomycin to prevent coagulase-negative staphylococcal nosocomial bacteremia in high risk very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(3):179-83.
48. Craft AP, Finer NN, Barrington KJ. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
49. Bacon AE., Fekety R., Schaberg DR., et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* colonization in newborns : results using a bacteriophage and bacteriocin typing system. *J Infect Dis* 1988;158:349-354.
50. van Ogtrop ML, van Zoeren-Grobbe D, Verbakel-Salomons EM, van Boven CP. *Serratia marcescens* infections in neonatal departments: description of an outbreak and review of the literature. *J Hosp Infect* 1997;36(2):95-103.
51. Regev R, Dolfin T, Zelig I, Givoni S, Wolach B. *Acinetobacter* septicemia: a threat to neonates? Special aspects in a neonatal intensive care unit. *Infection* 1993;21(6):394-6.
52. Eisenach KD, Reber RM, Eitzman DV, Baer H. Nosocomial infections due to kanamycin-resistant, (R)-factor carrying enteric organisms in an intensive care nursery. *Pediatrics* 1972;50(3):395-402.

53. Cornaglia, Riccio, Mazzariol. Appearance of IMP-1 metallo-beta-lactamase in Europe. *Lancet*, letter 1999;353:899-900.
54. Huang, Lin, Peng, Wu, Chang, Leu. Outbreak of *Candida albicans* Fungemia in a Neonatal Intensive Care Unit. *Scand J Infect Dis* 1998;30:137-142.
55. Baley, Kliegman, Boexerbaum, Avroy, Fanaroff. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1986;78:225-232.
56. Benjamin DK, Jr., Ross K, McKinney RE, Jr., Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: A clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase- negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics* 2000;106(4):712-8.
57. Gross, MacDonald, Mackenzie. Neonatal rectal colonization with *Malassezia furfur*. *Can Infect Dis J* 1992;3:9-13.
58. Leeming JP, Sutton TM, Fleming PJ. Neonatal skin as a reservoir of *Malassezia* species. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(8):719-21.
59. Chang, Miller, Watkins. An epidemic of *Malassezia pachydermatis* in an intensive care nursery associated with colonization of health care worker's pet dogs. *N Engl J Med* 1998;338:706-711.
60. Groll AH, Jaeger G, Allendorf A, Herrmann G, Schloesser R, von Loewenich V. Invasive pulmonary aspergillosis in a critically ill neonate: case report and review of invasive aspergillosis during the first 3 months of life. *Clin Infect Dis* 1998;27(3):437-52.
61. Baltimore RS. Neonatal nosocomial infections. *Semin Perinatol* 1998;22(1):25-32.
62. Dillon HC, Jr., Khare S, Gray BM. Group B streptococcal carriage and disease: a 6-year prospective study. *J Pediatr* 1987;110(1):31-6.

63. Potter-Bynoe. An unusual source of *Pseudomonas aeruginosa* infection in a neonatal intensive care unit. Presented at Eighth Annual Scientific Meeting Of Society for Healthcare Epidemiology of America, Orlando 1998;abstract 131.
64. Finkelstein. Outbreak of *Candida tropicalis* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Host Epidemiol* 1993;14:587-590.
65. Lilian Sung, Karam Ramotar, Lindy M. Samson, Toye B. Bacteremia due to persistent strains of coagulase negative *Staphylococci* in a neonatal intensive-care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:349-351.
66. Ramsey KM., Macone SG., et al. Aquaphor as a source of colonization and subsequent bloodstream infections among very low birth weight neonates. Presented at Eighth Annual Scientific Meeting of Society for Healthcare Epidemiology of America, Orlando 1998;Abstract 156.
67. Edmiston, Condom. Bacterial translocation. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:73-83.
68. Mathieu, Lambert-Zecholovsky, Bourillon, Bingen, Aujard, Beaufiles. Antibiotic therapy and bacterial overgrowth in intestinal microbial ecosystem : a major risk of secondary infections in newborns. *Dev Pharmacol Ther* 1984;7, suppl 1:158-163.
69. Aujard Y, Lambert-Zechovsky N, et al. Effects of antibiotherapy on microbial intestinal ecosystem in newborns and children. Bergogne-Berezin Ed, *Microbial ecology and intestinal infection*. Paris, Spring-Verlag 1989:86-93.
70. Botsford, Weinstein, Boyer. Gram negative bacilli in human milk feedings: quantification and clinical consequences for premature infants. *J Pediatr* 1986;109:707-710.
71. Guérin MN., Huet F., et al. *Journées parisiennes de pédiatrie*. Paris : Flammarion Médecine-Science ed; 1993.

72. Walsh MC., Simpser EF., et al. Late onset of sepsis in infants with bowel resection in the neonatal period. *J Pediatr* 1988;112:468-471.
73. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein MF, Platt R. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 1990;323(5):301-8.
74. Gray JE, Richardson DK, et al. Neonatal therapeutic intervention scoring system : a therapy-based severity-of-illness index. *Pediatrics* 1992;90:561-567.
75. Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, Baltimore RS, Powell DA, Bland LA, et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(12):1110-6.
76. Fisher GW. HK, Wilson SR., Mease AD. Diminished bacterial defences with intralipid . *Lancet* 1980;2:819-820.
77. Avila-Figueroa C, Goldmann DA, Richardson DK, Gray JE, Ferrari A, Freeman J. Intravenous lipid emulsions are the major determinant of coagulase- negative staphylococcal bacteremia in very low birth weight newborns. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(1):10-7.
78. Lisa Saiman, Elizabeth Ludington, Michael Pfaller, Rangel-Frausto S. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-324.
79. Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ, Wright LL, Donovan EF, Bauer CR, et al. A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator- dependent premature infants. *N Engl J Med* 1998;338(16):1112-8.
80. Claud EC, et al. Hypothesis : inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J* 2001;15-8:1398-1403.

81. Kenyon S, Taylor DJ, et al. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes : the ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001;357:979-988.
82. Roger G. Faix, Steven M. Kovarik, Thomas R. Shaw, Johnson RV. Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight (< 1500g) infants in intensive care nurseries: a prospective study. *Pediatrics* 1989;83:101-107.
83. Kotloff KL, Blackmon LR, Tenney JH, Rennels MB, Morris JG, Jr. Nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *South Med J* 1989;82(6):699-704.
84. Mullett MD, Cook EF, Gallagher R. Nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 1998;18(2):112-5.
85. Weese-Mayer DE, Fondriest DW, Brouillette RT, Shulman ST. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6(2):190-6.
86. Claudine Amiel-Tison, et al. Essai contrôlé de suppression de l'antibiothérapie prophylactique dans un centre de médecine néo-natale. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1974;3:499-510.
87. Bennet R., Eriksson M., et al. Bacterial etiology of neonatal septicemia in relation to prior antibiotic treatment. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:673-4.
88. Leigh L, Stoll BJ, Rahman M, McGowan J, Jr. *Pseudomonas aeruginosa* infection in very low birth weight infants: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(5):367-71.
89. Patel DM., Rhodes PG., Leblanc MH., Graves GR., Glick C., et al. Role of postnatal penicillin prophylaxis in prevention of neonatal group B streptococcus infection. *Acta Paediatr* 1999;88:874-879.

90. Siegel J., et al. Prevention of early-onset group B streptococcal disease : another look at single dose penicillin at birth. *Obstet Gynecol* 1996;87:692-698.
91. Goldmann DA, Freeman J, Durbin WA, Jr. Nosocomial infection and death in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1983;147(4):635-41.
92. Susan Landers, Alicia A. Moise, J. Kennard Fraley, E. O'Brian Smith, Baker. CJ. Factors associated with umbilical catheter-related sepsis in neonates. *American Journal of disease in childhood* 1991;145:675-680.
93. Khadilkar, Tudehope, Fraser. A prospective study of nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. *J Paediatr Child Health* 1995;31:387-391.
94. Goldmann D., Durbin W., et al. Nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. *The Journal of Infectious Diseases* 1981;144-5:449-459.
95. Kacica MA., Horgan MJ., Schrader JA., Peck HV., Lepow ML., et al. Coagulase negative staphylococcus bacteriemias in at-risk low birth weight infants. 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Du 29 septembre au 2 octobre 1991;Chicago:Abstract 804.
96. Kacica MA, Horgan MJ, Ochoa L, Sandler R, Lepow ML, Venezia RA. Prevention of gram-positive sepsis in neonates weighing less than 1500 grams. *J Pediatr* 1994;125(2):253-8.
97. Jarvis WR., Edwards JR., et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. *Am J Med* 1991;91 (suppl 3B):185S-191S.
98. Daschner FD., Frey P., et al. Nosocomial infections in intensive care wards : a multicenter prospective study. *Intensive Care Med* 1982;8:5-9.
99. Lucas-Baloup. Infections nosocomiales : 40 questions sur les responsabilités encourues. Avocat à la cour de Paris. Editions SCROF 1997.

100. Payne NR, Schilling CG, Steinberg S. Selecting antibiotics for nosocomial bacterial infections in patients requiring neonatal intensive care. *Neonatal Netw* 1994;13(3):41-51.
101. Baumgart S, Hall SE, Campos JM, Polin RA. Sepsis with coagulase-negative staphylococci in critically ill newborns. *Am J Dis Child* 1983;137(5):461-3.
102. Overturf. Use of imipenem in pediatrics. *Pediatr Infect Dis* 1989;8:792-794.
103. Aujard Y, Baumann C, Bedu A, Bloch J. Infections bactériennes nosocomiales du nouveau-né. Paris : Flammarion Médecine-science ed; 1993.
104. Aujard, Baumann, Bedu, Bingen. Utilisation des quinolones en néonatalogie. Flammarion, Médecine-Science 1993.
105. De Carvalho, Lopes, Pellitteri. Frequency and duration of handwashing in a neonatal intensive care unit. *Pediatr infect Dis J* 1989;8:179-180.
106. Ehrenkranz, Sanders, Eckert-Schollenberger. Lack of evidence of efficacy of cohorting nursing personnel in a neonatal intensive care unit to prevent contacts spread of bacteria : an experimental study. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:105-113.
107. Pelke, Ching, Easa. Gowning does not affect colonization or infection rates in a neonatal intensive care unit. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:1016-1020.
108. Ohlsson, Lacy. Intravenous immunoglobulin for prevention in preterm and or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000361.
109. Jenson, Pollock. The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis. *Seminars in Perinatology* 1998;22-1:50-63.
110. Koenig, Christensen. Incidence, neutrophil kinetics, and history of neonatal neutropenia associated with maternal hypertension. *N Engl J Med* 1989;321-9:557-562.

111. Russel, Emmerson, Wilkinson, Chant, Sweet, Halliday, et al. A trial of recombinant human granulocyte colony stimulating factor for the treatment of very low birthweight infants with presumed sepsis and neutropenia. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition* 2001;84:F172-F176.
112. Cairo, Agosti, Ellis, Laver, Puppala, De Lemos, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of prophylactic recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor to reduce nosocomial infections in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1999;134-1:64-70.
113. Gioulekas, Goutzioulis, Farmakis, Drossou, Kremelopoulos, Tsiouris, et al. Effect of macrophage colony-stimulating factor on antifungal activity of neonatal monocytes against *Candida albicans*. *Biol Neonate* 2001;80:251-256.
114. Krediet TG, Beurskens FJ, van Dijk H, Gerards LJ, Flier A. Antibody responses and opsonic activity in sera of preterm neonates with coagulase-negative staphylococcal septicemia and the effect of the administration of fresh frozen plasma. *Pediatr Res* 1998;43(5):645-51.
115. McClure. Neonatal feeding of the preterm infant. *Acta Paediatr* 2001;90-436:19-21.
116. El-Mohandes, Picard, Simmens, Keiser. Use of human milk in the intensive care nursery decreases the incidence of nosocomial sepsis. *Journal of Perinatology* 1997;17-2:130-134.
117. Möller, Nelskamp, Jensen, Gattermann, Iven, Gortner. Teicoplanin pharmacology in prophylaxis for coagulase negative staphylococcal sepsis of very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 1996;85:638-640.
118. Siu YK., Fung SCK., Lee CH., Wong MY., Fok TF., So KW., et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of oral vancomycin in prevention of

necrotising enterocolitis in preterm, very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F105-F109.

119. Fonseca S., Ehrenkranz R., et al. Epidemiology of antibiotic use in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:156-162.

120. Y Kumar, M Qunibi, TJ Neal, Yoxall C. Time to positivity of neonatal blood cultures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F182-F186.

121. Aujard Y. *Antibiothérapie des infections néonatales. Techniques ed*; 1993.

122. Jacq-Aigrin E. Transfert placentaire des médicaments et risques foetaux. *Médecine Thérapeutique* 1998;4,9:737-742.

123. Kafetzis DA., Lazarides CV., et al. Transfer of cefotaxime in human milk and from mother to fetus. *J Antimicrob Chemother* 1980;6 (supp A):135.

124. McCormack WM., Rosner B., et al. Effect of birth weight of erythromycin treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol* 1987;69:202-207.

125. Antsaklis A., Dakalakis G., Michalas S., et al. Erythroymycin treatment for subclinical *Ureaplasma urealyticum* infection in preterm labor. *Fetal Diagnosis and Therapy* 1997;12:89-92.

126. Ogasawara K., et al. Efficacy of azithromycin in reducing lower genital *Ureaplasma urealyticum* colonization in women at risk for preterm delivery. *J Matern Fetal Med* 1999;8:12-16.

127. De Cueto M, Sanchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol* 1998;91:112-114.

128. Bromberger P, Lawrence JM, Braun D, Saunders B, Contreras R, Petitti DB. The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants. *Pediatrics* 2000;106(2 Pt 1):244-50.

129. Rouse DJ, Andrews WW, Lin FY, Mott CW, Ware JC, et al. Antibiotic susceptibility profile of group B streptococcus acquired vertically. *Obstet Gynecol* 1998;92:931-934.
130. Amstey CV, et al. Is penicillin G a better choice than ampicillin for prophylaxis of neonatal group B streptococcal infections ? *Obstet Gynecol* 1994;84:1058-1059.
131. Truong V, Yancey MK, et al. Reduction of early-onset group B streptococcal sepsis with universal screening and intrapartum antimicrobial therapy for preterm and colonized term parturients. *Obstet Gynecol* 2000;95:8S.
132. Ariannse AH., Kollée LA., Muytjens HL., Nijhuis JG., de Haan AF., et al. Randomized study of vaginal chlorhexidine disinfection during labor to prevent vertical transmission of group B streptococci. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;61:135-141.
133. Naef RW, Albert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, et al. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation : aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:126-130.
134. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342(1):15-20.
135. Towers CV, Carr MH, Padilla G, Asrat T. Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(4):879-83.
136. Mercer BM, Carr TL, Beazley DD, Crouse DT, Sibai BM. Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(4):816-21.

137. Chen KT, Tuomala RE, Cohen AP, Eichenwald EC, Lieberman E. No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by non-group B Streptococcus or ampicillin-resistant organisms. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(4):854-8.
138. Mandel, Litner, Mimouni, Dollberg. Nosocomial sepsis in the neonatal care unit : predictors of mortality. *Pediatr Res* 2001;1317: Infectious Diseases, poster 151.
139. Autret E., Breteau M., Jonville AP., et al. Concentrations plasmatiques d'amoxicilline après administration en 4 prises orales de 25 m/kg chez le nouveau-né. *Arch Fr Pediatr* 1989;46:548.
140. Langhendries, Battisti, Bertrand, François, Kalenga, Darimont, et al. Adaptation in neonatology of the once-daily concept of aminoglycoside administration : evaluation of a dosing chart for amikacin in an intensiv care unit. *Biol Neonate* 1998;74:351-362.
141. Hammet-Stabler, Johns. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. National academy of clinical biochemistry. *Clin Chem* 1998;44:1129-1140.
142. Thureen, Reiter, Gresores, Stolpman, Kawato, Hall. Once-versus twice-daily gentamicin dosing in neonates >34 weeks' gestation : cost-effectiveness analyses. *Pediatrics* 1999;103:594-598.
143. Grimsley C, et al. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F221-F227.
144. Pawlotsky F, Thomas A, Kergueris MF, Debillon T, et al. Constant rate infusion of vancomycin in premature neonates : a new dosage schedule. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:163-167.
145. Fanos V., Kacet N., et al. A review of teicoplanin in the treatment of serious neonatal infections. *Eur J Pediatr* 1997;156:423-427.

146. Lambert-Zecholovsky N., Bingen E., et al. Choix optimal d'une association d'antibiotiques en néonatalogie. In: Journées parisiennes de Pédiatrie. Flammarion. Médecine Science, Paris. ed; 1985. p. 52-63.
147. Coache M., Jacqz E., et al. Les infections materno-foetales à Staphylocoque. Arnette, Paris ed; 1986.
148. Mouton Y., Deboscker Y., Thabaut A., et al. Antibiotiques, antibiothérapie. Bristol-Myers Squibb ed; 1993.
149. Driessen M., Ellies JF., Cooper PA. Fluconazole versus amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia : a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1107-12.
150. Narang, Agrawal, Chakrabarti, Kumar. Epidemiology of systemic candidiasis in a tertiary care neonatal unit. *J Trop Pediatr* 1998;44-2:104-108.
151. Rowen, Rench, Kozinetz. Endotracheal colonization with *Candida* enhances risk of systemic candidiasis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1994;124:789-794.
152. Yurdakok M. Antibiotic use in neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 1998;40(1):17-33.
153. Pillay T, Pillay DG, Adhikari M, Sturm AW. Piperacillin/tazobactam in the treatment of *Klebsiella pneumoniae* infections in neonates. *Am J Perinatol* 1998;15(1):47-51.
154. Khaneja, Naprawa, Kumar, Piecuch. Successful treatment of late-onset infection due to resistant *Klebsiella pneumoniae* in an extremely low weight infant using ciprofloxacin. *J Perinatol* 1999;19-4:311-314.
155. Kjell Tullus, Burman LG. Ecological impact of ampicillin and cefuroxime in neonatal units. *Lancet* 1989;Juin:1405-1407.

156. Saene RV, Leonard M, Shears P. Ecological impact of antibiotics in neonatal units. *The Lancet* 1989;august 26:509-510.
157. Bryan CS, John JF, Jr., Pai MS, Austin TL. Gentamicin vs cefotaxime for therapy of neonatal sepsis. Relationship to drug resistance. *Am J Dis Child* 1985;139(11):1086-9.
158. Treluyer JM., Bompard Y., Gantzer A., Chastel A., et al. Septicémies néonatales : diagnostic biologique et antibiothérapie. A propos d'une série de 46 cas. *Arch Fr Pediatr* 1991;48:317-321.
159. Floch C, Butel MJ, Lejeune C, Vincent N, Foucher E, Boussougant Y, et al. Implantation digestive du streptocoque du groupe B. Influence de l'antibiothérapie. *Arch Fr Pediatr* 1992;49(5):415-24.
160. Aujard. Antibiothérapie des infections materno-foetales. *Antibiothérapie* 1991;38-8:539-543.
161. Yancey MK., Duff P., et al. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol* 1996;87:188-194.
162. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103(6):e77.
163. Krohn MA, Hitti J. Characteristics of women with clinical intra-amniotic infection who deliver preterm compared with term. *Am J Epidemiol* 1998;147(2):111-6.
164. Gras. L'infection materno-foetale : le point de vue du pédiatre. Réseau sécurité naissance dans les Pays de la Loire 1999;<http://www.reseau-naissance.com>.

165. Martius JA, Roos T, Gora B, Oehler MK, Schrod L, Papadopoulos T, et al. Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;85(2):151-8.
166. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Early-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(1):72-80.
167. Soper DJ., Mayhall CG., et al. Characterization and control of intra-amniotic infection in an urban teaching hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:304-309.
168. Linder N., Ohel G., Gazit G., Keidar D., Tamir I., et al. Neonatal sepsis after prolonged premature rupture of membranes. *J Perinatol* 1995;15:36-38.
169. Borderon E, Desroches A, Tescher M, Bondeux D, Chillou C, Borderon JC. Value of examination of the gastric aspirate for the diagnosis of neonatal infection. *Biol Neonate* 1994;65(6):353-66.
170. Piper JM, Newton ER, Berkus MD, Peairs WA. Meconium: a marker for peripartum infection. *Obstet Gynecol* 1998;91(5 Pt 1):741-5.
171. Krishnan L, Nasruddin, Prabhakar P, Bhaskaranand N. Routine antibiotic cover for newborns intubated for aspirating meconium: is it necessary? *Indian Pediatr* 1995;32(5):529-31.
172. Newton ER, Prihoda TJ, Gibbs RS. Logistic regression analysis of risk factors for intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1989;73(4):571-5.
173. Vermillion ST, Soper DE, Chasedunn-Roark J. Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(2):320-7.

174. Martin C., Goulin F., Camboulives J., et al Infections et antibiothérapie en réanimation aux urgences et en chirurgie. Deuxième édition. Prescription d'une antibiothérapie chez le nouveau-né; 2000.
175. Vial-Courmont. Infection bactérienne materno-foetale. Société française de médecine péri-natale. 2001;<http://www.sfmp:Néonatalogie>.
176. Matrai-Kovalskis Y, Greenberg D, Shinwell ES, Fraser D, et al. Positive blood cultures for coagulase negative Staphylococci in neonates : does highly selective vancomycin usage affect outcome ? Infection 1998;26:85-92.
177. Krediet TG, Jones ME, Gerards LJ, Flier A. Clinical outcome of cephalothin versus vancomycin therapy in the treatment of coagulase-negative staphylococcal septicemia in neonates: relation to methicillin resistance and mec A gene carriage of blood isolates. Pediatrics 1999;103(3):E29.
178. Lowy FD., Ghang DS., et al. Synergy of combinations of vancomycin, gentamycin, and rifamycin against methicillin-resistant, coagulase-negative staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 1983;23:932-943.
179. Fabia C., Pearlman MA., et al. Staphylococcus epidermidis : a new pathogen in necrotizing enterocolitis. Pediatr Res 1983;17:312A.
180. Gruskay JA., Abbasi S., et al. Staphylococcus epidermidis associated enterocolitis. J Pediatr 1986;109:520.
181. Davies HD, Jones EL, Sheng RY, Leslie B, Matlow AG, Gold R. Nosocomial urinary tract infections at a pediatric hospital. Pediatr Infect Dis J 1992;11(5):349-54.
182. Hall RT., Hall SL., et al. Characteristics of coagulase negative staphylococci from infants with bacteremia. Pediatr Infect Dis J 1987;6:377.
183. Chua KB., Ngeow YF., Ng KB., Chye JK., et al. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis isolation from cervical secretions of pregnant women and

nasopharyngeal secretions of their babies at delivery. Singapore Med J 1998;39-7:300-302.

184. Tay ST., Boo NY., Khoo TB., Koay AS., et al. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* in Malaysian neonates with respiratory distress. Med J Malaysia 1997;52-4:409-411.

185. Stramba-Badiale M., Nador F., Porta N., Guffanti S., Frediani M., Colnaghi C., et al. QT interval prolongation and risk of life-threatening arrhythmias during toxoplasmosis prophylaxis with spiramycin in neonates. Am Heart J 1997;133-1:108-111.



VU

NANCY, le 29 MARS 2002

Le Président de Thèse

Professeur J.M. HASCOET

NANCY, le 29 MARS 2002

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur J. ROLAND

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 8 AVRIL 2002

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur C. BURLET

RESUME DE LA THESE :

La première partie de ce travail est la synthèse des connaissances concernant les infections nosocomiales en néonatalogie. L'accent est porté sur le rôle potentiel de l'antibiothérapie prescrite avant ces infections. L'étude proprement dite est l'analyse rétrospective d'une cohorte d'enfants prématurés nés avant 33 semaines d'aménorrhée à la maternité de Nancy sur 23 mois. Les facteurs de risque de septicémies nosocomiales y sont décrits mais l'objectif principal est d'analyser l'influence de l'antibiothérapie. L'étude statistique en analyse multivariée permet de conclure que les antibiotiques prescrits en anténatal et pendant les 48 premières heures pour suspicion d'infection materno-fœtale n'augmentent pas le risque de septicémie nosocomiale dans notre service. De plus, l'antibiothérapie prescrite après 48 heures est un facteur protecteur significatif. On en conclut que la mise en route d'une antibiothérapie en cas de suspicion de sepsis clinique n'augmente pas le risque de septicémie ultérieure et que le traitement antibiotique doit être proposé sans retard. Les septicémies d'origine materno-fœtale de tous les enfants hospitalisés pendant la période étudiée sont également décrites. La répartition des germes des septicémies néonatales et nosocomiales sont décrites ainsi que leur sensibilité aux antibiotiques. Partant de ces constatations et à partir des données de la littérature, nous avons cherché à proposer un protocole d'utilisation des antibiotiques dans notre service en définissant les indications de mise en route et les modalités de prescription.

TITRE EN ANGLAIS:

Nosocomial septicaemia in neonatology : influence of the antibiotic therapy and towards a good use of antibiotics

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2002

DISCIPLINE : Pédiatrie

MOTS CLEFS :

Infections nosocomiales, antibiothérapie, néonatalogie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDŒUVRE LES NANCY CEDEX
