

Année 2017

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Myriam LANDIER

Né(e) le 6 mai 1987 à Romorantin-Lanthenay (41)

**INCIDENCE ET FACTEURS PRÉDICTIFS DE SEPSIS TARDIF CHEZ LES
GRANDS PRÉMATURÉS HOSPITALISÉS EN RÉANIMATION AU CHU DE
TOURS**

Présentée et soutenue publiquement le 3 juillet 2017 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Élie SALIBA, Biologie et médecine du développement et de la reproduction,
Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Laurent MEREGHETTI, Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière, Faculté de Médecine – Tours
Professeur Régis HANKARD, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours
Docteur Emmanuel LOPEZ, Réanimation pédiatrique et néonatale, PH, CHU – Tours

**Directeur de thèse : Docteur Zoha MAAKAROUN-VERMESSE, Médecine interne et maladies
infectieuses, PH, CHU - Tours**



Année 2017

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Myriam LANDIER

Né(e) le 6 mai 1987 à Romorantin-Lanthenay (41)

**INCIDENCE ET FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE SEPSIS TARDIF CHEZ LES
GRANDS PRÉMATURÉS HOSPITALISÉS EN RÉANIMATION AU CHU DE
TOURS**

Présentée et soutenue publiquement le 3 juillet 2017 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Élie SALIBA, Biologie et médecine du développement et de la reproduction,
Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Laurent MEREGHETTI, Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière, Faculté de Médecine – Tours
Professeur Régis HANKARD, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours
Docteur Emmanuel LOPEZ, Réanimation pédiatrique et néonatale, PH, CHU – Tours

**Directeur de thèse : Docteur Zoha MAAKAROUN-VERMESSE, Médecine interne et maladies
infectieuses, PH, CHU - Tours**

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COSNAY Pierre.....	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles.....	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénérologie

MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARJANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean..... | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne.....	Cardiologie
BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès.....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent	Physiologie
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
MONDON Karl	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

À monsieur le Professeur Élie SALIBA

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci de m'avoir proposé la réalisation de ce travail. J'espère être à la hauteur de vos attentes. Merci pour vos nombreux enseignements et votre sympathie. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère et profonde reconnaissance.

À ma directrice de thèse, le Docteur Zoha MAAKAROUN-VERMESSE

Merci de m'avoir accordé ta confiance en acceptant d'encadrer mon travail. Merci pour ta patience, ton amabilité et soutien. Merci pour tes conseils avisés qui m'ont évité de nombreuses fausses routes. Ta rigueur et ta motivation sont un exemple pour ma pratique future.

À monsieur le Professeur Laurent MEREGHETTI

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de me faire l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail. Merci pour l'intérêt que vous y portez et pour vous être rendu disponible. Soyez assuré de mon profond respect.

À monsieur le Professeur Régis HANKARD

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Merci aussi pour votre pédagogie, pour le temps passé au service des étudiants et pour votre bonne humeur communicative. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À monsieur le Docteur Emmanuel LOPEZ

Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse. Ta participation via l'élaboration de la base de données tout comme ton apport sur le plan bibliographique nous a été d'une aide précieuse. J'aurais grandement apprécié travailler avec toi. Ton calme et ta gentillesse sont pour moi un modèle pour ma pratique future.

À ceux qui ont contribué à ma formation

Merci aux médecins du CHR d'Orléans qui m'ont accompagnée lors de mes premiers pas en tant que médecin : Eric LOPINOT pour son humour sans faille, Mohammed CONDE et Aliou BARRY pour leur gentillesse hors pair, Suzane NDIZEYE car, oui « c'est difficile », Anne-Laure BASTIE pour son savoir faire, sa douceur et la richesse de ses enseignements. Je regrette de ne pas t'avoir côtoyée plus souvent...

Nabil AYAS, Evelyne WERNER, Jean-Bosco NDIZEYE, Diana NAYDENOVA, Marie ROUJOU-GRIS, René-Christian NTWARY, Julie GUERREIRO et Imane ZAAROUR et pour leur super accueil, leur gentillesse et pour la confiance qu'ils m'ont accordée pendant ces deux semestres.

Merci aux médecins du service de neurologie pédiatrique, Marie-Anne BARTHEZ et Emmanuelle LAGRUE pour leurs précieux enseignements. J'espère en bénéficier le plus longtemps possible.

Merci aux médecins de réanimation, de néonatalogie de Tours et de l'UPM pour ce qu'ils m'ont appris. Antoine BOUSSOU pour son calme légendaire, Karine NORBERT pour sa bienveillante rigueur, Nicolas ROULLET, Anne HENROT et Anne LOOSE pour leur sympathique bonne humeur, Thierry PEREZ pour sa culture et ses phrases cultes, Julie CHANTREUIL, Géraldine FAVRAIS et Amélie FAVREAU pour leurs enseignements. Mille mercis à Nadine FAKHRI et Amélie MAILLARD, nos deux super chefs de clinique, votre savoir-être m'a toujours impressionnée. C'était un immense plaisir de travailler avec vous. Merci à Elias AJAM pour sa gentillesse et sa « zen-attitude », j'espère que nos routes se recroiseront. Un grand merci aux infirmières et infirmiers qui y travaillent et tout particulièrement à Aurélie Ch., Perrine, Astrid, Laetitia, Marie, Aurélie Ca., Sabrina, Agnès, Cécile, Estelle, Laetitia, Christelle, Lili, Carole, Nolwen et Karine pour leur sympathie et leur investissement auprès des enfants.

Merci aux secrétaires Nadine et Michelle pour leur disponibilité et leur amabilité sans faille.

Merci aux médecins de l'USP, le professeur François LABARTHE pour son dynamisme et sa bonne humeur, Elisabeth BONNEMAISON, Isabelle GIBERTINI, Stéphanie WILLOT et Nathalie SOULE pour leur sympathie et leur professionnalisme. Merci infiniment à Jessica ANSELEM-JAGER pour ces quelques semaines passées à ses côtés. Ton optimisme et ta motivation sont un exemple à suivre. Merci aux infirmières et auxiliaires pour leur enthousiasme : Amina, Elodie, Pamela, Céline, Aurore, Joséphine, Julie et toutes celles que j'oublie. Merci aussi à toi, Roki pour ta « cool-attitude » et ta proximité avec les internes.

Merci à toute l'équipe d'oncologie-hématologie pédiatrique, auprès de qui j'ai passé un de mes meilleurs stages de médecine. Merci à Anne JOURDAIN et Marion YVERT pour leur rigueur, leur gentillesse et leur dévouement qui sont pour moi un exemple, Pascale BLOUIN pour son humanité et Odile LEJARS pour sa sympathie. Merci à Jordanne et Manon, nos deux meilleures externes, vous nous avez laissé un souvenir impérissable. Un grand merci aux infirmières et auxiliaires de puériculture, tout particulièrement à Delphine, Emilie, Claire, Olivia, Sandra, Julie, Adeline, Céline, Cathy pour leur formidable travail auprès des patients. Bonne chance à Romain et Eloïse pour votre beau projet.

Je tiens enfin à remercier chaudement l'ensemble de l'équipe de chirurgie viscérale pédiatrique pour leur accueil lors de mon dernier semestre d'interne. Merci au professeur Hubert LARDY de m'avoir ouvert les portes de son service. Votre humanité, votre tolérance et votre ouverture d'esprit sont pour moi un modèle. Merci à Thierry VILLEMAGNE et à Aurélien BINET pour leur qualités relationnelles, leur encadrement et leur aide précieuse dans la

réalisation de nos travaux. Merci à Anne LE TOUZE et Karim BRAÏK pour leur accueil et leurs enseignements.

Merci aux infirmières et auxiliaires de ce service, Caroline, Ludivine, Perrine, Charlotte, Ophélie, Céline et Céline, Audrey, Carole, Véro pour leur dynamisme, leur investissement et leur compétence à toute épreuve.

Merci de m'avoir offert les meilleures conditions pour travailler ma thèse dans la salle de staff comme dans la bibliothèque et merci également d'avoir pris soin de moi jusqu'à me nourrir pendant mes nuits blanches devant l'ordinateur ! Merci aux secrétaires Lydie, Annick et Juliette pour leur efficacité et leur amabilité sans faille.

À mon super chef de clinique et ami Aurélien BINET, merci mille fois pour ton enthousiasme, ton optimisme et ta motivation. Merci de m'avoir encadrée pour ce beau projet de mémoire et ces deux articles enfin publiés. Merci de croire en moi plus que je n'en suis capable ! Je n'oublierai pas ces six derniers mois d'internat.

Aux pédiatres libéraux qui m'ont fait confiance pour les remplacer, en attendant de reprendre le chemin de l'hôpital : Aurélie DAVOURIE-SALANDRE, Emilie DEJEAN, Guillaume CORRON, René GORGE, Jean-Claude BERNARD, Jean PAPOUIN, Yasmine PLEE, Bernard CAURIER, Catherine KRIER, Audrey MAURY, Caroline HASSELMANN et Florence UETTWILLER. Merci, car cela fut une expérience très enrichissante pour moi.

Au docteur Yves MAROT, merci infiniment pour ta compréhension, ta patience et merci de me faire confiance pour ce poste d'assistante aux urgences. J'espère sincèrement être à la hauteur de tes attentes.

À mes amis

J'ai une pensée très chaleureuse pour mes amies et collègues qui m'accompagnent depuis le début de l'internat et certaines depuis la faculté : Pauline (que je remercie mille fois pour cette ultime relecture) et Marion, Clémentine, Jill, Elodie G., Elodie C., Anne, Aurélie, Guillaume C., Haïfa, Delphine et Mathilde. Nous formions une très belle promotion, complices et solidaires au travail comme à l'extérieur, j'étais fière d'y appartenir. Merci à Guillaume B., Kévin et Mauricio de veiller au bonheur de ces dames et de nous empêcher de trop parler du travail en soirée. Merci pour ces parties de *Just Dance* et *SingStar*, pour les défis « cinq boules » au glacier *Tutti Gusti*, pour les soirées guinguettes, ces innombrables planchettes et *Kasteel Rouges* au *Strapontin*, au *Vieux mûrier* comme au *Caméléon*, merci pour votre amour du théâtre et des festivals. Merci d'avoir été là aussi dans les moments plus difficiles.

Merci à Claire B., Camille W. et Camille V., Laure, Marie, Laetitia, Maëva, Anne-Sophie, Claire H., Chloé et Morgane pour votre enthousiasme et votre sympathie au quotidien. J'ai hâte de continuer à travailler avec vous.

Merci à mes camarades de l'internat de Porte Madeleine, Maëva, Alexandra, Diana, Tania, Bertrand, Claire et Laëtitia ma chère voisine, merci pour les soirées sushis, ces barbecues tropicaux et de m'avoir appris ce qu'est le *West Coast Swing*.

Merci à mes deux co-internes de médecine générale Marie et Eloi, nous formions une équipe unique, les *soirées Wii* dans la salle de jeu, l'ambiance printanière à l'unité saisonnière et tous les autres souvenirs resteront gravés dans ma mémoire. Je vous souhaite le meilleur pour votre vie personnelle et professionnelle.

Merci à mes exceptionnels et inoubliables co-internes de chirurgie, Clémence, Pierre et François. Vous étiez au top. Merci pour ce que vous m'avez appris, merci pour votre soutien en toutes circonstances. Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

Je n'oublierai pas mes amis de la faculté de médecine : Laura et Arnaud, Gaëlle et Jean-Jean, Joseph et Audrey, Bérangère, Caroline, Béa, Maïté, François, Anne-So et Justine. Merci pour cet inoubliable séjour au ski, ces soirées « parrain-illot », tout comme ce fabuleux costume de Rabbi Jacob. Je suis ravie que l'on réussisse à se retrouver régulièrement malgré la distance.

Merci à amis Tourangeaux (ou ex-Tourangeaux) Sophie et Peter, Chloé et Jamel, Claire et Clément, Alex, Anne-Laure et Mathieu, Malika et Cécile, Maxime et Elise, Louis et Mayé, Maxime et Mathilde, Arthur, Christelle et Natou, Tibo et Maëva, Kévin et Lucie, sans oublier Nanou et Jean-Paul ! Trop de souvenirs nous rassemblent pour que nous puissions véritablement nous éloigner. Merci pour tous ces beaux moments. À quand les prochains ?

Merci à la team « Les Vrais Cools » pour votre fraîcheur imbattable. Matcheuu, Charline, Vicky, Nico, Anaïs, Camille, Romain, Margaux, Axelle, Hortense, Théo, Irène, Pierre H. et Quitterie. Uniques, tous autant que vous êtes, je suis heureuse d'avoir fait votre connaissance.

Enfin comment aussi ne pas remercier mes amis de toujours, les « R's G », Caroline et Romain, Cindy et Kévin, Anne-Sophie et Nico, Elsa et Briec. Nous formons une sacrée tribu et j'aime me persuader que c'est pour toute la vie. Merci pour ces moments inoubliables, ces débats effrénés, ces fous rires, ces larmes, merci pour votre passion des jeux de société et des anecdotes débiles. (Pour info, j'ai toujours un train de retard sur vous...)

À ma famille

Chère famille, merci pour votre présence à mes côtés et votre soutien infaillible.

À mes grands-parents Huguette et Daniel, vous êtes géniaux, j'espère vous rendre fiers en ce jour. À mes grands-parents Yvette et Paul qui nous ont quittés trop tôt, mais qui, je suis sûre, auraient été très fiers eux aussi...je vous adresse mes meilleures pensées.

À mes oncles et tantes, cousins et cousines : Olivier, Françoise, Gaëlle, Antoine, Jacques, Carole, Julien, Clément, Marie-Agnès, Yohann (Yo-yo) et Marjorie, Thibault et Corentin. Merci pour tous ces beaux moments partagés en famille. Je vous adore.

À ma petite maman, ta passion du métier, ton dévouement et ta persévérance sont pour moi un modèle, merci pour l'attention et tout l'amour que tu nous portes. Je te souhaite de passer une retraite paisible et enrichissante.

Papa, merci pour nous avoir transmis, avec maman, ton amour pour la musique, merci d'être là à ta façon et merci de continuer à croire en mes talents de coiffeuse à chaque fois que je te propose une coupe printanière. Bon courage pour ces dernières années d'enseignement avant de rejoindre maman pour la retraite...

Sandrine (Didine) merci pour tes nombreux conseils de grande soeur. Ton don pour l'organisation est pour moi une référence. Merci pour ta disponibilité malgré la distance. J'espère pouvoir venir vous rendre visite, toi et Jean-Phi, plus souvent dorénavant.

Merci petite Estelle (Tételle) pour ta bonne humeur à toute épreuve, ton humour infaillible et pour m'avoir fait découvrir « les complots faciles pour briller en société ». J'ai été ravie de partager ces derniers mois à tes côtés. Excuse-moi pour ces innombrables « j'arrive » suivis de rien...

Enfin, merci à toi, Pierre, pour ta présence à mes côtés. Ta gentillesse, ton humour, ta douceur, ta patience, ta modestie et ta générosité ne cesseront jamais de m'inspirer. Merci d'avoir toujours eu l'attitude et les mots justes lorsque j'en avais besoin. Merci d'être là dans les moins bons comme dans les meilleurs moments. J'espère être à la hauteur lorsque viendra ton tour !

« Science sans conscience n'est que ruine de l'âme »

François Rabelais (1483-1553 ; Pantagruel)

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	14
INTRODUCTION	16
MATÉRIEL ET MÉTHODES	19
1. Description du type d'étude	19
2. Population	19
2.1. Sélection des patients.....	19
2.2. Critères d'inclusion.....	19
2.3. Critères d'exclusion.....	19
3. Définitions	19
3.1. Sepsis.....	19
3.2. Sepsis avec hémoculture positive.....	20
3.3. Sepsis clinique.....	20
3.4. Sepsis lié au cathéter central ou au cathéter périphérique.....	20
3.5. Sepsis récurrent.....	21
3.6. Mortalité globale dans la population de l'étude.....	21
3.7. Mortalité attribuable au sepsis.....	21
4. Recueil des données	21
5. Technique de recueil des prélèvements microbiologiques	22
5.1. Hémocultures.....	22
5.2. Recueil des urines.....	23
5.3. Recueil du LCR.....	23
5.4. Aspirations trachéales.....	23
6. Exploitations des données	23
7. Statistiques	24
8. Considérations éthiques	24
RÉSULTATS	25
1. Population de l'étude	25
2. Epidémiologie du sepsis dans la cohorte de grands prématurés	26
2.1. Analyse de l'origine du sepsis.....	27
2.2. Caractéristiques cliniques et biologiques des épisodes septiques.....	28
2.3. Identification des facteurs prédictifs de sepsis.....	29
3. Documentation microbiologique	30
4. Analyses comparatives des sepsis à hémocultures positives et sepsis cliniques	33

5. Analyses descriptives des sepsis à étiologie identifiée.....	35
5.1. Infections pulmonaires.....	35
5.2. Infections d'origine digestive.....	35
5.3. Infections urinaires.....	36
5.4. Infections confirmées liées aux cathéters.....	36
6. Comparaisons entre les groupes « liés au cathéter et « non liés au cathéter ».....	36
7. Analyse des sepsis récurrents.....	38
8. Thérapeutique : Analyse des pratiques.....	39
DISCUSSION.....	41
1. Synthèse des principaux résultats.....	41
2. Physiopathologie du sepsis chez les nouveau-nés prématurés.....	42
3. Confrontation de nos résultats avec ceux de la littérature.....	42
4. Hétérogénéités autour de l'épidémiologie du sepsis.....	46
5. Explications de certains résultats de notre étude.....	48
6. Les forces et limites de notre étude.....	51
7. Perspectives d'amélioration des pratiques.....	52
CONCLUSION.....	53
RÉFÉRENCES.....	54

RÉSUMÉ

Objectif : Décrire l'épidémiologie du sepsis tardif (incidence, facteurs prédictifs et germes en cause) chez les prématurés de terme inférieur à 32 semaines d'aménorrhées (SA) hospitalisés en réanimation au CHU de Tours.

Matériel et Méthode : Etude observationnelle rétrospective monocentrique menée au sein du service de réanimation sur la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le sepsis était défini par l'association de critères cliniques et biologiques avec ou sans prélèvement microbiologique positif (hémoculture, liquide céphalorachidien, urines, sécrétions trachéales).

Résultats : 243 grands prématurés ont été inclus, avec un terme et poids de naissance moyens de 28 SA + 6 jours (\pm 2 SA) et 1116 g (\pm 346 g). 121 sepsis tardifs sont survenus chez 89 patients, soit une incidence de 36,6 % et une densité d'incidence de 13,9/1000 jours d'hospitalisation.

Les variables associées au risque de sepsis étaient le faible terme et poids de naissance, le retard de croissance intra-utérin, les comorbidités digestives, le nombre et la durée de port de KTC et KTP, la durée de nutrition parentérale, le délai d'instauration et d'augmentation de la nutrition entérale, la durée de ventilation mécanique et d'hospitalisation. Les seules variables indépendantes étaient le terme de naissance, les comorbidités digestives et le délai d'augmentation de la nutrition entérale.

Les Staphylocoques coagulase négative étaient les germes les plus fréquents (56,1 %), suivis de *Staphylococcus aureus* (22,4 %), *Enterococcus spp.* (7,1 %), *Enterobacter spp.* (6,1 %), *Klebsiella spp.*, *Bacillus spp.*, *Candida spp.* (3 % chacun), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* et *Achromobacter xylosoxidans* (2 % chacun).

La mortalité liée au sepsis était de 3,4 %.

Conclusion : Le sepsis tardif touche plus d'un tiers des grands prématurés en réanimation pédiatrique, principalement en raison du haut degré d'exposition aux procédures invasives de cette population très vulnérable sur le plan immunitaire.

Mots clés : sepsis néonatal tardif, prématuré, réanimation, épidémiologie, infections nosocomiales, cathéters, septicémie.

ABSTRACT

Objective: To describe the epidemiology of late-onset sepsis (incidence, risk factors and causative pathogens) in infants born at < 32 week's gestation and hospitalized in the intensive care unit of Tours hospital.

Material and method: Retrospective monocentric observational study carried out between January 2014 and December 2016. Sepsis was defined by the combination of clinical and biological criteria documented or not by microbiological sample (blood culture, cerebrospinal fluid, urine, tracheal secretions).

Results: 243 very preterm neonate were included, with an average gestational age of 28 weeks + 6 days (± 2 weeks) and an average birth weight of 1116 g (± 346 g). 121 late-onset sepsis occurred in 89 infants with an incidence of 36.6 % and an incidence density of 13.9/1000 days of hospitalization.

The variables associated with the risk of sepsis were low term and birth weight, intrauterine growth retardation, gastrointestinal comorbidities, number and duration of central, peripheral catheters and parenteral nutrition, time to begin and to increase enteral feeding and duration of mechanical ventilation and of hospitalization. The only independent variables were gestational age, digestive comorbidities and time to increase enteral feeding.

Coagulase negative *Staphylococci* were the most common pathogens (56.1 %), followed by *Staphylococcus aureus* (22.4 %), *Enterococcus spp.* (7.1 %), *Enterobacter spp.* (6.1 %), *Klebsiella spp.*, *Bacillus spp.*, *Candida spp.* (3 % each), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* and *Achromobacter xylosoxidans* (2 % each).

Mortality from sepsis was 3,4 %.

Conclusion: Late-onset sepsis affects more than one third of premature infants hospitalized in intensive care unit, mainly due to a high degree of exposure to invasive procedures in this immunocompromized population.

Key words: late-onset sepsis, preterm infant, Intensive Care Unit, epidemiology, healthcare-associated infections, catheters, bloodstream infection.

TITRE EN ANGLAIS

INCIDENCE AND RISK FACTORS FOR LATE-ONSET SEPSIS IN VERY PRETERM NEONATES HOSPITALIZED IN THE INTENSIVE CARE UNIT OF TOURS HOSPITAL

INTRODUCTION

Grâce aux progrès de la médecine et à l'amélioration de l'accès aux soins à l'échelle mondiale, le taux de mortalité des enfants de moins de 5 ans a chuté au cours des 30 dernières années. Il est passé de 91 à 43/1000 naissances vivantes entre 1990 et 2015 (soit de 12,7 à 5,9 millions de décès dans le monde avant 5 ans), ce qui représente une baisse de 53 % [1].

La mortalité néonatale (c'est à dire avant 28 jours de vie) a elle aussi nettement diminué dans le monde entre 1990 et 2015, passant de 36 à 19/1000 naissances vivantes (soit de 5,1 à 2,7 millions de décès de nouveau-nés dans le monde). Malgré tout, cette baisse est moins importante que celle observée pour l'ensemble des moins de 5 ans (47 % contre 53 %). De plus, il existe une grande disparité entre les pays développés (1,3 % des décès) et ceux en voie de développement (98,7 % des décès). Actuellement, la mortalité néonatale représente 45 % de l'ensemble des décès chez les moins de 5 ans (et 55 % dans les pays développés).

Le sepsis, défini par la réaction inflammatoire systémique en réponse à une infection [2][3], est une des principales causes de mortalité et de morbidité chez les nouveau-nés. Il est responsable d'environ 36 % des décès dans cette catégorie d'âge et demeure un problème majeur de santé publique [4][5]. La mortalité associée au sepsis néonatal varie largement, de 2 % à plus de 50 % selon les facteurs néonataux, les étiologies et les bactéries en cause [6]. Elle a considérablement diminué depuis les années 1930, en parallèle de la baisse de la mortalité néonatale globale (passant de plus de 80 % à moins de 10 % actuellement [7]). Chez les survivants, notamment les nouveau-nés de très faible poids de naissance (< 1500 g) et les grands prématurés (< 32 semaines d'aménorrhée (SA)), l'infection entraîne un sur-risque de complications à long terme : altérations neuro-développementales (paralysie cérébrale par lésions de la substance blanche, retard psychomoteur, altérations cognitives) et visuelles (rétinopathie du prématuré) [8][9][10][11].

Le sepsis néonatal est habituellement divisé en deux catégories selon le moment auquel il survient. Cette séparation est justifiée par des différences en terme de pathogénèse, de mode de transmission et de spectre microbiologique. La plupart des équipes placent le « cut-off » à 72 heures de vie, mais d'autres choisissent 48 heures et parfois 7 jours.

Le sepsis est dit « précoce » lorsque les signes et symptômes apparaissent dans les 72 premières heures de vie. Il résulte la plupart du temps de la transmission, soit transplacentaire, soit par voie ascendante vaginale, de bactéries d'origine maternelle dont les plus fréquentes sont *Streptococcus agalactiae* du groupe B (SGB) et *Escherichia coli*.

Le tableau est le plus souvent pulmonaire mais les septicémies et méningites ne sont pas rares [12]. Les facteurs de risque sont essentiellement d'origine maternelle et périnatale : naissance prématurée (< 37 semaines d'aménorrhées (SA)), rupture prématurée des membranes, ouverture prolongée de la poche des eaux, colonisation vaginale par le Streptocoque B, chorioamniotite, infection urinaire maternelle [13]. L'incidence du sepsis néonatal précoce varie selon les études entre de 0,76 et 0,98/1000 naissances vivantes [14][15][16]. Son taux de mortalité se situe autour de 10-16 % [4][7]. La fréquence de ces infections, tout comme la mortalité associée évoluent de façon inverse à l'âge gestationnel et au poids de naissance. Depuis la mise en place du dépistage systématique du SGB chez les mères et de l'antibioprophylaxie per partum au milieu des années 1990 et surtout depuis 2001-2002, l'incidence des infections néonatales précoces à SGB a diminué de 1,5 à 0,25/1000 naissances vivantes dans les pays développés [17].

A l'inverse, le sepsis dit « tardif » (i.e. survenant après 72 heures de vie), résultant de l'acquisition de germes provenant de l'environnement (nosocomial ou communautaire), est en augmentation depuis ces 30 dernières années [7][18]. Il est devenu largement majoritaire (70 à 80 % des sepsis néonataux). L'incidence du sepsis sévère tardif a même doublé entre 1995 et 2005 (de 4,4 à 9,7/1000 naissances vivantes) [19]. Cette tendance s'explique par l'augmentation de la survie des grands et très grands prématurés ainsi que ceux de très faible poids de naissance (<1500g) suite aux progrès des moyens de réanimation.

En effet, cette population émergente est à la fois plus vulnérable face au sepsis (du fait de l'immaturation du système immunitaire) et la plus exposée au risque infectieux nosocomial, en raison des longues durées d'hospitalisation et de l'utilisation prolongée de dispositifs médicaux invasifs (ventilation mécanique, cathéters centraux, nutrition parentérale etc.).

La prématurité joue ainsi un rôle majeur vis-à-vis du risque d'infection et de mortalité néonatale. Dans le monde, le taux de prématurité varie entre 5 et 18 % [20]. En France, selon la dernière enquête nationale périnatale de 2010, il est de 6,6 %, soit environ 60000 naissances par an [21]. Parmi eux, plus de 85 % sont des prématurés moyens (32-37 SA), 10 % sont des grands prématurés (28-32 SA) et moins de 5 % sont des très grands prématurés (< 28 SA), qui vont nécessiter une hospitalisation plus longue et à risque élevé d'infection nosocomiale [22].

De ce fait, le sepsis tardif est la première complication observée dans les unités néonatales de soins intensifs et de réanimation. Il est clairement responsable d'une augmentation de la mortalité et de la morbidité chez les plus fragiles, ainsi que d'une majoration de la durée d'hospitalisation et des coûts associés à plus ou moins long terme [7][23][24][25][26].

L'incidence du sepsis néonatal tardif varie énormément en fonction de l'âge gestationnel (AG) et du poids de naissance (PN) [27], ce qui rend la comparaison inter-étude très difficile en raison des disparités entre les populations étudiées, mais également en raison de disparités dans la définition même du sepsis. Les taux varient entre 0,6 et 27,6 % des cohortes de nouveau-nés en fonction des études [28]. Atteignant 25-30 % dans les populations de très faible PN (< 1500g) [23], contre 7,5 % chez les plus de 2000g [27] et plus de 50 % chez les moins de 750 g [29]. En fonction du terme, le sepsis tardif touche 36 % des 22-28 SA [30] contre seulement 0,6 à 7,3 % des 34-36 SA [27][31].

Outre le faible âge gestationnel et le petit poids de naissance, les facteurs de risque classiquement reconnus dans la littérature sont le port prolongé de cathéters centraux (KTC) et périphériques (KTP), la nutrition parentérale, l'absence de nutrition entérale notamment par du lait maternel, la ventilation mécanique, l'utilisation prolongée d'antibiotiques, de corticoïdes ou d'inhibiteurs de l'acidité gastrique, les interventions chirurgicales, la persistance du canal artériel, le statut « petit pour l'âge gestationnel » (PN < 10^{ème} percentile), l'entérocolite ulcéro-nécrosante et la durée de l'hospitalisation en réanimation et soins intensifs [13][32][33][34][35][36].

L'étude de l'incidence et des facteurs prédictifs de sepsis tardif chez le nouveau-né prématuré en réanimation est un sujet assez peu traité en France et qui n'a jamais été évalué au CHU de Tours. En 2009, Anne-Sophie Gaudy et al. ont mené dans nos services de réanimation et médecine néonatale une étude rétrospective visant à déterminer l'incidence et les facteurs de risque de bactériémie liée aux cathéters veineux centraux (BLC) chez les nouveau-nés de PN < 1500g. Leurs taux étaient comparables aux données nationales (23,4 % de BLC dans leur population soit une densité d'incidence de bactériémies liées aux cathéters veineux épicutanéocave de 11,15/1000 jours-cathéter contre 10,2/1000 jours-cathéter dans l'enquête menée par le réseau NEOCAT en 2009) et les facteurs de risque identifiés étaient le faible âge gestationnel et la courte durée du port du KTC [37].

L'objectif de notre étude est donc de déterminer l'incidence du sepsis tardif chez les grands prématurés hospitalisés en réanimation au CHU de Tours et d'en identifier les facteurs prédictifs. Dans un second temps, nous décrirons plus précisément l'épidémiologie de cette pathologie, la mortalité associée au sepsis, les germes en cause dans notre population, et nos habitudes de prise en charge thérapeutique.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le centre hospitalier universitaire de Tours possède une maternité de niveau III, ayant une activité d'environ 3600 accouchements par an (3700 naissances, chiffres de 2015) et un service de réanimation néonatale de 11 lits. Celui-ci accueille des nouveau-nés prématurés ou à terme, provenant d'une grande partie de la région Centre Val de Loire.

1. Description du type d'étude :

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective, monocentrique, portant sur un échantillon de la population des nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale au centre hospitalier universitaire de Tours pendant la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016.

2. Population :

2.1. Sélection des patients :

Tous les nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale depuis 2014 sont répertoriés par un des praticiens du service au sein d'une base de données informatisée.

Nous avons sélectionné notre population à partir de cette base de données.

2.2. Critères d'inclusion :

Tous les grands prématurés, c'est à dire de terme de naissance inférieur à 32 SA, nés entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2016, vivants et hospitalisés dans le service au 3^{ème} jour de vie étaient inclus dans l'étude.

2.3. Critères d'exclusion :

Tous les nouveau-nés initialement hospitalisés dans un autre hôpital que celui de Tours et transférés dans le service après le 3^{ème} jour de vie étaient exclus de l'étude (les données antérieures n'étant pas disponibles).

3. Définitions :

3.1. Sepsis :

En l'absence de consensus sur la définition du sepsis néonatal (tant pour la pratique clinique que pour les études épidémiologiques), nous avons utilisé les critères proposés par Haque en 2005, (basés sur les évidences et les avis d'experts) [38] et nous avons repris le modèle de définition du sepsis clinique proposé par le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales [39].

Un sepsis chez le nouveau-né prématuré était donc défini par l'association de :

- Au moins 2 signes cliniques parmi : Fièvre (température ≥ 38 °C), hypothermie (température < 36 °C), polypnée (FR ≥ 60 /min) avec désaturation ou signes de détresse respiratoire ou augmentation des besoins ventilatoires, brady-apnée, tachycardie (FC ≥ 180 /min), bradycardie (FC ≤ 100 /min), pâleur ou marbrures, temps de recoloration > 3 sec, hypotension < -2 DS pour l'âge ou PA systolique < 65 mmHg, intolérance digestive (ballonnement abdominal ou augmentation aigüe des résidus gastriques), léthargie, hypotonie.

ET

- Au moins un signe biologique parmi : CRP > 10 mg/L, PCT $> 0,5$ µg/L (après 7 jours de vie)

L'initiation d'un traitement antibiotique ne faisait pas partie des critères de définition du sepsis.

3.2. Sepsis à hémoculture positive (septicémie) :

L'association d'un sepsis et d'une hémoculture positive était définie selon les critères du Center for Disease Control (version 2008) [40], par la présence d'une hémoculture positive à un germe réputé pathogène, ou d'au moins deux hémocultures séparées positives au même germe commensal (potentiel contaminant cutané) (i.e. *Staphylococcus coagulase négative*, *Bacillus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Streptococcus Viridans*, *Micrococcus*, *Aerococcus*).

3.3. Sepsis clinique :

Sepsis avec des hémocultures négatives. Le sepsis clinique était dit « documenté » lorsqu'un germe était identifié dans un prélèvement habituellement stérile (trachéal, urinaire, digestif ou de liquide céphalorachidien) et « non documenté » lorsqu'aucun des prélèvements n'était positif.

3.4. Sepsis lié au cathéter central ou au cathéter périphérique :

Sepsis à caractère primitif, en présence d'un cathéter central ou périphérique et si absent, retiré moins de 48h avant le sepsis.

Pour l'attribution du sepsis au cathéter périphérique, des signes inflammatoires locaux devaient être présents au niveau du point de ponction.

3.5. Sepsis récurrent :

Nouveau sepsis survenant après au moins 8 jours de traitement antibiotique approprié si germe différent, ou après 8 jours de traitement antibiotique approprié et au moins une hémoculture négative entre les deux prélèvements si germe identique [41].

3.6. Mortalité globale dans la population de l'étude :

Nombre de décès divisé par le nombre total de nouveau-nés de l'échantillon.

3.7. Mortalité attribuable au sepsis :

Nombre de décès de nouveau-nés secondaires au sepsis, survenant dans les 7 jours suite à celui-ci, divisé par le nombre de patients ayant eu au moins un sepsis.

4. Recueil des données :

Nous avons recueilli toutes nos données à partir du Dossier Patient Partagé informatisé, contenant les compte-rendus d'hospitalisation, les observations médicales mises à jour quotidiennement par les internes et les praticiens du service, les résultats des examens de laboratoire (biologiques, bactériologiques, mycologiques), les soins techniques (cathéters centraux, périphériques, drains, nutrition entérale) et enfin les constantes cliniques et le modes de ventilation (relevé horaire en réanimation).

Etaient recueillies pour chaque patient les variables suivantes :

- Données périnatales : lieu de naissance, terme = âge gestationnel (AG) de naissance, sexe, poids de naissance (PN), statut « petit pour l'AG » = retard de croissance intra-utérin (RCIU = < 10^{ème} percentile selon les courbes morphométriques AUDIPOG personnalisées [42]), grossesse multiple, chorioamniotite (clinique et/ou anatomopathologique), antibiothérapie per partum, (pré)éclampsie et/ou signes anatomopathologiques d'ischémie placentaire chronique, mode d'accouchement (voie basse ou césarienne), score d'APGAR à 5 minutes de vie.
- Comorbidités : cardio-vasculaires (cardiopathie congénitale, canal artériel persistant nécessitant un traitement par ibuprofène ou chirurgical), pulmonaires (dysplasie broncho-pulmonaire (définie par une oxygénothérapie pendant au moins 28 jours et/ou la nécessité d'un support ventilatoire ou d'une oxygénothérapie au terme de 36 SA [43]), digestives (entérocolite ulcéro-nécrosante (définie selon la classification de Bell et al [44]), perforation digestive (pneumopéritoine), entéropathie liée à la prématurité et/ou au RCIU, neurologiques (hémorragies sous-épendymaires et intra-ventriculaires (définies selon la classification de Papile et al [45]) et leucomalacies périventriculaires).

- Facteurs de risque potentiels de sepsis : nombre et durée de port des cathéters centraux et périphériques, durée totale de nutrition parentérale, délai d'introduction de la nutrition entérale et de son augmentation $\geq 50\text{mL/kg/jour}$, durée de la ventilation mécanique et non invasive, chirurgie (digestive, cardio-thoracique, ORL), corticothérapie par voie systémique et/ou inhalée, durée cumulée d'antibiothérapie post-natale, colonisation à germe potentiellement pathogène (cutanée, trachéale, digestive), durée d'hospitalisation.

Chez les patients pour lesquels un sepsis était suspecté (bilan biologique réalisé et initiation d'un traitement antibiotique), nous avons relevé les données cliniques et biologiques afin de valider ou non ce diagnostic ; et cela, indépendamment du jugement du praticien ayant pris en charge l'enfant et de la durée de l'antibiothérapie administrée.

Les données recueillies en cas de sepsis étaient :

- L'âge du nouveau-né et le jour du sepsis, la durée cumulée des prothèses/de la ventilation mécanique avant sa survenue, le caractère récurrent ou non de l'épisode.
- Les résultats des prélèvements microbiologiques : le type de germe et son délai de positivité en cas d'hémoculture, sa sensibilité aux antibiotiques (notamment méticilline et vancomycine pour les staphylocoques).
- La « porte d'entrée » ou le foyer infectieux nosocomial identifié : pneumopathie, infection urinaire, cutanée, entérocolite ulcéronécrosante (ECUN) [46], perforation digestive spontanée, entéropathie/iléus majeur à risque de translocation bactérienne, KTC, KTP.
- La prise en charge thérapeutique : traitement antibiotique ou antifongique, sa durée, retrait ou non des prothèses et résultat de leur mise en culture le cas échéant.
- L'évolution sous traitement : durée de la bactériémie, ré-intubation ou changement de mode de ventilation, choc septique (défini par la nécessité d'amines vaso-actives), décès.

5. Technique de recueil des prélèvements microbiologiques :

5.1. Hémocultures :

Les hémocultures étaient prélevées selon les recommandations de l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière du CLIN (fiche protocole), après une double désinfection cutanée avec de la Biseptine®, une hygiène des mains rigoureuse. L'infirmière prélevait au moins 0,5 mL et dans l'idéal, 1 à 3 mL de sang et ensemait au moins le flacon aérobie. Le laboratoire utilisait le système BACTEC PLUS™ (Becton Dickinson Microbiology Systems) pour détecter la présence des germes dans les flacons d'hémoculture.

5.2. Recueil des urines :

La technique non invasive était privilégiée dès que possible, en utilisant une poche de recueil à urines, placée après désinfection rigoureuse de la zone périnéale. En cas d'échec, les urines pouvaient être prélevées par un sondage minute, mais cette pratique n'était que très rarement nécessaire.

5.3. Recueil du LCR :

Une ponction lombaire était réalisée lorsque le nouveau-né avait des signes et/ou symptômes évocateurs de méningite ou lorsque la CRP était ≥ 50 mg/L. La technique d'asepsie était rigoureuse, avec double désinfection cutanée à la Biseptine® et port de masque, charlotte, blouse et gants stériles par le préleveur.

5.4. Aspirations trachéales :

Les prélèvements de sécrétions trachéales via la sonde d'intubation étaient systématiquement adressés en bactériologie en cas de suspicion de sepsis.

6. Exploitations des données :

Nous avons ensuite calculé :

- L'incidence = nombre de nouveau-nés avec au moins un épisode de sepsis tardif / 100 nouveau-nés dans l'échantillon étudié.
- La densité d'incidence = nombre de nouveau-nés avec au moins un épisode de sepsis / 1000 jours d'hospitalisation.
- La mortalité globale et celle liée au sepsis.

En cas de sepsis récurrent, seul le premier épisode était pris en compte pour le calcul d'incidence et de taux d'incidence.

Puis nous avons procédé à :

- L'identification de facteurs prédictifs de sepsis.
- L'analyse des germes en cause dans la population de l'étude.

Une analyse descriptive et comparative des différents sous-groupes « sepsis à hémocultures positives », « sepsis cliniques », « sepsis liés au cathéter », « sepsis non liés au cathéter », « sepsis unique » et « sepsis récurrent » a ensuite été réalisée.

Enfin, nous avons tenté de décrire les habitudes de prise en charge thérapeutique dans le service (antibiothérapie, durée, gestion des prothèses).

7. Statistiques :

Les variables quantitatives étaient décrites par leur moyenne (et son écart type) et/ou leur médiane (et son étendue) en cas d'effectif inférieur à 30. Les variables qualitatives étaient présentées sous forme de pourcentages.

Les groupes ont été comparés en utilisant les tests du Khi^2 et/ou de Fisher exact le cas échéant pour les variables qualitatives et par les tests T de Student, ANOVA et/ou Wilcoxon ou Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Les facteurs prédictifs de sepsis tardif ont été identifiés en analyse univariée, puis une régression logistique intégrant les variables avec un $p < 0,2$ a été réalisée pour mettre en évidence les facteurs de risque indépendants de sepsis. Ces variables étaient présentées via leurs Odds Ratios (OR) et leurs intervalles de confiance à 95 %.

Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels *Epi Info* version 7 et *STATA*.

8. Considérations éthiques :

Le caractère rétrospectif et non interventionnel de notre travail nous a dispensé de la demande d'avis auprès du Comité de Protection des Personnes ou du comité d'éthique local.

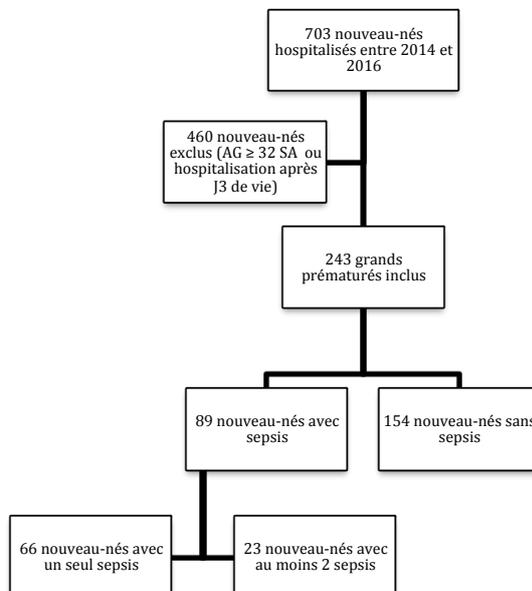
La mise en place de cette étude n'a pas non plus nécessité d'accord parental, les données ayant été recueillies à partir du dossier patient informatisé (DPP) puis collectées dans un tableur Excel et rendues immédiatement anonymes.

RESULTATS

1. Population de l'étude :

243 patients ont été inclus dans l'étude parmi les 703 nouveau-nés hospitalisés en réanimation durant la période 2014-2016. 89 nouveau-nés avaient présenté un sepsis (figure 1).

Figure 1 : Diagramme de flux



Parmi les 243 enfants, 83,5 % étaient nés au CHU de Tours. Le terme et le poids moyen de naissance étaient de 28 SA+6 jours (± 2 SA) et 1116g (± 346 g). 52 nouveau-nés (21,4 %) avaient un retard de croissance intra-utérin. 39,1 % des prématurés étaient nés dans un contexte de (pré)éclampsie et 25,1 % dans un contexte de chorioamniotite suspectée ou avérée. 20 enfants (8,2 %) avaient eu un sepsis précoce.

La mortalité globale de la population était de 3,7 %.

Le descriptif de la population de l'étude est détaillé dans le tableau 1.

Tableau 1 : Description de la population de l'étude

Caractéristiques de la population	n (%) ; moyenne (\pm DS) ; médiane [étendue]
Lieu de naissance : CHU Tours / Maternité périphérique	203 (83,5) / 40 (16,5)
Grossesse gémellaire	56 (23)
Mode de délivrance : Césarienne / Voie basse	178 (73,3) / 65 (26,7)
(Pré)éclampsie	95 (39,1)
Chorioamniotite	61 (25,1)
Sexe : Fille / Garçon	135 (55,6) / 108 (44,5)
Terme de naissance (SA+j)	28+6 (± 2) / 28+6 [23+5 ; 31+6]
Poids de naissance (g)	1116 (± 346) / 1080 [500 ; 2186]
PN \leq 1500 g	206 (85)
RCIU	52 (21,4)
Sepsis précoce	20 (8,2)
Durée de séjour en réanimation (j)	26,3 (± 23) / 17 [1 ; 121]
Dysplasie broncho-pulmonaire	110 (45,3)
Comorbidités neurologiques	27 (11,1)
Mortalité globale	9 (3,7)

2. Epidémiologie du sepsis dans la cohorte de grands prématurés :

121 sepsis tardifs ont eu lieu chez 89 nouveau-nés de notre population, soit une incidence de 36,6 % et une densité d'incidence (DI) de 13,9/1000 jours d'hospitalisation.

Parmi ces 121 sepsis, 59 sepsis à hémoculture positive sont survenus chez 54 patients et 62 sepsis cliniques chez 45 patients.

L'incidence des sepsis à hémoculture positive était donc de 22,2 % ; DI 8,46/1000 jours d'hospitalisation et celle des sepsis cliniques de 18,5 % ; DI 7/1000 jours d'hospitalisation.

23 nouveau-nés, soit 9,5 % de notre population et 25,8 % des enfants atteints, ont eu au moins deux sepsis durant leur hospitalisation en réanimation.

La mortalité globale dans la population des cas était de 7,9 % (n = 7 décès parmi les 89 nouveau-nés ayant eu au moins un sepsis). Celle directement attribuable au sepsis était de 3,4 % (n = 3 décès secondaires au sepsis parmi les 7 de la cohorte).

Les caractéristiques des nouveau-nés ayant présenté un sepsis sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Description de la population des nouveau-nés avec sepsis

Caractéristiques de la population des enfants avec sepsis	n (%) ; moyenne (± DS) ; médiane [étendue]
Lieu de naissance : CHU Tours / Maternité périphérique	73 (82) / 16 (18)
Grossesse gémellaire	17 (19,1)
Mode de délivrance : Césarienne / Voie basse	71 (79,8) / 18 (20,2)
(Pré)éclampsie	38 (42,7)
Chorioamniotite	23 (25,8)
Sexe : Fille / Garçon	45 (50,6) / 44 (49,4)
Terme de naissance (SA+j)	27+3 (± 2) / 27+2 [24+3 ; 31+6]
Poids de naissance (g)	886 (± 293) / 800 [500 ; 2186]
PN ≤ 1500 g	86 (96,6)
RCIU	33 (31,7)
Sepsis précoce	6 (6,7)
Durée de séjour en réanimation (j)	45,5 (± 23,9) / 46 [6 ; 121]
Dysplasie broncho-pulmonaire	73 (82)
Comorbidités neurologiques	11 (12,4)
Mortalité globale	7 (7,9)

Les caractéristiques périnatales des cas étaient similaires à celle des nouveau-nés sans sepsis tardif ($p > 0,05$).

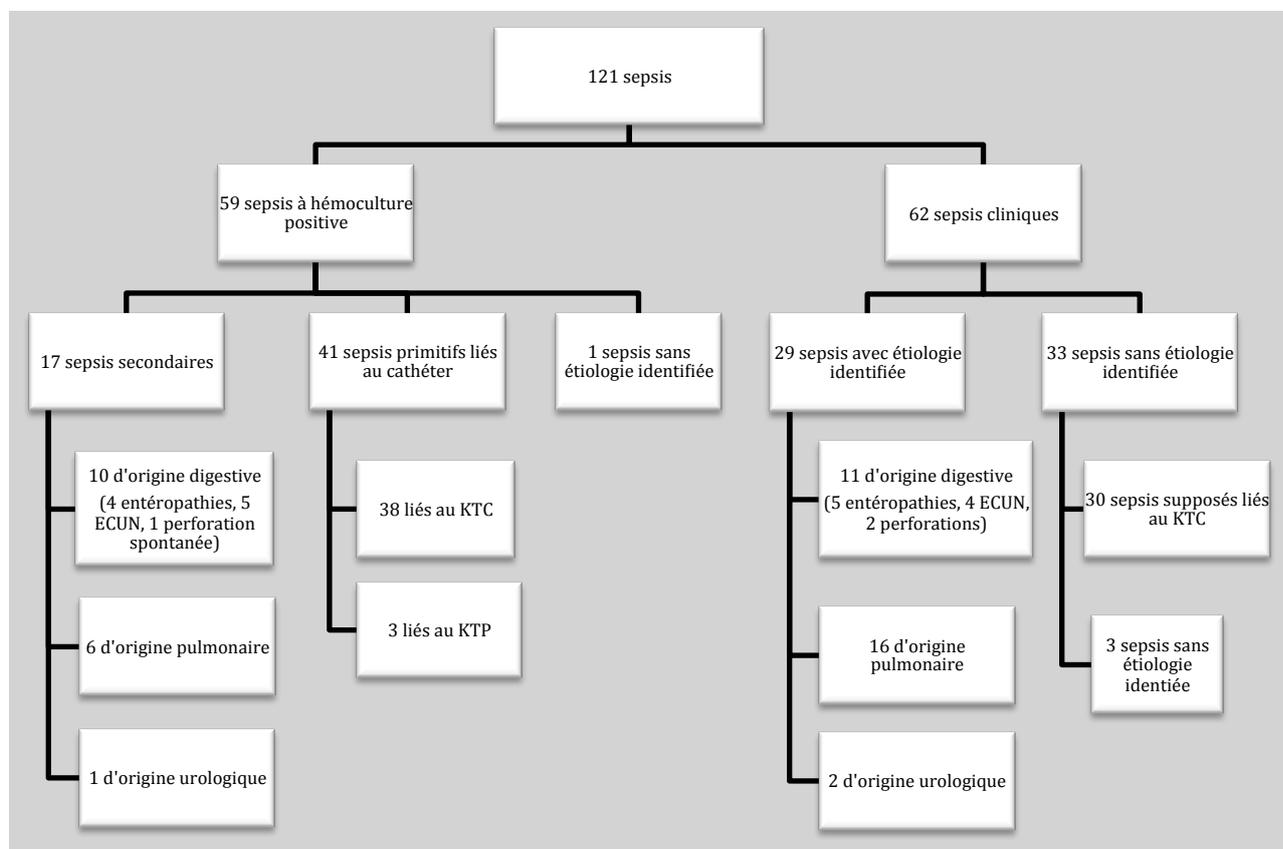
Les cas étaient plus souvent atteints de dysplasie broncho-pulmonaire que les nouveau-nés sans sepsis (82 % ; n = 73 contre 24 % ; n = 37 ; $p < 0,0001$). La fréquence des comorbidités neurologiques était quant à elle similaire (12,4 % ; n = 11 contre 10,4 % ; n = 16 ; $p = 0,64$).

Enfin, la mortalité globale était plus élevée chez les nouveau-nés atteints de sepsis que chez ceux non atteints (7,9 % (n = 7) contre 1,3 % (n = 2) ; $p = 0,01$).

2.1. Analyse de l'origine du sepsis :

Parmi les 121 sepsis survenus au cours de l'étude, 48,8 % étaient des sepsis à hémoculture positive (n = 59) et 51,2 % des sepsis cliniques (n = 62). Une étiologie a été identifiée dans 87 cas (71,9 %). La distribution des épisodes au sein des différentes catégories de sepsis représentée dans la figure 2.

Figure 2 : Répartition des différentes catégories de sepsis :



Les infections sur cathéter central représentaient 56,2 % de la totalité des sepsis ; 64,4 % des sepsis à hémocultures positives et 48,4 % des sepsis cliniques. 3 cas de sepsis à hémoculture positive étaient attribués au cathéter périphérique, soit 2,5 % de la totalité des épisodes.

Les sepsis d'origine digestive représentaient quant à eux 17,4 % des cas (entéropathies et ECUN 7,4 % chacun, perforations spontanées 2,5 %), les infections pulmonaires 18,2 % des cas et les infections urinaires 2,5 %. 4 sepsis avaient une étiologie double : infection à SCN sur KTC et ECUN. Ils ont été comptabilisés dans les sepsis sur KTC pour leurs hémocultures mais leurs données clinico-biologiques ont été traitées dans le groupe des sepsis digestifs.

Enfin, 4 sepsis (dont un avec hémoculture positive) n'avaient pas de cause identifiable, c'est à dire ni foyer infectieux, ni cathéter en place ou autre porte d'entrée potentielle. Ils représentaient 2,5 % des sepsis toutes catégories confondus.

2.2. Caractéristiques cliniques et biologiques des épisodes septiques :

L'âge moyen des nouveau-nés le jour du 1^{er} sepsis tardif était de 16,4 jours (\pm 11,3 j), avec une médiane à 14 jours (étendue [3 ; 56]).

Les signes cliniques étaient, par ordre de fréquence, respiratoires (94 %), la tachycardie (74,4 %), les malaises avec bradycardie (55,4 %), les signes digestifs (42,2 %), l'hypotension (30 %), la fièvre (28,1 %), l'hypothermie (24 %), la pâleur +/- marbrures (19,8 %) et les signes neurologiques (14,9 %). Notons que les signes neurologiques étaient très souvent ininterprétables en raison de la fréquente sédation prescrite pour optimiser la ventilation mécanique.

Sur le plan biologique, la CRP était élevée dans 89,3 % des cas, la PCT dans 66,1 % des cas, les globules blancs dans 48,8 % des cas. Une hyperglycémie était présente dans 60,3 % des cas.

La CRP initiale moyenne (H0-H24) était de 34,9 mg/L (\pm 31,2 mg/L), médiane 23,5 mg/L (étendue [0 ; 177]). La CRP maximale moyenne de l'épisode septique était de 73 mg/L (\pm 71,6 mg/L), médiane 56,9 mg/L (étendue [0 ; 374]).

La PCT initiale moyenne était de 4,1 μ g/L (\pm 21,3 μ g/L), médiane 0,7 μ g/L (étendue [0 ; 229]) et la PCT maximale moyenne de l'épisode 10,1 μ g/L (\pm 42,9 μ g/L), médiane 0,87 μ g/L (étendue [0 ; 389]).

Les prélèvements microbiologiques permettaient d'identifier le germe dans 81 % des cas (n = 98) et la culture était polymicrobienne (2 germes) dans 13 % des cas (n = 16).

Lorsque les hémocultures étaient considérées comme positives (c'est à dire en un exemplaire pour les germes réputés pathogènes et en deux exemplaires pour les possibles contaminants) le délai moyen de détection par l'automate était de 15,8 (\pm 4,5 heures), médiane 15,6 heures [7,25 ; 28] tout germe confondu, 16 heures (\pm 4 heures), médiane 15,7 heures [7,25 ; 28] pour les Cocci Gram positif et 8,6 heures [7,25 ; 12,8] pour les bacilles Gram négatif. Celui des sepsis à *staphylococcus* coagulase négative était de 17,5 heures (\pm 4 heures), médiane 17,6 heures [11 ; 28]. La durée moyenne de la bactériémie était de 3,4 \pm 2 jours, médiane 3 jours [1 ; 8].

Dans 39 % des cas (n = 47) le sepsis avait conduit à une ré-intubation du patient et dans 41 % des cas (n = 50) à un changement du mode de ventilation. On recensait 14 chocs septiques (dont deux sans documentation microbiologique) soit 11,6 % des sepsis.

Les 3 décès de la cohorte sont survenus au décours de sepsis digestifs (ECUN). Les hémocultures étaient positives dans 2 cas sur 3 : à *Enterobacter cloacae* et *Enterococcus faecalis* pour l'un et à SCN pour l'autre, car il existait de façon concomitante un sepsis sur KTC. Pour le 3^{ème} décès, la culture du liquide péritonéal était positive à *Aspergillus*.

2.3. Identification des facteurs prédictifs de sepsis :

En analyse univariée, les variables associées au risque de sepsis étaient le faible terme et poids de naissance, le statut RCIU, la présence d'une comorbidité intestinale, le nombre et la durée du port du KTC et des KTP avant sepsis, le délai d'instauration de la nutrition entérale et de son augmentation à plus de 50 mL/kg/jour, la durée de ventilation mécanique avant sepsis, la durée totale de la nutrition parentérale et la durée de séjour en réanimation. Le descriptif de ces analyses est détaillé dans le tableau 3.

Tableau 3 : Facteurs de risque de sepsis

Caractéristiques		Pas de sepsis (n = 154)	Sepsis (n = 89)	p
		n (%) ; moyenne (± DS) ; médiane [étendue]		
Données périnatales	Naissance en maternité périphérique	24 (15,6)	16 (18)	0,63
	Grossesse gémellaire	39 (25,3)	17 (19,1)	0,27
	Délivrance par voie basse	47 (30,5)	18 (20,2)	0,08
	(Pré)éclampsie	57 (37)	38 (42,7)	0,38
	Chorioamniotite	38 (24,7)	23 (25,8)	0,84
	Sexe féminin	90 (58,4)	45 (50,6)	0,23
	Terme de naissance (SA+j)	29+4 (± 1+5) 29+5 [23+5 ; 31+6]	27+2 (± 1+6) 27+2 [24+3 ; 31+6]	< 0,001
	Poids de naissance (g)	1250 (± 301) 1230 [535 ; 1910]	886 (± 293) 800 [500 ; 2186]	<0,001
	RCIU	19 (12,3)	33 (37,1)	< 0,001
	Sepsis précoce	14 (9,1)	6 (6,7)	0,52
Facteurs de risque	Anomalie congénitale	2 (1,3)	6 (6,7)	0,054
	Canal artériel persistant	36 (23,4)	56 (62,9)	< 0,001
	Comorbidité digestive	13 (8,4)	49 (55,1)	< 0,001
	Ventilation mécanique	125 (81,2)	84 (94,4)	0,004
	Durée de ventilation mécanique (j)	0,5 [0 ; 32]	3 [0 ; 50]	< 0,001
	Nombre de KTC	1,7 (± 0,6) 2 [0 ; 4]	2,1 (± 0,5) 2 [0 ; 4]	< 0,001
	Durée cumulée KTC (j)	10,1 (± 7,9) 9 [0 ; 44]	15,5 (± 10,3) 14 [2 ; 56]	< 0,001
	Nombre de KTP	1,97 (± 2,6) 1 [0 ; 19]	4,1 (± 3,7) 3 [0 ; 15]	< 0,001
	Durée cumulée KTP (j)	3,8 (± 4,9) 2 [0 ; 29]	8,8 (± 8,3) 8 [0 ; 45]	< 0,001
	Délai de mise en place de la NE (j)	1 [0 ; 30]	2 [0 ; 33]	< 0,001
	Délai d'augmentation de la NE (j)	7,6 (± 4,8) 6 [2 ; 34]	18,1 (± 12,1) 15 [4 ; 80]	< 0,001
	Durée totale de la NTP (j)	11,3 (± 8,1) 9 [1 ; 44]	35,9 (± 19,6) 33 [2 ; 96]	< 0,001
	Durée de séjour (j)	15,1 (± 12,9) 10 [1 ; 59]	45,5 (± 23,9) 46 [6 ; 121]	< 0,001
Conséquences	DBP	37 (24)	73 (82)	< 0,001
	Comorbidités neurologiques	16 (10,4)	11 (12,4)	0,64
	Décès	2 (1,3)	7 (7,9)	0,01

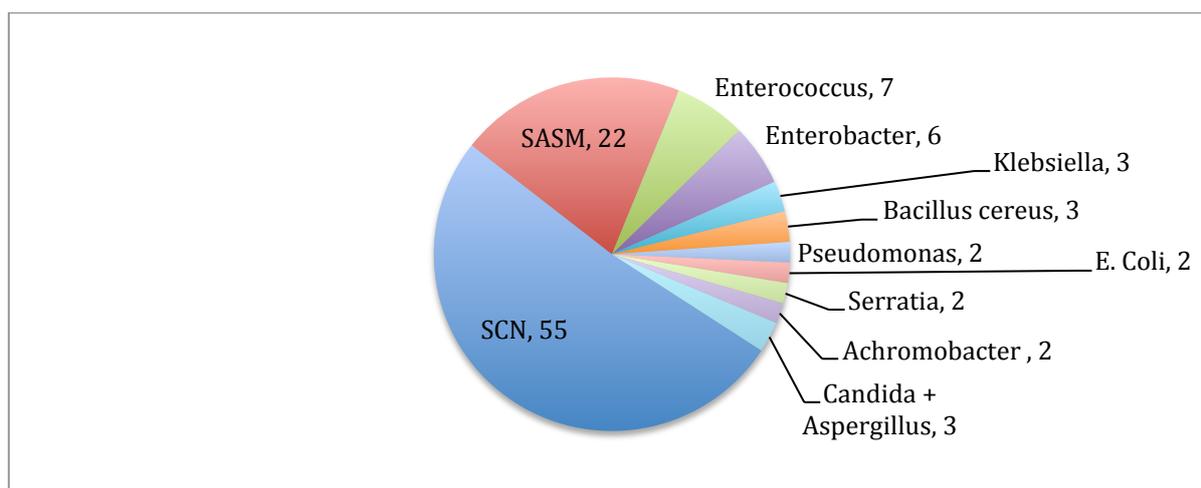
En analyse multivariée, après régression logistique, les seules variables indépendamment liées au risque de sepsis tardif étaient le terme de naissance (OR 0,688 IC 95 % [0,48 ; 0,98] ; $p = 0,042$), la présence de comorbidité digestive (OR 6,96 IC 95 % [2,6 ; 18,4] ; $p < 0,0001$) et le délai d'augmentation de la nutrition entérale à plus de 50 mL/kg/jour (OR 1,16 IC 95 % [1,06 ; 1,27] ; $p = 0,001$).

3. Documentation microbiologique :

81 % des épisodes ($n = 98$) avaient une documentation microbiologique.

Dans 16 cas, deux pathogènes étaient mis en évidence par la culture (dont 2 SCN dans 5 cas).

Figure 3 : Répartition des principaux pathogènes



Les staphylocoques coagulase négative (SCN) étaient largement majoritaires, représentant 56,1 % des sepsis documentés ($n = 55$) et 88 % des sepsis documentés et attribués aux KT ($n = 51$). Ils étaient identifiés dans 61 % des sepsis à hémoculture positive ($n = 36$) et 30,6 % ($n = 19$) des sepsis cliniques. Dans ce dernier cas, un seul prélèvement était positif à SCN, ce qui ne permettait donc pas de l'intégrer dans le groupe sepsis à hémoculture positive.

66 % des SCN étaient des *Staphylococcus epidermidis*, 21 % des *Staphylococcus capitis*, 7% des *Staphylococcus hominis*, 3% des *Staphylococcus warneri* et 3% des *Staphylococcus haemolyticus*.

Dans le groupe des sepsis attribués au KTC, l'âge médian du cathéter en place était de 6 jours (étendue [1 ; 46]) lorsque les 2 hémocultures étaient positives à SCN, contre 23 jours (étendue [8 ; 44]) pour les autres germes ($p = 0,002$). Cette différence persistait lorsque l'on prenait en compte l'ensemble des sepsis à SCN, indépendamment du nombre d'hémocultures positives (6 jours [1 ; 46] contre 27,5 jours [8 ; 44] $p = 0,0001$).

Le deuxième type de germe le plus fréquent était le *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM), représentant 22,4 % des sepsis documentés (n = 22), 22 % des sepsis à hémoculture positive (n = 13 ; 6 infections sur KTC, 1 sur KTP, 5 infections respiratoires et 1 translocation digestive). Le SASM était identifié dans 14,3 % des sepsis cliniques (n = 9 ; 8 infections respiratoires (prélèvement trachéal) et une ECUN (liquide péritonéal)).

Il était majoritairement responsable de sepsis d'origine pulmonaire (59,1 % ; p < 0,0001).

Enterococcus faecalis représentait 7,1 % des sepsis documentés (n = 7), il était identifié dans 5 cas dans les hémocultures (1 perforation digestive, 1 entéropathie et 3 ECUN) et dans 2 cas dans l'aspiration trachéale.

Ce germe était donc plus fréquemment responsable de sepsis d'origine digestive (71,4 % ; p = 0,01). De plus, il était en cause dans 25 % des chocs septiques de la cohorte (n = 3 sur les 12 ; OR 7,1 IC 95 % [1,4 ; 36,8] p = 0,03).

L'espèce *Enterobacter spp.* (en grande majorité *E. cloacae complex*) était responsable de 6,1 % des sepsis (n = 6), Les hémocultures étaient positives dans 4 cas (2 ECUN et 2 translocations digestives sur iléus). Les deux autres cas étaient des infections respiratoires (aspiration trachéale positive). Ce germe était donc majoritairement pourvoyeur de sepsis digestifs (66,7 % ; p = 0,03) et était en cause dans 25 % des chocs septiques (n = 3 sur les 12 ; OR 9,6 IC 95 % [1,7 ; 54,5] ; p = 0,02).

Klebsiella spp. (*oxytoca* et *pneumoniae*) était présente dans 3 % des cas (n = 3), une fois dans une hémoculture et pour les deux autres sepsis dans l'aspiration trachéale. Elle était essentiellement responsable d'infections respiratoires (100 % ; p = 0,008).

Bacillus cereus était lui aussi responsable de 3 % des sepsis documentés (n = 3), dont 2 avec des hémocultures positives. 2 des 3 infections étaient attribuées au KTC et l'autre était d'origine digestive (iléus). Ce germe était responsable de la seule méningite de la cohorte (hémoculture positive, hyperleucocytose dans le LCR mais culture de celui-ci négative, sepsis attribué au KTC).

Escherichia Coli représentait 2 % des sepsis documentés (n = 2), 1 cas avec hémoculture positive et 1 cas sur le prélèvement d'urine uniquement. Il était impliqué essentiellement dans des infections urinaires (100 % ; p < 0,0001).

Serratia marcescens était responsable de 2% des sepsis documentés (n = 2), une infection respiratoire et une ECUN. Les hémocultures étaient positives dans les deux cas.

Pseudomonas aeruginosa représentait également 2 % des sepsis documentés (n = 2). Aucune hémoculture n'était positive. Les 2 infections étaient d'origine pulmonaire (n = 1) et urinaire (n = 1).

Achromobacter xylosoxidans était en cause dans 2 sepsis d'origine pulmonaire (2 %, dont une association à *Klebsiella oxytoca* sur le prélèvement trachéal).

Les autres bactéries mises en évidence étaient *Bacteroides fragilis* lors d'une ECUN (hémoculture polymicrobienne conjointe à *Serratia marcescens*) et *Clostridium perfringens* lors d'une perforation digestive (culture conjointe à un SASM dans le liquide péritonéal). Seul le *Clostridium* était associé à un choc septique. Aucun de ces germes n'était responsable de décès.

Enfin, 3 infections étaient dues à des champignons, dont deux à *Candida spp.* (*albicans* et *lusitaniae*) et la 3^{ème} à *Aspergillus fumigatus*. Les infections fongiques représentaient donc 3 % des sepsis documentés. Ces germes étaient identifiés dans 2 cas au niveau de l'hémoculture (*Candida*) et dans un cas dans le liquide péritonéal (*Aspergillus*).

Ils étaient en cause essentiellement dans des sepsis d'origine digestive (p = 0,013 ; 2 ECUN et 1 perforation digestive spontanée) et touchaient des nouveau nés de faible âge gestationnel (médiane 25 SA + 2 j [25 ; 26 + 5], poids médian 800 g [800 ; 855]).

Les patients qui avaient un sepsis à *Candida* ou *Aspergillus* étaient plus à risque de décéder que ceux avec un sepsis non fongique (mortalité toute cause confondue 66,7 % (n = 2) versus 5,3 % (n = 5) dans le groupe des sepsis non fongiques (OR 36 IC 95 % [2,7 ; 467] ; p = 0,013).

Les germes donnant les infections les plus sévères (chocs septiques, décès) étaient les bactéries du système digestif (Gram négatif et entérocoques) et les champignons. Le descriptif de la sévérité de l'infection en fonction du pathogène est détaillé dans le tableau 4.

Tableau 4 : Analyse comparative de la sévérité du sepsis selon le germe

Germes	Choc septique documenté n (%)	p	Décès secondaire n (%)	p	Total n
SCN	2 (3,6)	0,005	0	0,09	55
SASM	1 (4,6)	0,29	0	0,5	22
Enterococcus	3 (42,9)	0,037	1 (14,3)	0,2	7
Enterobacter	3 (50)	0,02	1 (16,7)	0,17	6
Klebsiella	1 (33,3)	0,33	0	0,91	3
Bacillus cereus	0	0,67	0	0,91	3
Pseudomonas	0	0,77	0	0,94	2
E. Coli	0	0,77	0	0,94	2
Serratia	0	0,77	0	0,94	2
Achromobacter	0	0,77	0	0,94	2
Bacteroides	0	0,88	0	0,97	1
Clostridium	1 (100)	0,12	0	0,97	1
Candida / Aspergillus	1 (33,3)	0,33	1 (33,3)	0,09	3
Total n	12		3		109 pathogènes

Concernant la susceptibilité des germes aux antibiotiques, les SCN étaient à 96,6 % résistants à la méticilline. Aucun n'était résistant à la vancomycine et 6,8 % l'étaient à la Teicoplanine (n = 4). La Concentration minimale inhibitrice à la vancomycine (CMI) était recherchée dans 47 cas sur 55 (85,5 %) et était inférieure à 2 dans 18 cas, égale à 2 dans 26 cas, égale à 3 dans 2 cas et égale à 4 dans seulement 1 cas.

Tous les *Staphylococcus aureus* étaient sensibles à la méticilline.

Parmi les 6 sepsis à *Enterobacter cloacae*, 1 seul était considéré comme une bactérie multi-résistante, porteuse d'une céphalosporinase hyperproduite.

4. Analyses comparatives des sepsis à hémoculture positive et des sepsis cliniques :

Les nouveau-nés du groupe « sepsis clinique » avaient un poids de naissance significativement plus faible que dans le groupe « hémoculture positive » (médianes 755 g (étendue [500 ; 1335]) versus 820 g (étendue [500 ; 2186]) p = 0,017).

Les nouveau-nés du groupe « sepsis clinique » avaient des durées de ventilation mécanique (avant apparition du sepsis) plus élevées (médianes 12 jours (étendue [0 ; 81]) versus 2,5 (étendue [0 ; 49] ; p = 0,02). On observait la même tendance concernant la durée cumulée de port de KTC (médianes 19,5 jours (étendue [4 ; 63]) versus 14 jours (étendue [1 ; 85]) p = 0,03) et de KTP (médianes 13,5 jours (étendue [0 ; 48]) versus 9 jours (étendue [0 ; 59]) p = 0,01).

Mais il faut noter que les sepsis à caractère récurrent étaient significativement plus fréquents dans le groupe « sepsis clinique » (23 versus 9 p = 0,006).

Il n'existait pas de différence significative en terme de présentation clinique ou biologique, excepté pour le nombre de bradycardies qui était plus élevé en cas d'hémoculture positive (66,1 % contre 45,2 % p = 0,02), ainsi que le nombre de PCT anormales (76,4 contre 57,6 % p = 0,03) et le niveau maximal de PCT (médianes 1,6 µg/L (étendue [0 ; 389]) versus 0,6 µg/L (étendue [0 ; 229]) p = 0,001).

Le taux de comorbidité digestive était comparable entre les deux groupes, bien que le délai pour augmenter la nutrition entérale dans le groupe « sepsis clinique » était significativement plus long (23,3 jours (± 18 j) contre 16,4 jours (± 9,6 j), p = 0,02).

Enfin, les taux de ré-intubation, de changement de mode de ventilation, de choc septique, de mortalité, de dysplasie broncho-pulmonaires et de comorbidité neurologique étaient statistiquement similaires entre les deux groupes.

Le descriptif des analyses comparatives est détaillé dans le tableau 5.

Tableau 5 : Comparaisons entre sepsis à hémoculture positive et sepsis cliniques

Caractéristiques		Sepsis à hémoculture positive (n = 59)	Sepsis cliniques (n = 62)	p
		n (%) ; moyenne (± DS) ; médiane [étendue]		
	Age le jour du sepsis	14j [4 ; 99]	20j [3 ; 132]	0,2
Clinique	Signes respiratoires	54 (91,5)	60 (96,8)	0,26
	Tachycardie	43 (72,9)	47 (75,8)	0,7
	Bradycardie	39 (66,1)	28 (45,2)	0,02
	Hypotension	19 (32,2)	17 (27,4)	0,6
	Fièvre	13 (22)	21 (33,9)	0,15
	Hypothermie	15 (25,4)	14 (22,6)	0,7
	Pâleurs/marbrures	14 (23,7)	10 (16,1)	0,29
	Signes digestifs	27 (45,7)	24 (38,7)	0,43
	Signes neurologiques	10 (17)	8 (12,9)	0,53
Biologie	CRP anormale	48 (87,3)	60 (90,9)	0,52
	CRP max (mg/L)	81,9 (± 80) 57 [1,7 ; 320]	65,6 (± 64) 56 [0 ; 374]	0,21
	PCT anormale	42 (76,4)	38 (57,6)	0,03
	PCT max (µg/L)	1,6 [0 ; 389]	0,6 [0 ; 229]	0,001
	Sepsis récurrent	9 (15,3)	23 (37,1)	0,006
	Terme de N (SA+j)	27+4 (± 2) 27+2 [24+4 ; 31+6]	27 (± 1+3) 26+6 [24+3 ; 31+5]	0,03
	PN (g)	908 (± 332) 820 [500 ; 2186]	767 (± 175) 755 [500 ; 1335]	0,017
	RCIU	21 (35,6)	33 (53,2)	0,05
	Canal artériel persistant	34 (57,6)	45 (72,6)	0,08
Facteurs de risque	Comorbidité digestive	35 (59,3)	38 (61,3)	0,82
	Durée cumulée KTC (j)	18,6 (± 16) 14 [1 ; 85]	22 (± 13) 19,5 [4 ; 63]	0,03
	Durée cumulée KTP (j)	10,6 (± 10) 9 [0 ; 48]	16,7 (± 14) 13,5 [0 ; 58]	0,01
	Durée VM (j)	2,5 [0 ; 49]	12 [0 ; 81]	0,002
	Délai de mise en place de la NE (j)	2 [0 ; 33]	2 [1 ; 33]	0,6
	Délai d'augmentation de la NE (j)	16,4 (± 9,6) 13 [4 ; 42]	23,3 (± 18) 17 [5 ; 80]	0,02
	Ré-intubation	25 (42,4)	22 (35,5)	0,4
Conséquences	Choc septique	8 (13,6)	6 (9,7)	0,5
	DBP	48 (81,4)	57 (91,9)	0,09
	Comorbidités neurologiques	9 (15,3)	9 (14,5)	0,9
	Décès	4 (6,8)	3 (4,8)	0,6

5. Analyse descriptive des sepsis à étiologie identifiée :

Dans notre étude, une étiologie était retrouvée dans 87 cas (71,9 %). Excepté pour les sepsis liés au KT, le moment de survenue de l'infection, le taux de sepsis à hémoculture positive et le taux de documentation microbiologique étaient comparables entre les étiologies ($p > 0,05$).

5.1. Infections pulmonaires :

22 épisodes étaient d'origine pulmonaire, soit 25,6 % des causes identifiées et 18,2 % des sepsis toutes catégories confondues.

L'âge médian de survenue du sepsis était de 24 jours (étendue [4 ; 105]).

Dans 27,3 % des cas, l'infection pulmonaire donnait lieu à une hémoculture positive ($n = 6$) avec comme bactéries un SASM dans 5 cas, une klebsielle (*K. oxytoca*) dans un cas et *Serratia marcescens* dans un cas également (culture conjointe au SASM).

La durée médiane de ventilation mécanique avant le sepsis était de 13,5 jours (étendue [0,5 ; 58]), sans différence significative avec les autres étiologies ($p = 0,06$).

Par ailleurs, le nombre de ré-intubation et de dysplasie broncho-pulmonaire n'était pas significativement plus important dans ce groupe que pour les autres étiologies ($p = 0,8$ et $0,65$ respectivement).

5.2. Sepsis d'origine digestive :

21 épisodes étaient d'origine digestive, soit 24,4 % des causes identifiées et 17,4 % des sepsis toutes catégories confondues. On recensait 42,9 % d'iléus/entéropathie ($n = 9$), 42,9 % d'ECUN ($n = 9$) et 14,2 % de perforation digestive spontanée ($n = 3$).

L'âge médian de survenue du sepsis était de 21 jours (étendue [5 ; 69]).

Dans 47,6 % des cas ($n = 10$), les hémocultures étaient positives (à *Enterococcus faecalis* ($n = 5$), *Enterobacter cloacae* ($n = 4$), SASM, *Bacteroides fragilis* et *Serratia marcescens* ($n = 1$ chacun)). Cela concernait 44 % des entéropathies ($n = 4$), 56 % des ECUN ($n = 5$) et 33 % des perforations spontanées ($n = 1$).

Dans un cas, une seule hémoculture était positive à *Bacillus cereus* en contexte d'iléus majeur avec un cathéter absent.

Dans 2 cas (9,5 %), on identifiait le(s) germe(s) dans le liquide péritonéal : SASM et *Clostridium perfringens* dans l'un, *Aspergillus fumigatus* dans l'autre.

Enfin, 8 cas n'étaient pas documentés (4 entéropathies, 2 ECUN, 2 perforations spontanées).

5.3. Infections urinaires :

3 épisodes étaient d'origine urinaire, soit 3,5 % des causes identifiées et 2,5 % des sepsis toutes catégories confondues. L'âge médian de survenue du sepsis était de 27 jours (étendue [18 ; 31]). Une hémoculture était positive à *E. Coli*. Dans les deux autres cas, un *E. Coli* de sérotype K1 et un *Pseudomonas aeruginosa* dans les urines étaient identifiés.

5.4. Infections confirmées liées aux cathéters :

37 sepsis étaient attribués de façon quasi-certaine à une infection via le KTC et 3 via le KTP. Dans ce groupe, la proportion de staphylocoques coagulase négative était de 82,9 % (n = 34). Le SASM était retrouvé dans 17 % des cas (n = 7). Les deux derniers cas étaient des infections à *Bacillus cereus* via le KTC, dont une compliquée de méningite.

L'âge médian de survenue de l'infection était de 13 jours (étendue [4 ; 99]) contre 20 jours pour les autres étiologies [3 ; 132] ; p = 0,03.

L'âge médian du cathéter central en place le jour de infection était de 8 jours [1 ; 46] pour les KTC et de 2 jours [2 ; 4] pour les KTP (tous pathogènes confondus).

La durée médiane des bactériémies liées au KT était de 2 jours, étendue [1 ; 8].

6. Comparaisons entre les groupes « lié au cathéter » et « non lié au cathéter » :

Dans notre étude, 71 épisodes de sepsis, soit 58,7% des cas étaient liés ou supposés liés au cathéter central ou périphérique.

Dans le groupe « sepsis non lié au KT », les signes digestifs étaient significativement plus fréquents (54 % versus 33,8 % ; p = 0,03) ainsi que la présence de pâleur ou de marbrures (30 % vs 12,7 % ; p = 0,02). Les autres signes cliniques étaient comparables entre les deux groupes.

De même, lorsque le sepsis n'était pas lié au KT, les nouveau-nés avaient un poids de naissance significativement plus faible (médianes 727 g [500 ; 2186] versus 810 g [535 ; 1820] ; p = 0,01), un taux de RCIU plus élevé (58 % versus 35,2 % ; p = 0,01) et un taux de comorbidités intestinales plus élevé (80 % versus 46,5 % ; p < 0,001).

Sur le plan biologique, la CRP était plus souvent augmentée dans le groupe « sepsis non lié au KT (96 % versus 84,5 % ; p = 0,04) et la CRP max y était significativement plus élevée (médianes 75,5 mg/L [0 ; 213] versus 39,5 mg/L [1,4 ; 374] ; p < 0,01).

Enfin, les taux de ré-intubation (52 % vs 29,6 % ; p = 0,01) et de changement de mode de ventilation (52,7 % vs 31,8 % ; p = 0,02) étaient significativement plus élevés lors des sepsis non liés au KT.

Le descriptif détaillé de ces analyses comparatives est repris dans le tableau 6.

Tableau 6 : Analyses comparatives entre les sepsis liés au KT et ceux non liés au KT

Caractéristiques		Sepsis lié au KT (n = 71)	Sepsis non lié au KT (n = 50)	p
		n (%) ; moyenne (± DS) ; médiane [étendue]		
	Age le jour du sepsis (j)	14 [3 ; 132]	24 [4 ; 105]	0,016
Clinique	Signes respiratoires	65 (91,6)	49 (98)	0,24
	Tachycardie	51 (71,8)	39 (78)	0,44
	Bradycardie	40 (56,3)	27 (54)	0,8
	Hypotension	18 (25,3)	18 (36)	0,2
	Fièvre	17 (23,9)	17 (34)	0,2
	Hypothermie	15 (21,1)	14 (28)	0,38
	Pâleurs/marbrures	9 (12,7)	15 (30)	0,02
	Signes digestifs	24 (33,8)	27 (54)	0,03
	Signes neurologiques	11 (15,5)	7 (14)	0,8
Biologie	CRP anormale	60 (84,5)	48 (96)	0,04
	CRP max (mg/L)	50,4 (± 44) 39,5 [0 ; 213]	105 (± 89) 77,5 [1,4 ; 374]	< 0,001
	PCT anormale	47 (66,2)	33 (66)	0,98
	PCT max (µg/L)	0,9 [0 ; 49]	0,9 [0 ; 389]	0,6
	Microbiologie positive	57 (80,3)	41 (82)	0,5
	Hémocultures positives	41 (57,7)	18 (36)	0,03
	Terme de N (SA+j)	27+3 (± 2) 27+1 [24+3 ; 31+6]	27 (± 1+4) 27 [24+6 ; 31+4]	0,1
	PN (g)	884 (± 263) 810 [535 ; 1820]	767 (± 273) 727 [500 ; 2186]	0,01
	RCIU	25 (35,2)	29 (58)	0,01
Facteurs de risque	Canal artériel persistant	43 (60,6)	36 (72)	0,2
	Comorbidité digestive	33 (46,5)	40 (80)	< 0,001
	Durée cumulée KTC (j)	18 (± 15) 14 [1 ; 85]	23 (± 14) 19 [4 ; 63]	0,08
	Durée cumulée KTP (j)	12,2 (± 12) 9 [0 ; 58]	16 (± 13) 11,3 [0 ; 49]	0,1
	Durée VM (j)	4 [0 ; 81]	8 [0 ; 58]	0,26
	Délai de mise en place de la NE (j)	2 [0 ; 33]	2 [0 ; 33]	0,6
	Délai d'augmentation de la NE (j)	17,9 (± 12) 15 [4 ; 80]	22,8 (± 17) 17,5 [5 ; 80]	0,17
Conséquences	Ré-intubation	21 (29,6)	26 (52)	0,01
	Choc septique	5 (7)	9 (18)	0,06
	DBP	58 (81,7)	47 (94)	0,049
	Comorbidités neurologiques	9 (12,7)	9 (18)	0,4
	Décès	4 (5,6)	3 (6)	0,9

7. Analyse des sepsis récurrents :

32 sepsis récurrents sont survenus chez 23 des grands prématurés, soit 9,5 % de la cohorte et 25,8 % des enfants atteints. 9 cas (28 %) avaient des hémocultures positives.

Le nombre de sepsis par patient était compris entre 2 et 4.

La durée médiane du séjour en réanimation dans cette population était de 70 jours (étendue [25 ; 121]).

L'âge médian lors de la première récurrence était de 38 jours (étendue [12 ; 87]).

Le terme de naissance médian était de 26 SA + 3 jours (étendue [24+6 ; 28+6]).

Le poids de naissance médian était de 785 g (étendue [500 ; 950]). 15 enfants parmi les 23 étaient nés avec un RCIU (65,6 %).

La durée cumulée de port de KTC avant sepsis était de 31,5 jours (étendue [1 ; 85]). Celle de port de KTP avant sepsis était de 11,5 jours (étendue [2 ; 29]).

Tous avaient nécessité une intubation et une ventilation mécanique, contre 92,4 % des patients du groupe sepsis unique ($p = 0,32$) et 81,2 % des grands prématurés sans sepsis.

La durée médiane de ventilation avant récurrence était de 20,5 jours (étendue [1 ; 81]).

Tous avaient une dysplasie broncho-pulmonaire (versus 76 % du groupe « sepsis unique », $p = 0,002$).

De même, l'administration de corticoïdes par voie inhalée, tout comme par voie systémique, était significativement plus fréquente dans le groupe des sepsis récurrents comparativement aux sepsis uniques (6 % versus 22 % $p = 0,0036$ pour la corticothérapie inhalée et 1,5 % versus 31 % $p < 0,001$ pour la corticothérapie systémique).

Le taux de comorbidités neurologiques chez les enfants ayant eu plusieurs sepsis était de 21,7 % ($n = 5$, versus 9,1 % du groupe « sepsis unique » $p = 0,1$).

La mortalité globale dans ce groupe était de 8,7 % ($n = 2$ décès, dont un secondaire au sepsis) contre 7,5 % ($n = 5$) dans le groupe « sepsis unique » ($p = 0,65$).

L'étiologie était identifiée dans 68,8 % des cas ($n = 22$) et le pathogène dans 71,9 % des cas.

9 cas étaient d'origine digestive : 5 ECUN, 3 entéropathies et une perforation digestive (2 infections à SASM, 1 à *Enterobacter cloacae*, 1 à *Serratia*, 1 à *Aspergillus*, 1 à *Bacteroides* et 1 à *Clostridium perfringens*), 7 cas étaient des infections respiratoires (4 à SASM, 2 à *Enterobacter cloacae*, 1 à *Pseudomonas aeruginosa* et 1 à *Achromobacter xylosoxidans*) et 5 cas étaient liés aux KT (4 infections à SCN et 1 à SASM). Le dernier cas récurrent était une infection urinaire (à *Pseudomonas aeruginosa*).

Parmi les 10 cas sans étiologie identifiée, 8 étaient supposés liés au KTC (3 infections à SCN) et les deux autres n'avaient aucune cause retrouvée (2 infections à SCN).

Facteurs prédictifs de récurrence :

Les variables associées à la récurrence du sepsis, en analyse univariée, étaient le faible terme et poids de naissance (26 SA + 5 j (\pm 1SA) versus 27 SA + 6 j (\pm 2SA) ; $p = 0,005$ et 696 g (\pm 126 g) versus 942 g (\pm 313 g) ; $p < 0,001$), le statut RCIU (30,3 % versus 65,6 % ; $p < 0,001$), le nombre et la durée cumulée avant sepsis de port de KTC (31,5 j [1 ; 85] versus 14 j [2 ; 56] ; $p < 0,001$) et de KTP (23 j [2 ; 58] versus 8 j [0 ; 45] ; $p < 0,001$), la durée de ventilation mécanique avant sepsis (2 j [0 ; 50] versus 20,5 j [1 ; 80] ; $p < 0,001$), la présence de comorbidité digestive (50 % versus 75 % ; $p = 0,019$), la durée totale de nutrition parentérale (29 j (\pm 14 j) versus 59 j (\pm 23 j) ; $p < 0,001$) et la durée d'hospitalisation (37 j (\pm 18 j) versus 75 j (\pm 26 j) ; $p < 0,001$).

Après régression logistique, les seules variables indépendamment liées au risque de récurrence du sepsis étaient le statut RCIU (OR 6,5 IC 95 % [1,3 ; 33,4] ; $p = 0,025$) et la durée cumulée de port de KTP avant sepsis (OR 1,16 IC 95 % [1,03 ; 1,3] ; $p = 0,016$).

8. Thérapeutique : Analyse des pratiques

Dans la cohorte des cas de sepsis :

- la vancomycine était administrée dans 90,1 % des cas, pour une durée moyenne de 8,1 jours (\pm 4,8 j) (médiane 8 jours [1 ; 36])
- la gentamicine dans 81,2 % des cas, durée médiane 2 jours [1 ; 3]
- le cefotaxime dans 51,2 % des cas, durée médiane 5 jours [2 ; 36]
- la tazocilline dans 11,6 % des cas, durée médiane 10 jours [2 ; 14]
- le flagyl dans 18 % des cas, durée médiane 5 jours [2 ; 30]
- l'orbénine dans 12,4 % des cas, durée médiane 8 jours [4 ; 15]
- l'amoxicilline dans 4 % des cas, durée médiane 7 jours [4 ; 15]
- l'imipenem ou le meropenem dans 4 % des cas, durée médiane 9 jours [3 ; 42]
- le fluconazole et la micafungine dans 3,4 % et 2,2 % des cas, durées médianes 4 jours [3 ; 5] et 18,5 [7 ; 23] jours (utilisation à chaque fois en relai de l'un ou l'autre). Le voriconazole était administré une seule fois, lors du sepsis à Aspergillus, en relai du fluconazole, pour une durée de 2 jours seulement en raison du décès du patient.

En cas de sepsis à hémoculture positive :

- à SCN, la durée médiane de traitement par vancomycine était de 11 jours [7 ; 20] ou 8 jours [2 ; 15] après négativation des hémocultures
- à SASM, la durée médiane de traitement par vancomycine était de 2 jours [1 ; 13] et celle de l'orbénine de 9 jours [6 ; 15] (en relai de la vancomycine le plus souvent après obtention de l'antibiogramme), ou 6 jours [1 ; 9] après négativation des hémocultures

- à Bacille Gram négatif (*E. Coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*), la durée médiane de cefotaxime était de 5 jours [1 ; 10] et celle de la tazocilline, de 10 jours [10 ; 14], ou 9 jours [5 ; 11] après négativation des hémocultures. Celle de la vancomycine dans ce contexte était de 2,5 jours [2 ; 5].
- La durée moyenne de traitement antibiotique, tout germe confondu était de 12,1 jours (\pm 4,9 j), médiane 11 jours [3 ; 28], ou 8,8 jours (\pm 4,5 j), médiane 8 jours [2 ; 26] à partir de la négativation des hémocultures.
- Le KTC était enlevé dans 52 % des cas (n = 30), avec une culture concordante dans seulement 2 cas (2 *Staphylococcus epidermidis*). La durée médiane de la bactériémie en cas de retrait du KTC était de 3,5 jours (étendue [1 ; 8]).

En cas de sepsis clinique :

- à SCN, soit lorsqu'une seule hémoculture était positive, la durée médiane de traitement par vancomycine était de 8 jours [7 ; 15]
- à SASM, la durée médiane de traitement par vancomycine était de 3 jours [1 ; 15] et celle de l'orbénine 7 jours [4 ; 8]
- à Bacille Gram négatif (*E. Coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*), la durée médiane de cefotaxime était de 7 jours [4 ; 9] et celle de la tazocilline de 12 jours [8 ; 14]. La vancomycine était également prescrite dans 40% des cas, pour une durée médiane de 7 jours [5 ; 7]
- La durée moyenne de traitement, tout germe confondu était de 9,5 jours (\pm 5 j), médiane 8 jours [5 ; 36]. Lorsqu'aucun germe n'était retrouvé, la durée médiane de traitement antibiotique était de 7 jours [5 ; 36]
- Le KTC était enlevé dans 7,9 % de ces cas (n = 5)

Au moins 9 enfants de la cohorte ont été traités « par excès » pour une suspicion de sepsis tardif qui n'était pas confirmée selon nos critères de définition (soit 3,7 % de la population de l'étude). Ceci représente 75 jours de traitement par vancomycine, 10 jours de cefotaxime, 9 jours de gentamicine et 21 jours de micafungine et fluconazole en « excès ».

Il s'agissait essentiellement d'hémocultures contaminées par des SCN (6 *S. epidermidis*, 1 *S. capitis*), 1 sepsis suspecté à SASM (retrouvé dans une hémoculture chez un patient colonisé à SASM avec biologie normale) et 1 sepsis suspecté à *Candida* (antigénémie légèrement supérieure à la normales en contexte d'infection cutanée à *Candida albicans*, hémoculture négative, CRP et PCT basses).

DISCUSSION

1. Synthèse des principaux résultats :

L'incidence du sepsis dans notre population de 243 grands prématurés, au terme et poids moyens de 28 SA+6 jours et 1116 g était de 36,6 %. La densité d'incidence était de 13,9 ‰ jours d'hospitalisation. 9,5 % des patients ont eu au moins deux épisodes de sepsis (soit 25,8 % des enfants atteints). 58,7 % des sepsis étaient attribués aux cathéters, 18,2 % à une infection pulmonaire, 17,4 % étaient d'origine digestive et 2,5 % étaient liés à une infection urinaire. La mortalité attribuable au sepsis était de 3,4 %. Les prématurés avec sepsis avaient des taux plus élevés de dysplasie broncho-pulmonaire et de décès, mais pas plus de complications neurologiques.

Les facteurs de risque de sepsis étaient le faible terme et poids de naissance, le statut RCIU, les comorbidités intestinales, le nombre et la durée cumulée de port de KTC et de KTP, le délai d'instauration et d'augmentation de la nutrition entérale (> 50 mL/kg/jour), la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation. Les variables indépendantes étaient le terme de naissance, la comorbidité digestive et le délai d'augmentation de la nutrition entérale. Les facteurs prédictifs de récurrence étaient le faible terme et PN, le statut RCIU, le nombre et la durée cumulée de port de KTC et KTP, la durée de ventilation mécanique, la durée totale de nutrition parentérale et du séjour en réanimation. Seuls le statut RCIU et la durée cumulée de port de KTP étaient indépendamment liées à la récurrence du sepsis.

Les germes responsables étaient en majorité des Staphylocoques coagulase négative (56,1 %), puis par ordre de fréquence le *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (22,4 %), *Enterococcus faecalis* (7,1 %), *Enterobacter spp.* (6,1 %), *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus* (3 % chacun), *Escherichia Coli*, *Serratia marcescens* et *Achromobacter xylosoxidans* (2 %) et enfin *Candida spp.* et *Aspergillus fumigatus* (3 %). Les SCN étaient significativement plus souvent impliqués dans les sepsis liés au KTC, SASM et *Klebsiella* dans les infections pulmonaires, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Candida* et *Aspergillus* dans les étiologies digestives et *E. coli* dans les infections urinaires. La durée de vie du KTC avant infection était significativement plus faible lors des sepsis à SCN que lors des infections aux autres germes.

La durée moyenne d'antibiothérapie en cas de sepsis à hémoculture positive était de 9 jours (\pm 4,8 j) à partir de sa négativation. Celle des sepsis cliniques était de 9,8 jours (\pm 3,9 j).

Au moins 3,7 % de la population de l'étude ont reçu « par excès » un traitement antibiotique complet, pour une suspicion de sepsis qui n'était pas confirmée selon notre définition.

2. Physiopathologie du sepsis chez les nouveau-nés prématurés :

La susceptibilité des prématurés aux infections s'explique par leur relative immunodépression. En effet, le système immunitaire commence à se développer dès la 24^{ème} semaine d'âge gestationnel et jusqu'au terme. Il existe donc une immaturité de ce système chez le prématuré, qui se traduit par un retard à la production des messagers de l'inflammation (cytokines etc.) et à la synthèse d'immunoglobulines (Ig), notamment des IgA au niveau des muqueuses.

De même le transfert d'anticorps maternels ayant lieu majoritairement au 3^{ème} trimestre de la grossesse, la protection conférée est d'autant plus basse que l'enfant naît tôt [13].

Après la naissance, le nouveau-né est rapidement colonisé par les germes de son environnement. Son microbiote est fragile et peut être facilement perturbé en cas d'acquisition de germes à risque pathogène ou en cas d'antibiothérapie prolongée. De plus, la flore intestinale peut être perturbée par l'absence de nutrition entérale, notamment de lait maternel. Enfin, les dispositifs invasifs de réanimation peuvent être à l'origine d'une effraction des barrières naturelles cutanée et intestinale, elles-mêmes déjà immatures et donc perméables, permettant ainsi la dissémination de bactéries dans le sang [32].

La population des grands prématurés et des nouveau-nés de très faible PN est donc la plus vulnérable vis-à-vis du risque d'infection mais aussi la plus exposée à ce risque, par la nécessité de procédures invasives (intubation, ventilation mécanique, cathéters centraux, nutrition parentérale) et par leur longue durée d'hospitalisation.

3. Confrontation de nos résultats à ceux de la littérature :

Dans la littérature médicale, selon les études, les taux de sepsis tardif varient largement, entre 0,6 et 27,6 % des cohortes de nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie et en unité de soins intensifs (USI) [28]. Ils atteignent facilement 25-30 % dans les populations de très faible PN (< 1500 g) [23] et plus de 50 % chez les moins de 750 g [29], contre 7,5 % chez les plus de 2000 g [27]. Selon le terme de naissance, le sepsis tardif touche en moyenne 36 % des 22-28 SA [30] contre seulement 0,6 à 7,3 % des 34-36 SA [27][31]. Avec un taux de sepsis tardif de 36,6 % dans notre cohorte de grands prématurés au terme médian de 28 SA + 6 jours (étendue [23+5 ; 31+6]) et au PN médian de 1080 g (étendue [500 ; 2186]), nos résultats sont comparables aux chiffres de la littérature voire légèrement au dessus des taux des autres études, mais il faut préciser qu'un grand nombre d'entre elles ne prennent en compte que les sepsis à hémoculture positive, ce qui peut conduire à une sous-estimation conséquente de l'incidence réelle du sepsis tardif.

L'hétérogénéité des cohortes (totalité des patients hospitalisés en USI ou uniquement les nouveau-nés de PN < 1500g ou les uniquement grands prématurés), comme l'hétérogénéité des modes de description de l'épidémiologie du sepsis tardif (pourcentage de la population observée, nombre de cas /1000 naissances vivantes, /1000 jours d'hospitalisation, /1000 jours-cathéter) rend la comparaison inter-étude difficile et hasardeuse. On constate également des variations de ces taux selon le niveau de développement du pays, avec par exemple au Brésil des chiffres d'incidence du sepsis lié aux KTC de l'ordre de 16,1/1000 jours d'hospitalisation dans une USI sur la période 2011-2012 [47], entre 11 et 17,3 sepsis nosocomiaux/1000 jours d'hospitalisation en Turquie sur la période 2001-2006 [48] contre environ 7/1000 jours d'hospitalisation en Italie en 2009-2010 [49], 6,7/1000 jours en Pologne en 2009-2011 (cohorte d'AG et PN moyens 28 SA et 1100g [50]) et 11,7/1000 jours en France (Lille) en 2001 [32]. Là encore, notre taux d'infection est plus élevé, principalement en raison du faible âge gestationnel de notre population (moins de 32 SA), alors que ces enquêtes ont été réalisées sur l'ensemble de la population des unités de réanimation. En revanche, dans cette même étude lilloise, la densité d'incidence des infections nosocomiales chez les moins de 33 SA était de 14,2/1000 jours d'hospitalisation et celle des moins de 1500 g de PN : 15/1000 jours d'hospitalisation.

Outre le faible âge gestationnel et le petit poids de naissance, les facteurs prédictifs de sepsis tardif classiquement reconnus dans la littérature sont le port prolongé de cathéters centraux (KTC), la nutrition parentérale, l'absence de nutrition entérale, la ventilation mécanique, l'utilisation prolongée d'antibiotiques, de corticoïdes ou, bien que controversé, d'inhibiteurs de l'acidité gastrique, les interventions chirurgicales, le statut RCIU (PN < 10^{ème} percentile), les pathologies gastro-intestinales dont l'entérocolite ulcéro-nécrosante et la durée de l'hospitalisation en réanimation et soins intensifs [13][32][33][34][35][36]. Dans notre étude, l'utilisation prolongée d'antibiotiques, la corticothérapie et les interventions chirurgicales n'étaient pas significativement associés au risque de sepsis tardif mais probablement par manque de puissance, du fait du caractère assez restreint de notre échantillon. En revanche, la corticothérapie était associée au risque de récurrence du sepsis. Ceci peut être expliqué par le fait que tous les enfants de ce sous-groupe étaient atteints de dysplasie broncho-pulmonaire. Cette comorbidité respiratoire peut donc représenter un biais confusion. Dans notre étude, contrairement à certains résultats de la littérature [51][52], l'antibiothérapie per partum n'augmentait pas le risque de sepsis tardif. Enfin, nous n'avons pas pu étudier l'impact des inhibiteurs de l'acidité gastrique car les données sur l'administration de ce traitement n'étaient pas disponibles via le DPP.

Par ailleurs, le canal artériel, bien que significativement associé au sepsis, joue plus un rôle de facteur aggravant que de facteur de risque. Il était plus fréquent dans le groupe des enfants atteints de sepsis tardif du fait d'un AG inférieur chez ces derniers. En effet, Chiang et al. mettaient en évidence dans une étude cas-témoin chez des prématurés atteints de sepsis tardif avec ou sans canal artériel, des suites plus compliquées ainsi que des taux plus élevés de dysplasie broncho-pulmonaire et de récurrence du sepsis chez ceux qui avaient un canal artériel persistant. De même, les durées de ventilation et d'hospitalisation y étaient plus longues, alors que les termes et PN étaient comparables entre les deux groupes [53].

Nos résultats concernant les facteurs prédictifs de récurrence du sepsis concordent avec ceux de la littérature. Les variables identifiées par Tsai *et al.* dans leur étude sur les sepsis tardifs récurrents en USI étaient la durée de la nutrition parentérale totale, le petit PN, le faible âge gestationnel, mais aussi la présence d'anomalies congénitales, de dysplasie broncho-pulmonaire et de comorbidités neurologiques [41]. Selon nous, ces deux dernières variables représentent plus des complications du sepsis et de la prématurité que des facteurs de risque. De même, les durées de NTP et d'hospitalisation étant influencées par l'occurrence du sepsis, il est délicat de les considérer comme des facteurs prédictifs.

L'âge médian des patients de notre étude lors de la survenue du sepsis était de 13 jours (étendue [4 ; 99]) pour ceux liés au KT, contre 20 jours pour les autres étiologies (étendue [3 ; 132] ; $p = 0,03$), ce qui est comparable aux données de la littérature, bien que celles-ci soient là encore assez hétérogènes [18][23][50][54].

Le délai de positivité des hémocultures en cas de septicémie avérée, était concordant avec les données de la littérature, soit pas plus de 20 heures (médiane 15,6 heures [7,25 ; 28] dans notre cohorte) et moins longues pour les bactéries Gram négatif que pour les bactéries Gram positif [55].

Concernant les germes en cause, dans la littérature, comme dans notre étude, on note une nette prédominance des bactéries Gram positif (70-80% des sepsis). Cette catégorie est majoritairement représentée par les Staphylocoques coagulase négative (40-50 %, *S. epidermidis*, *capitis* et *haemolyticus*) et touchent surtout les nouveau-nés de très faible PN et les grands prématurés. Le *Staphylococcus aureus* représente 10 à 13 % des infections, *Enterococcus* 7 à 9 % et le SGB 5 à 7 %. Notre proportion de SASM était plus importante, de l'ordre 22 %, probablement en raison du fait que nous prenions en compte les sepsis cliniques (notamment pulmonaires), ces derniers représentant un tiers des infections à SASM.

Par ailleurs nous n'avions aucune infection à SARM, alors qu'il représente environ 1 % des sepsis dans certaines études [18][56], près du tiers des infections à *Staphylococcus aureus* aux Etats-Unis [57] et jusqu'à 6-7 % des sepsis dans une étude récente australienne [54].

Nous n'avions pas non plus dans notre étude de sepsis tardif à SGB car ce germe touche majoritairement les nouveau-nés proches du terme.

Les bactéries Gram négatif représentent quant à elles 19 à 25 % des sepsis, avec en tête *E. coli* 7 à 8 %, *Enterobacter* 5 à 9 %, *Klebsiella* 5 %, *Pseudomonas* 2 à 3 %.

Les infections fongiques, essentiellement à *Candida (albicans, parapsilosis)* représentent 1 à 5 % des sepsis et concernent, comme dans notre étude, les nouveau-nés les plus fragiles.

Mais cette proportion varie largement en fonction des zones géographiques, avec des taux plus élevés (jusqu'à 20 %) aux Etats Unis et surtout au Mexique, en Corée et en Turquie, comparativement aux pays européens, comme en témoignent nos résultats [4][16][18][28][58]. Enfin, la proportion de sepsis à germes multiples était supérieure dans notre cohorte (13 %, n = 16) par comparaison aux 4-5 % constatés dans les autres études [27][18], sans que nous ayons d'explication évidente. Dans 88 % des cas, il s'agissait d'hémocultures. 41 % étaient des ECUN ou perforations digestives, 35 % étaient des sepsis liés au KTC et 24 % des infections pulmonaires.

La mortalité associée au sepsis tardif dans la littérature varie entre 7 et 15 % selon les études, soit nettement plus élevée que dans notre cohorte. Elle dépend surtout des germes en cause et des facteurs néonataux, atteignant plus de 30 % lors des infections invasives à germes Gram négatifs (notamment à *Enterobacter* et *Pseudomonas aeruginosa*) et à *Candida* [7][18][23][25][26][27].

Les 3 décès de notre étude étaient secondaires à des infections à germes multiples en contexte d'ECUN « fulminante », *Enterobacter cloacae complex*, *Enterococcus faecalis*, *Aspergillus fumigatus*. La mortalité des sepsis fongiques était de 33 % et nous n'avions aucune d'infection grave à *Pseudomonas aeruginosa* (ni choc septique, ni décès).

Alors que les résultats de la littérature sur ce sujet sont assez controversés [34][50][59], dans notre étude, le sepsis était associé à une augmentation de la mortalité chez les grands prématurés. En revanche, contrairement aux résultats obtenus par Tsai et son équipe [41] la récurrence du sepsis dans notre étude ne modifiait pas significativement le risque de décès par rapport à ceux qui n'avaient eu qu'un seul sepsis.

4. Hétérogénéités autour de l'épidémiologie du sepsis :

Les variations observées dans la littérature concernant l'épidémiologie du sepsis tardif reflètent le problème actuel de l'absence de définition claire et universelle de cette pathologie. Alors que des consensus ont été édités en 2001 pour les adultes et en 2005 pour les enfants et les nouveau-nés [2][3][60], le sepsis, défini par l'association d'une réaction inflammatoire systémique et d'une infection quelle qu'elle soit, prouvée par la culture d'un microorganisme dans un site normalement stérile, ou suspectée devant un tableau clinico-biologique et/ou un examen d'imagerie, est très souvent réduit aux seules septicémies (i.e. aux hémocultures positives, considérées comme le « gold standard »). Ceci entraîne inévitablement une sous-estimation de son incidence réelle chez le prématuré, dans les unités de réanimation et de soins intensifs.

Pourtant, l'hémoculture est loin d'être un test fiable et performant, tant sur le plan de la sensibilité, que de la spécificité. En effet, Fischer et al. estiment que la sensibilité d'une hémoculture contenant 1 mL de sang n'est que de 30 à 40 %. Elle atteint, 70-80 % que lorsque 3mL sont recueillis [61]. Or en pratique, les échantillons de sang prélevés chez les nouveau-nés prématurés sont le plus souvent de taille très inférieure, autour de 0,5 mL, dans l'intérêt de ne pas précipiter ou aggraver l'anémie et le besoin de transfusion. Ceci s'ajoute au fait que les nouveau-nés ont souvent des charges bactériennes sanguines basses. Les faux négatifs correspondent à ce que James Wynn et al. appellent « l'erreur de type II » [60].

Dans une étude portant sur des nouveau-nés décédés d'infection, confirmée par autopsie, les hémocultures pré-mortem étaient négatives dans 18 % des cas [62]. Dans une autre étude sur des nouveau-nés de 34 SA et plus, atteints de méningite bactérienne prouvée par culture du LCR, 38 % avaient des hémocultures négatives [63].

De plus, le sepsis clinique, i.e. sans mise en évidence de germe par l'hémoculture, est une entité reconnue dans toutes les classes d'âge et représente plus de 50 % des cas de sepsis chez l'adulte, comme en néonatalogie. Dans notre étude, il représentait 51 % des cas de sepsis. Il ne doit donc pas être négligé.

D'autre part, toutes les hémocultures positives ne sont pas le reflet d'une septicémie. Les faux positifs, ou « l'erreur de type I », résultant de la contamination du prélèvement par des germes commensaux cutanés comme les SCN, augmentent en fréquence plus l'âge du patient diminue. Ils représentent environ 17 % des hémocultures chez les enfants moins de 12 semaines de vie [64]. Le problème en néonatalogie, c'est que ces commensaux cutanés sont potentiellement de réels pathogènes.

Aux Etats-Unis, le Center for Disease Control and Prevention (CDC) a donc adapté les critères de septicémie en fonction du type de germe identifié et, depuis 2008, le diagnostic d'infection à germe commensal requiert l'obtention de 2 hémocultures positives au même microorganisme, en plus des signes cliniques. Cependant, en pratique en néonatalogie, cette condition n'est que très rarement obtenue dans la mesure où le praticien initie le plus souvent un traitement antibiotique sans attendre la réalisation d'un deuxième prélèvement, ce qui diminue fortement la probabilité que ce dernier soit lui aussi positif. De plus, multiplier les prélèvements de 1 à 3 mL chez un grand prématuré dont le volume sanguin avoisine les 90-95 mL n'est pas anodin. Or, l'absence de ce deuxième prélèvement induit potentiellement une sous-estimation du sepsis, c'est la raison pour laquelle le CDC a également introduit dans ses définitions la notion de sepsis clinique.

Le sepsis clinique est défini par le CDC comme une association de signes infectieux, ayant conduit, en l'absence d'hémoculture positive, à l'initiation d'un traitement antibiotique par le praticien (sans précision de durée). Les études actuelles intègrent cette notion, avec pour condition une durée d'antibiothérapie d'au moins 5 jours. Cependant, nous pensons que cette définition risque, à l'inverse, d'induire une surestimation de l'incidence réelle du sepsis, dans la mesure où la vulnérabilité des prématurés et le contexte de la réanimation conduisent les praticiens à traiter par excès, plutôt qu'à choisir l'attentisme et la surveillance rapprochée [65]. En d'autres termes, nous considérons que la décision de traiter ne devrait pas constituer un critère de définition du sepsis car cela induit inévitablement un biais de classement.

Outre les problèmes de définition, la deuxième difficulté réside dans la détection ce syndrome chez le nouveau-né prématuré. En effet les signes et symptômes de sepsis sont non spécifiques (tachypnée, apnée, détresse respiratoire, iléus digestif, hypotonie etc.), ils peuvent résulter d'une autre cause que l'infection et sont souvent très discrets voire inexistantes. Pour autant ses conséquences peuvent être dévastatrices, justifiant le terme d'« urgence thérapeutique ».

Il s'ajoute à cela l'absence de tests diagnostiques optimaux, la numération formule sanguine, la CRP et la PCT n'étant pas toujours fiables. En effet, dans notre étude, La CRP était basse dans 10,7 % des cas, la PCT dans 33,9 % des cas et les GB dans plus de 50 % des cas.

D'autre part, des auteurs comme Tsai et al insistent sur le fait qu'un groupe particulier de nouveau-nés, très grands prématurés et/ou de très faible PN, ou ceux pour qui l'infection survient tôt, peuvent avoir d'authentiques sepsis avec des taux de CRP < 10 mg/L, notamment lorsqu'ils s'agit d'infections à SCN [66].

Les prélèvements bactériologiques quant à eux n'aident pas à la prise initiale de décision car ils ont un résultat différé et qu'en sus, ils manquent de sensibilité comme de spécificité.

Des auteurs ont donc proposé des algorithmes d'aide à la prise de décision « au lit du patient », s'appuyant sur des signes cliniques plus ou moins des tests biologiques simples et rapides, pour l'initiation du traitement empirique [38][67]. Ainsi, selon une méta-analyse de Verstraete et al., les apnées-bradycardies, la léthargie, la pâleur, les marbrures et l'altération de la circulation périphérique, chez le nouveau-né de faible PN, sont les signes les plus prédictifs de sepsis [68]. Le but de ces algorithmes est d'une part de ne pas omettre de cas et d'autre part, de ne pas traiter par excès, car l'utilisation abusive ou inadaptée des antibiotiques est clairement associée aux risques d'ECUN, d'infections fongiques et d'émergence d'organismes multi résistants [69][70].

5. Explications de certains résultats de notre étude :

Fait intéressant dans notre étude, sans que nous n'ayons pu obtenir de données comparatives sur ce point dans la littérature médicale, l'âge du KTC en place le jour de l'infection variait significativement selon le type de germe. En effet lorsqu'il s'agissait de sepsis à SCN, l'âge médian du KTC était de 6 jours [1 ; 46] contre 27,5 jours [8 ; 44] pour les autres germes ($p = 0,0001$). Cela peut être expliqué par des différences en terme de pathogénie, par la capacité des SCN de rapidement coloniser les cathéters à partir du site d'insertion cutané, puis d'y constituer un biofilm. Les autres bactéries quant à elles, proviennent la plupart du temps d'un autre site que la peau, comme le tube digestif ou les poumons et leur invasion dépend moins directement de l'âge du cathéter. De plus, ce délai médian très court d'infection après la mise en place d'un KTC nous incite à revoir les protocoles d'asepsie lors de la pose de ce type de dispositif, mais surtout les protocoles de manipulations des KTC proposés par le CLIN, qui sont communs à tous les patients quels que soit leur âge, sans prise en compte de l'immaturation immunitaire de notre population de grands prématurés.

En sus de l'augmentation d'incidence des sepsis tardifs, parallèlement à l'amélioration de la survie des très grands prématurés et de ceux de très faible poids de naissance, s'est installée une indiscutable prédominance des infections à SCN [58]. Cette tendance n'est pas observée dans les services de réanimation adultes, où les Staphylocoques coagulase négative (dont principalement *S. epidermidis*) ne représentent que 14 à 16 % des septicémies nosocomiales, loin derrière les infections à *Staphylococcus aureus* (21,5 %) et à *E. coli* (21,5 % également), selon le rapport du Comité de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales de 2010 [71]. Ceci peut être expliqué par la singularité de cette population de grands prématurés et/ou de nouveau-nés de très faible poids de naissance, par l'immaturation de

leur système immunitaire [72], tout comme celle de leurs barrières cutané-muqueuses, mais aussi par une exposition particulièrement intense et prolongée aux procédures invasives que sont les cathéters centraux, périphériques et la nutrition parentérale [73] (avec potentiellement plus de manipulations des cathéter centraux qu'en médecine adulte).

D'autre part, depuis 2014, un clone de *Staphylococcus capitis* dénommé NRCS-A a pu être isolé dans 17 pays à travers le monde et ce, spécifiquement en néonatalogie [74]. Ce clone présente un profil multi-résistant atypique. Les raisons de sa dissémination mondiale et de son affinité pour les nouveaux-nés ne sont pas actuellement élucidées. Ce clone présente en outre une sensibilité diminuée à la vancomycine et une capacité d'adaptation à la pression de sélection exercée par cet antibiotique. Il est de ce fait responsable de bactériémies persistantes et de tableaux cliniques particulièrement sévères. Nous n'avons pas identifié pour le moment de profil similaire à ce clone en néonatalogie au CHU de Tours.

Un autre facteur semblant jouer un rôle important dans notre étude et qui n'est pas si souvent mis en valeur dans la littérature est le délai de mise en route de la nutrition entérale et le délai d'augmentation de celle-ci à un palier significatif (> 50 mL/kg/jour). En effet, l'absence de nutrition entérale précoce, notamment par du lait maternel, est connue pour entraîner chez le nouveau-né un déséquilibre du microbiote intestinal, compromettant l'intégrité de la barrière muqueuse et favorisant sa colonisation par des germes pathogènes puis leur translocation dans le sang. L'importance du délai d'augmentation de la nutrition entérale à plus de 50 mL/kg/jour reflète probablement le poids des comorbidités digestives, bien que ces deux facteurs soient l'un comme l'autre indépendamment associés au risque de sepsis tardif.

Autre constatation originale, les sepsis sans hémoculture positive survenaient chez des nouveau-nés de plus faible PN comparativement aux sepsis à hémoculture positive. Ceci peut être expliqué par une sensibilité moindre des hémocultures chez ces patients : soit par limitation plus ou moins volontaire de la quantité de sang prélevée, soit par une charge sanguine bactérienne plus basse. De plus, les sepsis à hémoculture positive présentaient des valeurs de PCT maximale plus hautes. Etant des infections potentiellement plus graves que les sepsis cliniques, on peut comprendre que des marqueurs inflammatoires y soient majorés. Cependant dans notre cohorte, les sepsis à hémoculture positive n'étaient pas responsables de plus de ré-intubation, de chocs septiques, de dysplasie broncho-pulmonaire ou de décès.

De même, en comparaison aux sepsis liés au cathéter, les infections pulmonaires, urinaires et à étiologie digestive touchaient des nouveau-nés de plus faible PN, avec un taux de RCIU plus important et se présentaient avec des valeurs de CRP plus élevées. Ils se compliquaient également plus souvent de ré-intubation et de choc septique, sans augmentation du taux de dysplasie broncho-pulmonaire, ni de décès.

Ce constat peut être expliqué par le fait que la majorité des sepsis liés au KT était due à des SCN (88 %), qui sont connus pour donner des infections moins sévères et moins « bruyantes » que les autres germes [58].

Concernant nos habitudes de prise en charge thérapeutique, il faut tout d'abord noter que dans 90 % des cas, la vancomycine était instituée en traitement empirique, alors que les recommandations internationales sont plus en faveur d'une association de type oxacilline + gentamicine en traitement de première ligne, pour ne pas favoriser l'émergence de résistances. La vancomycine ou la teicoplanine ne sont quant à elles préconisées qu'en cas d'évolution non favorable [12][75]. Cependant, il faut rappeler que 96,6 % de nos SCN étaient résistants à la méticilline, ce qui justifie en partie cette pratique. D'ailleurs, dans une étude australienne portant sur la période 2005-2015 [54], 71 % des cas étaient traités par vancomycine. Cette attitude est encore largement décrite dans les unités de réanimations néonatales [65].

De même, bien qu'il n'existe peu encore d'évidences publiées sur la durée optimale d'antibiothérapie en cas de sepsis à hémocultures positives comme en cas de sepsis clinique, il semble que notre équipe ait tendance à traiter à plus longtemps que les autres, avec dans notre cohorte une durée moyenne de traitement de $12,1 \pm 4,9$ jours en cas de sepsis à hémoculture positive et de $9,5 \pm 5$ jours en cas de sepsis clinique, contrairement aux australiens pour qui la durée médiane du traitement en cas de sepsis tardif était de 8,4 jours [3 ; 13]. Cependant si on prend en compte la durée de traitement uniquement à partir de la négativation des hémocultures, notre équipe ne traite que $8,8 \pm 4,5$ jours. En effet, la durée moyenne de bactériémie dans notre étude étant de 3 jours, cela peut expliquer le caractère prolongé de la durée de l'antibiothérapie. Ces bactériémies prolongées traduisent un retard fréquent au retrait du KTC, malgré la persistance des hémocultures positives, ce dernier était retiré après une durée de bactériémie médiane de 3,5 jours (étendue [1 ; 8]).

Les recommandations dans la littérature sont de l'ordre de 10 jours minimum lorsque les hémocultures sont positives, augmentée selon l'avis des infectiologues à 14 jours en cas de septicémie à *Staphylococcus aureus*, en raison de la fréquence des infections disséminées et 21 jours en cas de méningite. En cas de sepsis clinique avec ou sans pneumonie, la durée recommandée est de 5 jours [12][75].

Enfin, nous n'avons pas eu connaissance d'étude estimant le taux de traitement « par excès » pour suspicion de sepsis non confirmé (au delà du traitement empirique de 48-72), mais dans notre étude, au moins 3,7 % de la population de l'étude ont reçu un traitement antibiotique complet, pour une suspicion de sepsis qui ne répondait pas à nos critères de définition. Ceci est bien sûr une sous-estimation car nous recensons tous les sepsis considérés comme tel par l'équipe médicale, mais nous n'avons pas connaissance des patients qui avaient été traités plus ou moins de 5 jours pour une présomption de sepsis.

6. Les forces et limites de notre étude :

A notre connaissance, cette étude est la première recensant tous les types de sepsis tardifs en réanimation néonatale, sepsis à hémocultures positives comme les sepsis cliniques, toutes étiologies confondues. En effet, la plupart des études internationales font l'amalgame entre sepsis et hémocultures positives. Cette nuance n'est pourtant pas propre à la langue française. Notre but était d'obtenir des résultats les plus proches possibles de l'incidence réelle du sepsis chez les grands prématurés, en dépit du risque de difficultés à comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

Cependant, le fait d'avoir limité notre étude au service de réanimation et d'avoir focalisé notre analyse sur les moins de 32 SA nous limite là aussi pour comparer nos résultats avec ceux des études qui portent sur l'ensemble des patients des unités de réanimation néonatale et de soins intensifs et induit obligatoirement une baisse de puissance sur le plan statistique.

Cette première étude au CHU de Tours peut servir de base de référence, pour la mise en place de cohortes prospectives plus larges.

Par ailleurs, le fait d'avoir choisi une définition du sepsis indépendante des résultats des prélèvements microbiologiques et surtout indépendante de la décision de traiter, est une des forces de notre étude. En effet, par cela, nous évitons un biais de classement et nous pouvons estimer un taux de traitement par « excès » de près de 4 %.

D'autre part, nous avons choisi de ne pas prendre en compte les infections virales, pourtant potentiellement pourvoyeuses de sepsis, car elle étaient très minoritaires dans notre cohorte (6 cas identifiés, 3 entéropathies à rotavirus, une grippe, une infection à rhinovirus et à virus respiratoire syncytial) et car les données sur ces infections étaient incomplètes.

Enfin, le caractère rétrospectif de notre étude implique un certain nombre de biais difficilement évitables, comme le manque possible de données sur le tableau clinique et le risque d'erreurs lors de l'enregistrement des données dans le DPP et les courriers médicaux. De plus, certaines informations concernant des thérapeutiques comme les inhibiteurs de l'acidité gastrique n'étaient pas disponibles via le DPP. L'intérêt d'un recueil prospectif prend ici tous son sens. De plus, notre échantillon étant assez restreint, il serait intéressant d'élargir le recueil à l'échelle multicentrique afin de pouvoir un peu mieux généraliser nos résultats.

7. Perspectives d'amélioration des pratiques :

Au vu des résultats de notre étude, nous pouvons proposer certaines perspectives d'amélioration de nos pratiques en réanimation néonatale et soins intensifs, selon les axes suivants :

- Clinique : par une définition précise et consensuelle du sepsis chez le nouveau-né prématuré et par un algorithme pratique, utilisable « au lit du patient » et pouvant orienter de façon fiable le praticien dans la décision de débiter ou non une antibiothérapie probabiliste.
- Microbiologique : par une amélioration de la documentation avec la réalisation systématique de deux hémocultures d'au moins 1mL avant de débiter le traitement, quitte à utiliser uniquement les flacons aérobies. Par une amélioration des antibiogrammes avec une indication systématique de la CMI à la vancomycine.
- Thérapeutique : en optimisant la durée de l'antibiothérapie : lors des bactériémies persistantes, en imposant un retrait plus précoce des KTC et en cas de sepsis clinique sans germe retrouvé, en limitant la durée de l'antibiothérapie à 5 jours.
- Prévention : par une amélioration de l'asepsie lors de la pose et de la manipulation des KTC chez les grands prématurés, par une limitation de la transmission croisée via l'intensification du lavage des mains et du matériel et enfin par la mise en route et l'augmentation la plus précoce possible de la nutrition entérale par du lait maternel, sous contrôle de la tolérance digestive du nouveau-né.

CONCLUSION

Le sepsis est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez le nouveau-né, d'autant plus importante qu'il est prématuré et de faible poids de naissance.

Le sepsis tardif concerne plus d'un tiers des grands prématurés hospitalisés en réanimation au CHU de Tours et ses facteurs de risque sont le faible terme et poids de naissance, le statut RCIU, les comorbidités intestinales, le nombre et la durée cumulée de port de KTC et KTP, le délai d'instauration et d'augmentation de la nutrition entérale, la durée de ventilation mécanique et la durée du séjour en réanimation.

Les sepsis à SCN sont de loin majoritaires, suivis des SASM, puis des Bactéries Gram négatif. Les infections fongiques représentent une part mineure des infections dans notre population de grands prématurés.

L'écologie bactérienne locale et la susceptibilité habituelle de certaines espèces aux antibiotiques doivent guider le choix du traitement empirique.

De plus, quelques axes d'amélioration des pratiques peuvent être proposés.

Cette étude rétrospective doit servir de base à la mise en place de cohortes prospectives de plus grande ampleur afin d'approfondir et de suivre l'évolution de l'épidémiologie du sepsis tardif dans notre service de réanimation néonatale.

REFERENCES

- [1] "Child_Mortality_Report_2015_Web_9_Sept_15.pdf." .
- [2] M. M. Levy *et al.*, "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference," *Intensive Care Med.*, vol. 29, no. 4, pp. 530–538, Apr. 2003.
- [3] B. Goldstein, B. Giroir, A. Randolph, and International Consensus Conference on Pediatric Sepsis, "International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics," *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.*, vol. 6, no. 1, pp. 2–8, Jan. 2005.
- [4] A. L. Shane and B. J. Stoll, "Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes," *J. Infect.*, vol. 68 Suppl 1, pp. S24–32, Jan. 2014.
- [5] S. A. Qazi and B. J. Stoll, "Neonatal sepsis: a major global public health challenge," *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 28, no. 1 Suppl, pp. S1–2, Jan. 2009.
- [6] J. O. Klein and C. J. Baker, "Chapter 6 - Bacterial Sepsis and Meningitis," in *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant (Sixth Edition)*, Philadelphia: W.B. Saunders, 2006, pp. 247–295.
- [7] M. J. Bizzarro, C. Raskind, R. S. Baltimore, and P. G. Gallagher, "Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003," *Pediatrics*, vol. 116, no. 3, pp. 595–602, Sep. 2005.
- [8] A. Mitha *et al.*, "Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants," *Pediatrics*, vol. 132, no. 2, pp. e372–380, Aug. 2013.
- [9] B. J. Stoll *et al.*, "Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection," *JAMA*, vol. 292, no. 19, pp. 2357–2365, Nov. 2004.
- [10] T. Strunk, T. Inder, X. Wang, D. Burgner, C. Mallard, and O. Levy, "Infection-induced inflammation and cerebral injury in preterm infants," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 14, no. 8, pp. 751–762, Aug. 2014.
- [11] K. W. Tolsma, E. N. Allred, M. L. Chen, J. Duker, A. Leviton, and O. Dammann, "Neonatal Bacteremia and Retinopathy of Prematurity: The ELGAN Study," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 129, no. 12, pp. 1555–1563, Dec. 2011.
- [12] "Neonatal-Sepsis-Russell.pdf." .
- [13] A. Camacho-Gonzalez, P. W. Spearman, and B. J. Stoll, "Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis," *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 60, no. 2, pp. 367–389, Apr. 2013.
- [14] E. J. Weston *et al.*, "The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005–2008," *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 30, no. 11, pp. 937–941, Nov. 2011.
- [15] B. J. Stoll *et al.*, "Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues," *Pediatrics*, vol. 127, no. 5, pp. 817–826, May 2011.
- [16] S. Vergnano *et al.*, "Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network," *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 96, no. 1, pp. F9–F14, Jan. 2011.
- [17] D. Astruc, C. Zores, L. Dillenseger, C. Scheib, and P. Kuhn, "[Practical management of neonatal sepsis risk in term or near-term infants]," *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.*, vol. 21, no. 9, pp. 1041–1048, Sep. 2014.
- [18] E. Verstraete *et al.*, "Healthcare-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit over a 20-year period (1992–2011): trends in incidence, pathogens, and mortality," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 35, no. 5, pp. 511–518, May 2014.
- [19] M. E. Hartman, W. T. Linde-Zwirble, D. C. Angus, and R. S. Watson, "Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis*," *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.*, vol. 14, no. 7, pp. 686–693, Sep. 2013.
- [20] "borntoosoon_execsum_fr.pdf." .
- [21] "Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf." .

- [22] H. Torchin, P.-Y. Ancel, P.-H. Jarreau, and F. Goffinet, “[Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes],” *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, vol. 44, no. 8, pp. 723–731, Oct. 2015.
- [23] B. J. Stoll *et al.*, “Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network,” *Pediatrics*, vol. 110, no. 2 Pt 1, pp. 285–291, Aug. 2002.
- [24] L. M. Mahieu, N. Buitenweg, P. Beutels, and J. J. De Dooy, “Additional hospital stay and charges due to hospital-acquired infections in a neonatal intensive care unit,” *J. Hosp. Infect.*, vol. 47, no. 3, pp. 223–229, Mar. 2001.
- [25] C. L. Pessoa-Silva, C. H. Miyasaki, M. F. de Almeida, B. I. Kopelman, R. L. Raggio, and S. B. Wey, “Neonatal late-onset bloodstream infection: attributable mortality, excess of length of stay and risk factors,” *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 17, no. 8, pp. 715–720, 2001.
- [26] C. P. Hornik *et al.*, “Early and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants from a Large Group of Neonatal Intensive Care Units,” *Early Hum. Dev.*, vol. 88, no. Suppl 2, pp. S69–S74, May 2012.
- [27] M.-H. Tsai *et al.*, “Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis,” *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 33, no. 1, pp. e7–e13, Jan. 2014.
- [28] Y. Dong and C. P. Speer, “Late-onset neonatal sepsis: recent developments,” *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 100, no. 3, pp. F257–263, May 2015.
- [29] N. S. Boghossian *et al.*, “Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births,” *J. Pediatr.*, vol. 162, no. 6, p. 1120–1124, 1124.e1, Jun. 2013.
- [30] B. J. Stoll *et al.*, “Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network,” *Pediatrics*, vol. 126, no. 3, pp. 443–456, Sep. 2010.
- [31] M. Cohen-Wolkowicz *et al.*, “Early and late onset sepsis in late preterm infants,” *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 28, no. 12, pp. 1052–1056, Dec. 2009.
- [32] E. Lachassinne, E. Letamendia-Richard, and J. Gaudelus, “[Epidemiology of nosocomial infections in neonates],” *Arch. Pédiatrie Organe Off. Société Fr. Pédiatrie*, vol. 11, no. 3, pp. 229–233, Mar. 2004.
- [33] J. Shah, A. L. Jefferies, E. W. Yoon, S. K. Lee, P. S. Shah, and Canadian Neonatal Network, “Risk Factors and Outcomes of Late-Onset Bacterial Sepsis in Preterm Neonates Born at < 32 Weeks’ Gestation,” *Am. J. Perinatol.*, vol. 32, no. 7, pp. 675–682, Jun. 2015.
- [34] R. M. C. Romanelli *et al.*, “Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates,” *J. Pediatr. (Rio J.)*, vol. 89, no. 2, pp. 189–196, Apr. 2013.
- [35] N. Singh, A. Dhayade, A.-L. Mohamed, and T. V. Chaudhari, “Morbidity and Mortality in Preterm Infants following Antacid Use: A Retrospective Audit,” *Int. J. Pediatr.*, vol. 2016, p. 9649162, 2016.
- [36] S. E. Perlman, L. Saiman, and E. L. Larson, “Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units,” *Am. J. Infect. Control*, vol. 35, no. 3, pp. 177–182, Apr. 2007.
- [37] A.-S. Gaudy *et al.*, “Évaluation quantitative et qualitative des infections sur cathéter veineux central chez les nouveau-nés de moins de 1500 grammes à la naissance dans les services de réanimation et de médecine néonatales,” *Pharmactuel*, vol. 44, no. 4, 2011.
- [38] K. N. Haque, “Definitions of bloodstream infection in the newborn,” *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.*, vol. 6, no. 3 Suppl, pp. S45–49, May 2005.
- [39] “Neocat2016_protocole_v2.pdf.”

- [40] T. C. Horan, M. Andrus, and M. A. Dudeck, "CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting," *Am. J. Infect. Control*, vol. 36, no. 5, pp. 309–332, Jun. 2008.
- [41] M.-H. Tsai *et al.*, "Recurrent late-onset sepsis in the neonatal intensive care unit: incidence, clinical characteristics and risk factors," *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 20, no. 11, pp. 0928-935, Nov. 2014.
- [42] "Croissance néonatale - AUDIPOG." [Online]. Available: http://www.audipog.net/module_ligne.php. [Accessed: 24-Mar-2017].
- [43] A. H. Jobe, "The new bronchopulmonary dysplasia," *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 23, no. 2, pp. 167–172, Apr. 2011.
- [44] M. J. Bell *et al.*, "Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging," *Ann. Surg.*, vol. 187, no. 1, pp. 1–7, Jan. 1978.
- [45] L. A. Papile, J. Burstein, R. Burstein, and H. Koffler, "Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm," *J. Pediatr.*, vol. 92, no. 4, pp. 529–534, Apr. 1978.
- [46] C. CLIN Paris Nord, *Guide de définition des infections nosocomiales*, Frison-Roche. Paris, 1995.
- [47] D. S. Resende, A. L. G. Peppe, H. dos Reis, V. O. S. Abdallah, R. M. Ribas, and P. P. Gontijo Filho, "Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit," *Braz. J. Infect. Dis. Off. Publ. Braz. Soc. Infect. Dis.*, vol. 19, no. 1, pp. 52–57, Feb. 2015.
- [48] H. Yapicioglu *et al.*, "A 6-year prospective surveillance of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit from southern part of Turkey," *J. Paediatr. Child Health*, vol. 46, no. 6, pp. 337–342, Jun. 2010.
- [49] C. Auriti *et al.*, "Determinants of nosocomial infection in 6 neonatal intensive care units: an Italian multicenter prospective cohort study," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 31, no. 9, pp. 926–933, Sep. 2010.
- [50] J. Wójkowska-Mach *et al.*, "Late-onset bloodstream infections of Very-Low-Birth-Weight infants: data from the Polish Neonatology Surveillance Network in 2009-2011," *BMC Infect. Dis.*, vol. 14, p. 339, Jun. 2014.
- [51] M. Labenne, F. Michaut, B. Gouyon, C. Ferdynus, and J.-B. Gouyon, "A population-based observational study of restrictive guidelines for antibiotic therapy in early-onset neonatal infections," *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 26, no. 7, pp. 593–599, Jul. 2007.
- [52] T. S. Glasgow *et al.*, "Association of intrapartum antibiotic exposure and late-onset serious bacterial infections in infants," *Pediatrics*, vol. 116, no. 3, pp. 696–702, Sep. 2005.
- [53] P.-J. Chiang *et al.*, "The impact of patent ductus arteriosus in neonates with late onset sepsis: a retrospective matched-case control study," *Pediatr. Neonatol.*, vol. 53, no. 5, pp. 309–314, Oct. 2012.
- [54] H. Gowda, R. Norton, A. White, and Y. Kandasamy, "Late Onset Neonatal Sepsis - A 10 Year Review from North Queensland, Australia," *Pediatr. Infect. Dis. J.*, Feb. 2017.
- [55] K. Guerti, H. Devos, M. M. Ieven, and L. M. Mahieu, "Time to positivity of neonatal blood cultures: fast and furious?," *J. Med. Microbiol.*, vol. 60, no. Pt 4, pp. 446–453, Apr. 2011.
- [56] M. S. Hammoud *et al.*, "Late-onset neonatal sepsis in Arab states in the Gulf region: two-year prospective study," *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.*, vol. 55, pp. 125–130, Feb. 2017.
- [57] A. L. Shane *et al.*, "Methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia and meningitis in preterm infants," *Pediatrics*, vol. 129, no. 4, pp. e914-922, Apr. 2012.

- [58] H. Ozkan, M. Cetinkaya, N. Koksal, S. Celebi, and M. Hacimustafaoglu, "Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7 year period: coagulase-negative Staphylococcus as the predominant pathogen," *Pediatr. Int. Off. J. Jpn. Pediatr. Soc.*, vol. 56, no. 1, pp. 60–66, Feb. 2014.
- [59] A. L. Shane and B. J. Stoll, "Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis," *Am. J. Perinatol.*, vol. 30, no. 2, pp. 131–141, Feb. 2013.
- [60] J. L. Wynn, H. R. Wong, T. P. Shanley, M. J. Bizzarro, L. Saiman, and R. A. Polin, "Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis," *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.*, vol. 15, no. 6, pp. 523–528, Jul. 2014.
- [61] J. E. Fischer, F. G. Seifarth, O. Baenziger, S. Fanconi, and D. Nadal, "Hindsight judgement on ambiguous episodes of suspected infection in critically ill children: poor consensus amongst experts?," *Eur. J. Pediatr.*, vol. 162, no. 12, pp. 840–843, Dec. 2003.
- [62] E. Squire, B. Favara, and J. Todd, "Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases," *Pediatrics*, vol. 64, no. 1, pp. 60–64, Jul. 1979.
- [63] H. P. Garges *et al.*, "Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters?," *Pediatrics*, vol. 117, no. 4, pp. 1094–1100, Apr. 2006.
- [64] A. Norberg, N. C. Christopher, M. L. Ramundo, J. R. Bower, and S. A. Berman, "Contamination rates of blood cultures obtained by dedicated phlebotomy vs intravenous catheter," *JAMA*, vol. 289, no. 6, pp. 726–729, Feb. 2003.
- [65] L. G. Rubin *et al.*, "Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis: a survey of neonatologists' practices," *Pediatrics*, vol. 110, no. 4, p. e42, Oct. 2002.
- [66] M.-Y. Lai *et al.*, "Characteristics of neonates with culture-proven bloodstream infection who have low levels of C-reactive protein (≤ 10 mg/L)," *BMC Infect. Dis.*, vol. 15, p. 320, 2015.
- [67] N. Modi *et al.*, "A case definition for national and international neonatal bloodstream infection surveillance," *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 94, no. 1, pp. F8-12, Jan. 2009.
- [68] E. H. Verstraete, K. Blot, L. Mahieu, D. Vogelaers, and S. Blot, "Prediction models for neonatal health care-associated sepsis: a meta-analysis," *Pediatrics*, vol. 135, no. 4, pp. e1002-1014, Apr. 2015.
- [69] C. M. Cotten *et al.*, "Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants," *Pediatrics*, vol. 123, no. 1, pp. 58–66, Jan. 2009.
- [70] V. S. Kuppala, J. Meinen-Derr, A. L. Morrow, and K. R. Schibler, "Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants," *J. Pediatr.*, vol. 159, no. 5, pp. 720–725, Nov. 2011.
- [71] "r_bacteriemie_2010.pdf."
- [72] G. Y. C. Cheung and M. Otto, "Understanding the significance of Staphylococcus epidermidis bacteremia in babies and children," *Curr. Opin. Infect. Dis.*, vol. 23, no. 3, pp. 208–216, Jun. 2010.
- [73] C. M. Healy, D. L. Palazzi, M. S. Edwards, J. R. Campbell, and C. J. Baker, "Features of invasive staphylococcal disease in neonates," *Pediatrics*, vol. 114, no. 4, pp. 953–961, Oct. 2004.
- [74] M. Ben Said *et al.*, "Late-onset sepsis due to Staphylococcus capitis 'neonatalis' in low-birthweight infants: a new entity?," *J. Hosp. Infect.*, vol. 94, no. 1, pp. 95–98, Sep. 2016.
- [75] S. Sivanandan, A. S. Soraisham, and K. Swarnam, "Choice and Duration of Antimicrobial Therapy for Neonatal Sepsis and Meningitis," *Int. J. Pediatr.*, vol. 2011.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

LANDIER Myriam

61 pages – 6 tableaux – 3 figures

Résumé :

Objectif : Décrire l'épidémiologie du sepsis tardif (incidence, facteurs prédictifs et germes en cause) chez les prématurés de terme inférieur à 32 semaines d'aménorrhées (SA) hospitalisés en réanimation au CHU de Tours.

Matériel et Méthode : Etude observationnelle rétrospective monocentrique menée au sein du service de réanimation sur la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le sepsis était défini par l'association de critères cliniques et biologiques avec ou sans prélèvement microbiologique positif (hémoculture, liquide céphalorachidien, urines, sécrétions trachéales).

Résultats : 243 grands prématurés ont été inclus, avec un terme et poids de naissance moyens de 28 SA + 6 jours (± 2 SA) et 1116g (± 346 g). 121 sepsis tardifs sont survenus chez 89 patients, soit une incidence de 36,6% et une densité d'incidence de 13,9/1000 jours d'hospitalisation.

Les variables associées au risque de sepsis étaient le faible terme et poids de naissance, le retard de croissance intra-utérin, les comorbidités digestives, le nombre et la durée de port de KTC et KTP, la durée de nutrition parentérale, le délai d'instauration et d'augmentation de la nutrition entérale, la durée de ventilation mécanique et d'hospitalisation. Les seules variables indépendantes étaient le terme de naissance, les comorbidités digestives et le délai d'augmentation de la nutrition entérale. Les *Staphylocoques* coagulase négative étaient les germes les plus fréquents (56,1%), suivis de *Staphylococcus aureus* (22,4%), *Enterococcus spp.* (7,1%), *Enterobacter spp.* (6,1%), *Klebsiella spp.*, *Bacillus spp.*, *Candida spp.* (3% chacun), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* et *Achromobacter xylosoxidans* (2% chacun).

La mortalité liée au sepsis était de 3,4%.

Conclusion : Le sepsis tardif touche plus d'un tiers des grands prématurés en réanimation pédiatrique, principalement en raison du haut degré d'exposition aux procédures invasives de cette population très vulnérable sur le plan immunitaire.

Mots clés :

Sepsis néonatal tardif, prématuré, réanimation, épidémiologie, infections nosocomiales, cathéters, septicémie.

Jury :

Président du Jury : Professeur Elie SALIBA

Directeur de thèse : Docteur Zoha MAAKAROUN-VERMESSE

Membres du Jury : Professeur Laurent MEREGHETTI
Professeur Régis HANKARD
Docteur Emmanuel LOPEZ

Date de soutenance : 3 juillet 2017