

FACULTÉS DE MÉDECINE

Année 2022

2022 TOU3 1543

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Léa HERBULOT

Le 14 avril 2022

ÉVOLUTION DES INFECTIONS TARDIVES CHEZ LES NOUVEAU-NÉS PORTEURS DE VOIE CENTRALE APRES UNE INTERVENTION HEBDOMADAIRE DE L'ÉQUIPE D'ANTIBIO-GOUVERNANCE

Directeur de thèse : Dr. Mélinda BENARD

JURY

Monsieur le Professeur Jacques SIZUN	Président
Madame le Professeur Géraldine GASCOIN	Assesseur
Monsieur le Docteur Damien DUBOIS	Assesseur
Monsieur le Docteur Romain AMADIEU	Assesseur
Madame le Docteur Cécile DEBUISSON	Suppléant
Madame le Docteur Mélinda BENARD	Membre invité

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux
Tableau des personnels HU de médecine
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
Professeur BOUTAULT Franck
Professeur CARON Philippe
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur GRAND Alain
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MARCHOU Bruno
Professeur PERRET Bertrand
Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur RIVIERE Daniel
Professeur ROUGE Daniel

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALVAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.		Professeurs Associés
2ème classe		
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Professeur Associé de Médecine Générale M. ABITTEBOUL Yves Mme BOURGEOIS Odile M. BOYER Pierre M. CHICOULAA Bruno Mme IRI-DELAHAYE Motoko M. PIPONNIER David M. POUTRAIN Jean-Christophe M. STILLMUNKES André
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique	
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence	
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie	
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie	
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	
M. COGNARD Christophe	Radiologie	
Mme CORRE Jill	Hématologie	
Mme DALENC Florence	Cancérologie	
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie	
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie	
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie	
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène Mme MALAUDA Sandra
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale	
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie	
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique	
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie	
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie	
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail	
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie	
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique	
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction	
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales	
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie	
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie	
M. MEYER Nicolas	Dermatologie	
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire	
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie	
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive	
M. PUGNET Grégory	Médecine interne	
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie	
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie	
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire	
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale	
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie	
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie	
M. TACK Ivan	Physiologie	
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie	
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie	
M. YSEBAERT Loic	Hématologie	
P.U. Médecine générale		
M. MESTHÉ Pierre		

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		
M.C.U. Médecine générale			
M. BISMUTH Michel			
M. BRILLAC Thierry			
Mme DUPOUY Julie			
M. ESCOURROU Emile			

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale	
M. BIREBENT Jordan	
Mme BOUSSIER Nathalie	
Mme FREYENS Anne	
Mme LATROUS Leila	
Mme PUECH Marielle	

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jacques Sizun

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Nous n'avons pas encore travaillé ensemble mais je suis honorée d'arriver dans ce service sous votre direction et de pouvoir bénéficier de votre expérience et votre bienveillance.

Soyez assuré de mon profond respect.

A Madame le Professeur Géraldine Gascoin

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, et d'avoir eu la gentillesse de nous aider à l'améliorer.

Soyez assurée de mon profond respect.

A Madame le Docteur Mélinda Bénard

Je te remercie de m'avoir accompagnée dans l'écriture de cette thèse. Merci pour tes encouragements, même quand j'étais très loin. J'aurais sûrement dû te solliciter plus, mais cela m'a permis de prendre mon autonomie et de mesurer mes erreurs, je crois que c'est une bonne façon d'apprendre. Je suis ravie de pouvoir continuer de travailler avec toi.

Sois assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Damien Dubois

Je te remercie de siéger dans ce jury et pour l'aide que tu m'as apportée ainsi que ta disponibilité.

Sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Romain Amadiou

Je te remercie de siéger dans ce jury. Merci également pour ta bienveillance pendant mon stage, ta patience pour enseigner les gestes techniques, ta pédagogie pendant les gardes (même compliquées) !

Sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Cécile Debuison

Je te remercie de siéger dans ce jury. Ce n'est certes que par les gardes mais j'ai beaucoup appris de mon passage au POSU et je te remercie d'avoir contribué à ma formation.

Sois assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

Merci à tous ceux qui ont fait la pédiatre que je suis aujourd'hui. Enfants, parents, soignants, chaque rencontre a quelque chose à apporter.

Merci à Caroline Munzer, Sophie Breinig et Camille Brehin pour leur aide précieuse pour réussir ce travail. Merci à Gérard, mon oncle normand pour son expertise de professeur quant à l'orthographe et la grammaire.

A la pédiatrie Toulousaine et Occitane :

A l'équipe de Pneumo, qui m'a connue tout bébé interne, au milieu de la guerre qu'est chaque hiver, mais toujours soudée. A maman *Elodie*, cela a été tellement plus facile grâce à toi.

A l'équipe d'Onco-hémato, votre travail est dur mais vous savez le rendre agréable et formateur pour un grand nombre d'internes dont j'ai l'honneur d'avoir fait partie. Merci à *Chloé* pour ta bonne humeur inépuisable.

A l'équipe du CHG d'Auch, de très belles rencontres pour un nouveau regard sur la pédiatrie. *A Jean-Pierre* pour sa pédagogie, à *Valérie* pour sa douceur et le chocolat, à *Barbara* pour m'avoir initiée à la neuro. Merci à mes co-internes, *Emilie*, mon petit *Pichet*, et tous les autres pour m'avoir fait goûter à la vie d'internat, que de souvenirs que je n'oublierai jamais.

A Aitor et Benoit, mes maîtres en échographie cardiaque, merci pour votre patience, il en a fallu. *A Mia* pour ton accompagnement et ton soutien.

A l'équipe de Néonatal, vous m'avez confortée dans mon idée que c'était ma voie, vous m'accueillez à bras ouverts. J'ai hâte de continuer à me former à vos côtés.

A l'équipe de Neuro, j'arrivais chez vous avec appréhension et beaucoup de choses à apprendre, je ne pensais pas en apprécier autant. Merci à *Agnès*, *Caroline*, *Claude*, et mes co-internes *Estelle et Margaux*, toujours aux petits soins pour Benoit-Kévin et moi. Merci à *Emmanuel* (et L) d'avoir fait de moi un auteur publié.

A l'équipe de Réa, avec qui j'ai pu comprendre que les hormones n'étaient pas toxiques pour les neurones. *A Adela* pour ton énergie et ta bonne humeur. Merci pour votre bienveillance et vos encouragements.

A l'équipe du CHIVA, pour un stage et toute une équipe que j'ai beaucoup appréciés, j'envie votre environnement. Merci à *Stéphanie* et *Eve* pour un départ que je n'oublierai pas.

A l'équipe de Rive-Gauche, qui m'a offert ma première expérience solo et a gagné ma fidélité. Je vous suis très reconnaissante pour votre accompagnement dans cette expérience qui aurait clairement manqué à ma formation. Merci pour votre confiance.

A mes co-internes de toujours, soudé.e.s dans l'adversité : *Manon, Estelle, Mélanie, Maxime, Marion, Marie, Diana, Camélia, Cécile et Julie*. Et tous les autres plus jeunes ou plus vieux.

A la Pédiatrie et Néonatalogie réunionnaise (du Nord), un grand merci pour cet accueil inoubliable. Je regrette presque autant le travail avec vous que le lagon. Merci pour votre confiance et la place qui m'a été faite, c'est grâce à vous si je me sens aussi sereine aujourd'hui pour commencer ma vie de Docteur.

A mes co-externes préférés : *Félix, Joris, Pauline, Mathilde, Maryne*. Tant d'heures de BU pour me voir là où je suis aujourd'hui. Je regrette parfois les jours où nous étions tous ensemble...et puis je me rappelle que si on a travaillé autant c'était pour ne plus avoir à le refaire ! Merci d'être encore là, et bravo pour tout ce que vous avez construit.

A ma Léo, pour toutes ces folles années. Pour ton soutien inébranlable, pour ta positivité, pour pouvoir être moi-même sans scrupules.

A Maryne, mon double, j'admire ta force, ta volonté que je n'ai pas toujours. Je serai éternellement reconnaissante de ce jour où nos Twingo se sont croisées pour livrer le téléthon.

A ma famille :

Pour Grand-Mère, ton étoile doit beaucoup briller aujourd'hui car la réussite de tes enfants et leurs enfants a toujours été une priorité, pour éviter ce que tu as vécu. J'espère que tu es fière de nous tous.

A Mamie, tu aimais beaucoup ton Papa, peut-être a-t-il été une source d'inspiration pour moi. Tu seras toujours quelqu'un d'exceptionnel à mes yeux.

A Françoise et Patrick pour m'avoir accueillie depuis le tout début à bras ouverts. Je suis très émue de vous compter parmi les miens. Merci pour tout votre soutien.

A Thomas, mon petit frère qui a réussi haut la main à finir ses études avant moi, c'est bon voilà mon retard rattrapé. Même très loin on se retrouvera toujours.

A mes parents, je n'aurais jamais pu y arriver sans vous. Je sais que vous m'aimez, que vous êtes fiers. Je n'ai sûrement pas dû montrer beaucoup de reconnaissance plus jeune mais je le suis plus que tout aujourd'hui et je vous aime. Merci pour votre dévotion.

A mon fils, Camille, tu m'as appris à être parent, tu fais partie de moi où que je sois. Le jour où tu es arrivé était exceptionnel pour beaucoup des choses. Je te remercie pour tout ce que tu m'apportes. Je ne m'excuserai jamais assez de te laisser, je crois que tu en profites déjà.

A mon mari, Théo, tu as tout connu du début à la fin. Je ne sais pas comment te remercier pour ta présence quand il fallait travailler, décompresser, tenir dans 9m2, chercher le chat, signer, voir le monde, se réchauffer, marcher, encore travailler, souffler, attendre, se réveiller toutes les heures, se confiner, se dire oui... Ma vie ne serait pas complète sans toi.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patient·e·s des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent·e·s, et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	1
I-Introduction générale	2
I-1) Épidémiologie	2
I-2) Cathéters centraux chez le nouveau-né	2
I-2) 1. Cathéter ombilical	2
I-2) 2. Cathéter épicutanéocave	2
I-2) 3. Cathéters veineux centraux	2
I-2) 4. Manipulation des cathéters centraux	2
I-3) Physiopathologie des infections sur cathéter	3
I-4) Diagnostic de sepsis tardif	6
I-5) Microbiologie	8
I-6) Traitement des infections tardives	9
I-6) 1. Traitements préventifs	9
I-6) 2. Antibiothérapie probabiliste	9
I-6) 3. Antibiothérapie adaptée	9
I-6) 4. Ablation du cathéter	10
I-6) 5. Traitements symptomatiques	10
I-7) Conséquences du traitement antibiotique en période néonatale	11
I-8) Antibio-gouvernance en néonatalogie	12
I-9) Objectifs de l'étude	13
Références bibliographiques	14
Article en français	19
II-1) Introduction	21
II-2) Matériel et méthodes	22
II-2) 1. Type d'étude	22
II-2) 2. Population	22
II-2) 3. Données recueillies	22
II-2) 4. Critères diagnostiques	23

II-2) 5. Analyse statistique	25
II-2) 6. Protection des données	26
II-3) Résultats	27
II-3) 1. Données démographiques	27
II-3) 2. Prescriptions d'antibiotiques	30
II-3) 3. Critères de jugement liés aux cathéters	30
II-3) 4. Sepsis et bactériémies liés aux cathéters	34
II-3) 5. Microbiologie	36
II-3) 6. Analyse multivariée	39
II-4) Discussion	40
II-5) Conclusion	44
Références bibliographiques	45

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Diagramme de flux	27
Figure 2 : Répartition des classes d'âge gestationnel par service	28
Figure 3 : Répartition des types de cathéters par service	32
Figure 4 : Durées d'hospitalisation et de cathéter par classes d'âge gestationnel	33
Figure 5 : Nombre de cathéter par patient	33
Figure 6 : Motif de retrait du cathéter	34

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Données démographiques	29
Tableau 2 : Durée de traitement antibiotique avant-après	30
Tableau 3 : Analyse par type de cathéter	35
Tableau 4 : Analyse par service	35
Tableau 5 : Sepsis et bactériémies liées aux cathéters	36
Tableau 6 : Micro-organismes isolés sur les bactériémies liées aux cathéters	37
Tableau 7 : Micro-organismes isolés sur la culture des cathéters ($>10^3$ UFC/ml)	38
Tableau 8 : Cas de staphylocoques multi-résistants	38

LISTE DES ABBREVIATIONS

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

CPias = Centre d'appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins

CRP = Protéine C Réactive

ESPGHAN = European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

G-CSF = Granulocyte-Colony Stimulating Factor

IBNP = Infection Bactérienne Néonatale Précoce

PNN = Polynucléaires Neutrophiles

PCR = Polymerase Chain Reaction

SCN = Staphylocoque à Coagulase Négative

SGB = Streptocoque du groupe B

SRLF = Société de Réanimation de Langue Française

UFC = Unités Formant Colonie

UPRIAS = Unité de Prévention du Risque Infectieux Associé aux Soins

USIN = Unité de Soins Intensifs Néonataux

I- INTRODUCTION GENERALE

1) Epidémiologie

Sur plus de 740 000 naissances par an en France, on compte 75 000 nouveau-nés hospitalisés dont 55 000 naissances prématurées (Source 2020 : ScanSanté – Indicateurs de santé périnatale – FFRSP – ATIH). L'impact de la iatrogénie sur la morbi-mortalité (1) et le devenir à long terme (2) est d'autant plus élevé que l'hospitalisation est prolongée. Le risque iatrogène varie selon la fragilité des nouveau-nés, on estime à 57% ce risque pour des extrêmes prématurés versus 3% à terme, avec le même rapport au poids de naissance (3).

Les infections tardives sont une des premières causes de morbi-mortalité en réanimation néonatale (4) et sont, dans la majorité des cas, des événements indésirables associés aux soins. On estime à 20% en moyenne le nombre de nouveau-nés prématurés qui présentera une infection tardive en France (5), avec une variabilité inter-centres importante. Ces nouveau-nés infectés sont plus à risque de développer des séquelles neurodéveloppementales sévères comme la paralysie cérébrale (4).

En France, le réseau Néocat sous l'égide du CPIas (Centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins) a pour objectif la surveillance de l'incidence des infections liées aux cathéters en néonatalogie pour tous les centres volontaires.

2) Cathéters centraux chez le nouveau-né

L'abord veineux central est fréquent et indispensable à la prise en charge en médecine néonatale. Il est essentiel pour la nutrition parentérale, l'administration de certains médicaments, et la durabilité de la voie d'abord. Trois types de cathéters sont utilisés en pratique courante : les cathéters veineux ombilicaux (KTVO), les cathéters épicutanéocave (KTECC), et les autres cathéters centraux (KTC).

1. Cathéter ombilical

Le cathéter est inséré dans la veine ombilicale, il est dit central si son extrémité atteint la veine cave inférieure, sinon il est laissé en position pré-hépatique (périphérique). Le KTVO est la voie d'urgence privilégiée en salle de naissance ou à J0, il est temporaire et laissé en place au maximum 5 jours en raison du risque infectieux (6). La cathétérisation de l'artère

ombilicale est également possible et permet le monitoring de la pression artérielle en continu et la réalisation de prélèvements sanguins.

2. Cathéter épicutanéocave

Le cathéter épicutanéocave est inséré dans une veine périphérique (avec ou sans repérage échographique) et son extrémité positionnée dans la veine cave supérieure ou inférieure. Le KTEC est la voie d'abord la plus utilisée pour la nutrition parentérale prolongée du nouveau-né prématuré ou à terme, et pour l'administration de divers médicaments (antibiotiques, insuline, amines vasopressives...). Les matériaux disponibles sont de type silicone ou PVC selon les fabricants. Les prélèvements sanguins ne sont pas possibles sur ce type de cathéter et la transfusion de produits sanguins labiles peut conduire à une dysfonction du fait de son faible calibre (1 à 2F).

3. Cathéters veineux centraux

Les cathéters veineux centraux sont insérés par voie fémorale, jugulaire ou sous-clavière sous échoguidage pour atteindre la veine cave supérieure ou inférieure. La pose de KTC est plus limitée chez le nouveau-né de petit poids, on préfère ces cathéters aux nouveau-nés à terme avec une prise en charge réanimatoire lourde. Les KTC ont l'avantage de pouvoir comporter plusieurs lumières de bon calibre (ce qui majore le risque infectieux) et de permettre de prélever du sang.

4. Manipulation des cathéters centraux

Pour limiter le risque de bactériémie et/ou fongémie, des recommandations précises ont été établies en 2020 pour la prévention des infections liées aux cathéters centraux utilisés pour la nutrition parentérale en néonatalogie par la Société Française d'Hygiène Hospitalière (7). Ces règles d'hygiène strictes s'appellent à tout moment lors de la manipulation de voies centrales.

Lors de la pose de cathéter, la peau doit être préparée par un nettoyage du site d'insertion au savon non antiseptique puis application d'un antiseptique faiblement concentré type Dakin® ou Biseptine® (toxicité cutanée des antiseptiques plus concentrés). Le ou les opérateurs appliquent des conditions d'asepsie chirurgicales. Il existe plusieurs types de montage des lignes de perfusions selon les centres. Il est possible d'utiliser ou de ne pas utiliser un prolongateur supplémentaire et un filtre pour prévention du risque infectieux.

Concernant l'entretien du cathéter, les lignes de perfusions doivent être changées tous les 4 à 7 jours. Le pansement doit être refait dans les mêmes conditions d'asepsie qu'à la pose, s'il est souillé ou décollé, sans fréquence systématique mais plutôt en fonction du rapport bénéfice-risque lié à la fragilité cutanée, notamment chez le grand prématuré. Une asepsie rigoureuse doit être respectée lors de la manipulation des lignes de perfusions, les valves bidirectionnelles, robinets et connexions sont manipulés avec une compresse stérile imprégnée d'antiseptique alcoolique. La manipulation et la mise en place d'une nutrition parentérale fait l'objet de recommandations particulières (7).

La prévention de ces infections nosocomiales passe avant tout par des précautions d'hygiène spécifique à la manipulation de cathéters centraux. Ces procédures sont formalisées par les services avec l'aide de l'Unité de Prévention du Risque Infectieux Associé aux Soins (UPRIAS). Un personnel en nombre suffisant et régulièrement formé est fondamental au respect de ces procédures. On définit comme « bundles » un ensemble de mesures dont l'efficacité sur la prévention des infections n'a pas été évaluée ou n'est pas significative lorsque prises isolément, mais dont l'impact sur l'incidence des infections est significatif lorsqu'elles sont appliquées conjointement (8). Bien qu'il n'y ait pas de consensus international sur les mesures à inclure dans ces bundles concernant la pose et l'entretien des cathéters en néonatalogie (9), ce concept reflète l'importance du respect de l'ensemble des mesures d'hygiène et de l'évaluation régulière de leur observance. L'élaboration de nouveaux dispositifs médicaux comme le dispositif Edelvaiss® Multiline NEO, qui contrebalance certains mécanismes de contamination, pourraient jouer un rôle majeur dans la prévention (10).

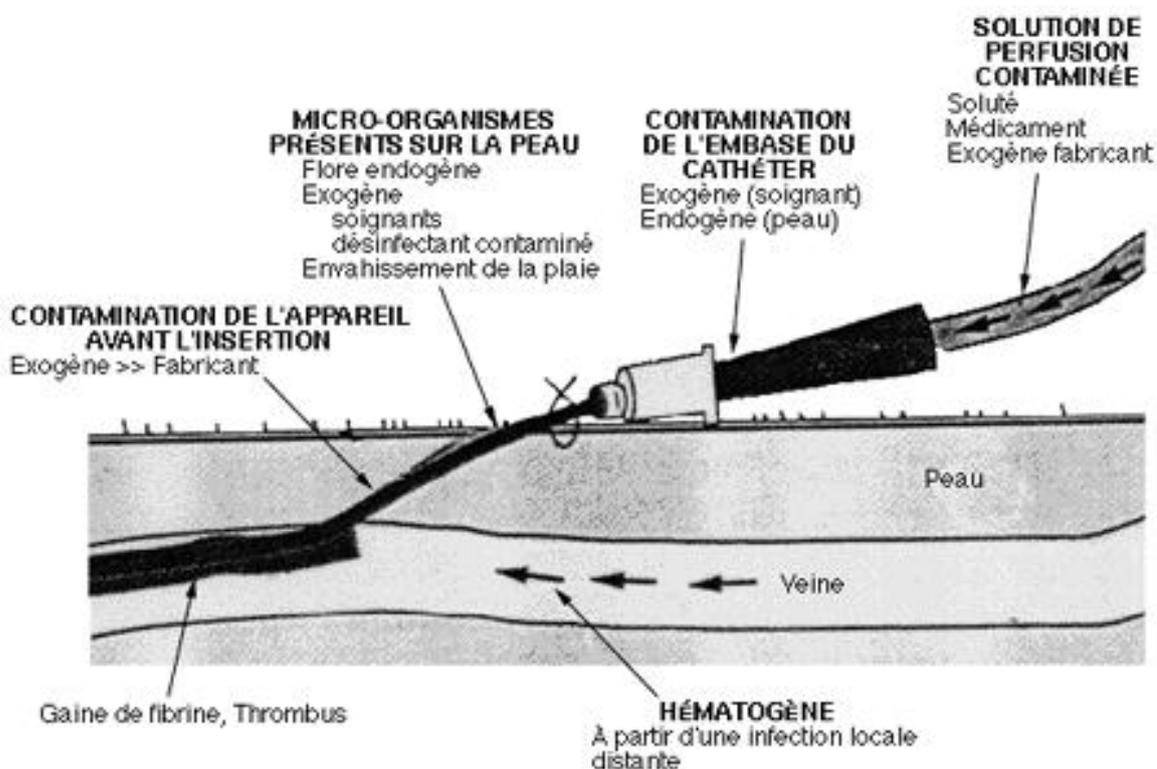
3) Physiopathologie des infections liées au cathéter :

Malgré l'application de règles d'hygiènes strictes, le nouveau-né reste un individu à haut risque infectieux du fait de son immaturité immunologique. Le nouveau-né est d'autant plus immature qu'il naît prématuré et d'autres facteurs comme la présence de matériel étranger, une antibiothérapie préalable, l'absence d'alimentation entérale précoce sont responsables d'un déséquilibre de la flore commensale et favorisent les infections bactériennes et fongiques.

La mise en place d'un cathéter veineux central, qu'il soit inséré en périphérie ou non, créé une rupture de la barrière cutanée, soit une porte d'entrée aux micro-organismes

pathogènes. Les bactéries et champignons ont la capacité de s'agréger sur cette surface inerte et de former un biofilm en s'entourant d'une matrice extra-cellulaire. Cela rend plus difficilement accessible les germes aux traitements anti-microbiens. D'autres portes d'entrée peuvent être présentes de façon concomitante comme une sonde intra-trachéale ou une sonde vésicale. Au même titre, des lésions cutanées induites par les soins (toxicité des antiseptiques, prélèvements capillaires, injections sous-cutanées) peuvent constituer une porte d'entrée.

La transmission de bactéries dans les services de soins est principalement manuportée, c'est pourquoi l'hygiène des mains est primordiale pour tous les professionnels et les visiteurs. La transmission peut se faire du soignant au patient, d'un patient à l'autre via le soignant, ou de l'environnement au patient. Chaque élément, de la perfusion, aux lignes et au cathéter peut être la porte d'entrée d'une bactériémie/fongémie. L'environnement spécifique en néonatalogie avec notamment l'utilisation d'incubateurs humidifiés et de tables chauffantes favorise la prolifération des germes sans une hygiène irréprochable.



4) Diagnostic de sepsis tardif :

La définition du *sepsis néonatal* est large et peu spécifique (11). Il est généralement défini comme l'association de signes cliniques et biologiques, en présence ou résultant d'une infection prouvée (culture positive ou PCR) ou suspectée (12) :

Signes cliniques	Signes biologiques
<ul style="list-style-type: none">- Modification de la température corporelle (> 38.5°C ou < 36°C et/ou instabilité thermique)- Instabilité cardio-vasculaire (bradycardie < 10^{ème} percentile, tachycardie > +2DS, rythme instable, hypotension < 5^{ème} percentile, diurèse < 1 ml/kg/h, marbrures, signes d'hypoperfusion périphérique)- Instabilité respiratoire (apnées, polypnée > +2DS, augmentation des besoins en oxygène, support ventilatoire)- Gastro-intestinaux (intolérance alimentaire, diminution de la succion, distension abdominale)- Non spécifiques (irritabilité, léthargie, hypotonie, troubles de la conscience)	<ul style="list-style-type: none">- Leucocytes > 20 G/l ou < 4 G /l- Ratio PNN immatures/PNN > 0,2- Thrombopénie < 100 G/l- CRP > 15 mg/l ou PCT >= 2 ng/ml- Intolérance glucidique (glycémie > 1.8 g/l ou < 0.45 g/l avec des apports normaux pour l'âge)- Acidose métabolique Base Excess < -10 mEq/l ou lactates > 2 mmol/l

Chez le nouveau-né, on parle de *sepsis précoce (early-onset sepsis)* dans les premiers jours de vie puis de *sepsis tardif (late-onset sepsis)* à partir de 72h de vie (48h à 7 jours selon les sociétés savantes, voire plus pour le streptocoque B). Le mécanisme de transmission des infections précoces est materno-fœtal, par voie vaginale ou hématogène. Chez le nouveau-né après 34 SA et présentant des facteurs de risque

(colonisation vaginale ou urinaire à streptocoque B (SGB), antécédents d'infection néonatale précoce à SGB, prématurité spontanée, fièvre maternelle, et antibioprophylaxie per partum inappropriée), la prise en charge et la surveillance sont bien définies (13). Les infections bactériennes tardives (IT) sont le plus souvent des infections nosocomiales.

On parle d'*infection nosocomiale* lorsque celle-ci était absente à l'admission et survient dans un délai de plus de 48h après l'admission dans un service hospitalier. Les facteurs de risque spécifiques en néonatalogie sont nombreux, à la fois liés à l'hôte et à l'environnement comme décrit précédemment. Des études ont également montré que des facteurs organisationnels au sein des services exerçaient une influence importante sur l'incidence des infections associées aux soins (14).

La *bactériémie* est la présence de bactérie dans le sang, elle confirme l'infection bactérienne et permet de guider le traitement. La *bactériémie* est dite *liée au cathéter* (BLC) chez un nouveau-né lorsqu'un même micro-organisme est isolé dans le sang et à la culture du cathéter après retrait ou d'un prélèvement du site d'insertion (15,16). On peut aussi parler de BLC, situation clinique la plus fréquente, lorsqu'une hémoculture est positive avec des signes cliniques et/ou biologiques de sepsis et mise en place d'une antibiothérapie adaptée pour au moins 5 jours (16). Lors de la surveillance Néocat, ont été regroupés sous le terme d'*infections liées au cathéter (ILC)* les *sepsis cliniques* (signes cliniques ou biologiques et antibiothérapie de plus de cinq jours, sans documentation) et *bactériémies liées au cathéter*. Les cathéters centraux sont souvent mis en culture à l'ablation. Il est dit contaminé si la culture quantitative est positive $< 10^3$ UFC/ml et colonisé si elle est \geq à 10^3 UFC/ml (méthode de Brun-Buisson).

Actuellement, l'examen clé dans le diagnostic de bactériémie liée au cathéter, et donc dans la documentation des sepsis tardifs, est *l'hémoculture*. La sensibilité de ce gold-standard est fortement influencée par le volume de sang prélevé (17) (idéalement 1 ml et au minimum 0,5 ml) ce qui peut souvent poser un problème technique pour les plus petits poids et âges gestationnels. De nouvelles techniques de détection par PCR émergent mais ne sont pas encore disponibles en pratique courante (18).

En pratique, le diagnostic d'infection tardive passe par une suspicion clinique, le plus souvent sur une aggravation globale ou respiratoire inexplicée, étayée ou non par des

éléments biologiques, avec une prescription d'antibiotiques en probabiliste. Le diagnostic bactériologique (ou fongique) arrive dans un deuxième temps et conditionne la suite du traitement. En l'absence de documentation, la poursuite du traitement (qui peut définir à fortiori l'infection confirmée) est à l'appréciation des cliniciens selon le terrain et la sévérité du tableau clinique initial.

5) Microbiologie

Les pathogènes responsables d'infections tardives incluent des bactéries Gram positif et Gram négatif et des champignons. Leur distribution peut différer d'un centre à l'autre, et selon les conditions socio-économiques du pays.

Les staphylocoques à coagulase négative (SCN) sont les premiers germes des bactériémies du nouveau-né (19). Ce sont également les premiers contaminants des prélèvements du fait de leur caractère commensal de la peau, ce qui pose souvent des problèmes d'interprétation. Malgré cela, en 2019 en France, 51,1% des bactériémies sur KTVO et 74.4% des bactériémies sur autres KTC étaient des SCN (16) selon les définitions Néocat. Parmi eux, les espèces les plus fréquemment identifiées sont le *Staphylococcus epidermidis*, le *Staphylococcus haemolyticus* et le *Staphylococcus capitis*.

Parmi les autres Gram positif, on retrouve 10 à 12% (5,16) d'infections tardives à *Staphylococcus aureus*. *Enterococcus faecalis* et le *Streptococcus agalactiae* (SGB) peuvent être impliqués mais sont plus fréquemment liés à une transmission materno-fœtale.

Les bactéries Gram négatif sont moins fréquentes (7,6 à 11,4%) mais plus invasives (5,16). Ce sont en majorité des entérobactéries, *Escherichia Coli* prédominant, *Enterobacter cloacae* ou *Klebsiella pneumoniae*. Le *Pseudomonas aeruginosa* est peu fréquent mais à citer car la mortalité associée est très élevée.

Les fongémies sont rares (2,7%, (16)) mais surviennent chez les nouveau-nés les plus fragiles et entraînent une surmortalité et des complications spécifiques (atteintes d'organes). Le *Candida albicans* est la principale levure impliquée, parfois du *Candida parapsilosis* est retrouvé.

6) Traitement des infections tardives

1. Traitements préventifs

Une antibiothérapie préventive n'est pas recommandée, en raison du risque de sélection de bactéries résistantes qu'elle génère. Les verrous antibiotiques pourraient avoir un effet préventif (20) des ILC mais le rapport bénéfice risque reste à évaluer car les études chez le nouveau-né sont peu nombreuses, avec des effets indésirables spécifiques (hypoglycémies, dysfonction du cathéter, effets indésirables systémiques...).

Dans le cas particulier des candidoses systémiques, il existe des recommandations pour mettre en place un traitement prophylactique par fluconazole selon les caractéristiques de l'enfant et l'écosystème du service (21).

Les probiotiques semblent avoir un effet bénéfique sur la prévention du sepsis tardif (22). Cependant, ce bénéfice ne serait pas équivalent selon le mode d'alimentation (23). L'allaitement maternel au lait cru de sa propre mère reste un facteur protecteur de sepsis et doit donc être promu au même titre que les mesures d'hygiène.

2. Antibiothérapie probabiliste

En probabiliste, les micro-organismes ciblés en présence d'un cathéter central sont les staphylocoques, mais on peut être amenés à cibler plus largement en fonction du contexte clinique (24).

Antibiothérapie probabiliste	
Contexte clinique	Antibiotique(s)
Sepsis sur cathéter	Vancomycine-Gentamicine
Foyer respiratoire	Cefotaxime-Gentamicine
Foyer digestif	Cefotaxime-Metronidazole-Amikacine
Signes de candidose	Fluconazole / Amphotéricine B
Infection bactérienne précoce possible	Amoxicilline-(Cefotaxime)-Amikacine

3. Antibiothérapie adaptée

L'antibiothérapie doit être adaptée au micro-organisme retrouvé à la culture et à son antibiogramme dès que disponible (24).

Antibiothérapie adaptée	
GRAM +	
S. coagulase négative	Oxacilline ou Vancomycine
S. aureus	
E. faecalis	Amoxicilline-Gentamicine
SGB	Amoxicilline
GRAM -	
E. Coli	Cefotaxime
Klebsielle	Méropénème-Amikacine
P. aeruginosa	Céfépime ou Ceftazidime-Amikacine
Enterobacter	Cefotaxime-Amikacine
LEVURES	
Candida albicans	Fluconazole / Amphotéricine B
Candida parapsilosis	

En cas d'hémoculture positive, la durée de traitement est de dix jours à partir de la négativation des hémocultures, ou 5 jours en cas de retrait du cathéter et négativation de l'hémoculture au décours (25). Elle peut être prolongée selon le germe et dans certains cas comme une endocardite, une thrombose septique, une atteinte neuro-méningée ou ostéoarticulaire. Si les hémocultures restent stériles avec un syndrome inflammatoire biologique et de forts arguments cliniques, l'antibiothérapie probabiliste est poursuivie pour un total de sept jours.

4. Ablation du cathéter

L'ablation du cathéter associé à une bactériémie n'est pas systématique en première intention. Elle doit être considérée selon le germe retrouvé (S.aureus, P.aeruginosa, C.albicans) et si l'infection n'est pas maîtrisée malgré une antibiothérapie bien conduite, en fonction du capital veineux de l'enfant et de la durée d'utilisation envisagée d'une voie centrale. La présence d'un thrombus intravasculaire ou d'une endocardite infectieuse sont des indications formelles de retrait du cathéter.

La réalisation d'un verrou antibiotique sur le cathéter siège d'une infection non contrôlée n'est pas recommandée et peu étudiée.

5. Traitements symptomatiques

Selon l'état clinique du nouveau-né, une prise en charge symptomatique peut être nécessaire le temps que l'infection soit maîtrisée :

- Support respiratoire (ventilation invasive ou non invasive, oxygénothérapie)
- Support hémodynamique (remplissage vasculaire, amines)
- Arrêt alimentaire
- Support transfusionnel
- Insuline

L'objectif est d'assurer une oxygénation et une perfusion tissulaire optimale.

Des traitements adjuvants ont été utilisés à visée immunomodulatrice sans faire leur preuve d'une réduction de la morbi-mortalité dans le sepsis néonatal (24) : immunoglobulines polyvalentes, transfusion de granulocytes, G-CSF, pentoxifylline.

7) Conséquences du traitement antibiotique en période néonatale

Les antibiotiques sont les traitements les plus prescrits en néonatalogie (26). En effet, les infections néonatales sont une cause majeure de mortalité chez le nouveau-né (19), prolongent les hospitalisations et sont associées à des troubles du neurodéveloppement (4). Le lien entre sepsis et développement cérébral serait expliqué par une activation microgliale par les cytokines pro-inflammatoires qui entraînerait des lésions du tissu cérébral (27). C'est pourquoi il est important de traiter précocement toute infection néonatale. Cependant, plusieurs études ont montré une association entre un traitement antibiotique prolongé alors que l'infection n'est pas confirmée et des événements indésirables (décès, entérocolite ulcéro-nécrosante, leucomalacie périventriculaire, rétinopathie, dysplasie broncho-pulmonaire) (28,29). L'influence d'une antibiothérapie précoce et à large spectre sur le développement du microbiote, notamment intestinal, est de plus en plus étudié (30).

Le microbiote intestinal assure des fonctions immunitaires et un rôle métabolique. L'établissement de la flore intestinale du nouveau-né est un phénomène dynamique influencé par de nombreux facteurs comme l'âge gestationnel, le mode d'accouchement, l'alimentation et l'environnement. Les nouveau-nés à terme et prématurés hospitalisés voient leur environnement fortement modifié (hygiène, incubateur, séparation des parents...) et leur mode d'alimentation perturbé, ce qui impacte la flore intestinale. De même, des facteurs peripartum de dyscolonisation comme la naissance par césarienne et

l'exposition anténatale aux antibiotiques sont surreprésentés chez ces enfants. La colonisation peut être influencée positivement par la promotion de l'allaitement maternel et la pratique du peau-à-peau.

Plusieurs études se sont intéressées à l'influence des antibiotiques sur la flore dans les premières semaines de vie. *Fjalstad et al* (31) dans une revue systématique ont retrouvé une diminution de la diversité bactérienne chez des nouveau-nés après traitement antibiotique, une augmentation de la colonisation par entérobactéries et une réduction du taux de colonisation par des bactéries commensales protectrices (bifidobacteria, lactobacilli et bacteriodes). *Zwittink et al* (32) ont des résultats similaires mais en comparant longues et courtes durées de traitement. Ils ont montré une récupération possible en cas d'arrêt des antibiotiques avant trois jours d'utilisation.

Le lien entre l'utilisation des antibiotiques et la dysbiose pourrait expliquer la physiopathologie de certaines complications de la prématurité comme l'entérococolite ulcéro-nécrosante (33), le sepsis tardif (34) et la dysplasie bronchopulmonaire (35). A plus long terme, le microbiote semble impliqué dans le développement de la maladie atopique, l'obésité, le diabète et les maladies inflammatoires du colon et de l'intestin (30), et influencerait encore plus tard le développement de syndrome métabolique et néoplasies entre autre (36). Récemment, *Rozé et al* (37) ont constaté que la composition du microbiote intestinal semblait associée au devenir neurologique à 2 ans.

8) Antibio-gouvernance en néonatalogie

Le bon usage des antibiotiques est un enjeu majeur dans la prévention de l'émergence des bactéries multirésistantes, et aussi pour le devenir des enfants exposés en période néonatale. L'antibio-gouvernance se définit comme des « interventions coordonnées dont le but est de mesurer la consommation des antibiotiques et d'en améliorer la prescription en promouvant le choix optimal de l'antibiothérapie incluant la posologie, la durée et la voie d'administration » (38). Les objectifs sont multiples : réduire les prescriptions antibiotiques inutiles, diminuer les effets indésirables, diminuer l'émergence de résistances, améliorer la santé des patients, réduire les coûts.

Pour être implémentées, ces interventions doivent être coordonnées au sein des établissements de santé par une équipe multidisciplinaire comprenant un infectiologue, un microbiologiste, un pharmacien, un hygiéniste et un clinicien (39). Un système de

surveillance des prescriptions doit être mis en place pour évaluer régulièrement l'impact des stratégies instaurées. La revue Cochrane de 2017 (40) a classé ces interventions, qui se trouvent en aval ou en amont de la prescription, pour évaluer leur performance :

- Les stratégies d'autonomisation : audit et retour aux équipes, rédaction et diffusion de matériel pédagogique, formation continue (visite académique ou revue des patients suivie de recommandations), mise en place de messages de rappel
- Les stratégies restrictives : prescriptions limitées ou sous conditions, antibiogrammes sélectifs aux spectres étroits
- Les modifications structurelles : biomarqueurs, tests de diagnostic rapide, informatisation

L'antibio-gouvernance a montré son efficacité à réduire le recours aux antibiotiques et les durées d'antibiothérapie et d'hospitalisation sans augmenter la mortalité (40). Les stratégies restrictives et d'autonomisation sont efficaces indépendamment et semble se potentialiser lorsqu'elles sont associées. Les stratégies d'autonomisation incluant un retour aux équipes semblent également efficaces (40).

9) Objectifs de l'étude

Dans nos services de soins critiques néonataux, tous les dossiers de nouveau-nés suspects ou atteints d'infections bactériennes sont discutés de manière collégiale toutes les semaines depuis le début de l'année 2014. L'équipe est composée des médecins de l'unité concernée, des médecins infectiologues pédiatriques et bactériologistes référent en pédiatrie. Nous nous sommes intéressés à l'évolution des sepsis et bactériémies liées aux cathéters sur la dernière décennie et à l'évolution des pratiques depuis la mise en place de ce groupe dans une étude avant-après.

Notre objectif principal était de décrire l'impact sur les durées d'antibiotiques. Nos objectifs secondaires étaient de décrire l'évolution des sepsis et bactériémies, l'évolution des pratiques liées aux KT et de la morbi-mortalité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):230–8.
2. Pierrat V, Marchand-Martin L, Marret S, Arnaud C, Benhammou V, Cambonie G, et al. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 2021;373.
3. Kugelman A, Inbar-Sanado E, Shinwell ES, Makhoul IR, Leshem M, Zangen S, et al. Latrogenesis in neonatal intensive care units: Observational and interventional, prospective, multicenter study. *Pediatrics.* 2008;122(3):550–5.
4. Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, Marret S, Vieux R, Aujard Y, et al. Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants. *Pediatrics.* 2013;132(2).
5. Letouzey M, Foix-L'Hélias L, Torchin H, Mitha A, Morgan AS, Zeitlin J, et al. Cause of preterm birth and late-onset sepsis in very preterm infants: the EPIPAGE-2 cohort study. *Pediatr Res.* 2021;(February):1–9.
6. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52(9).
7. SF2H. Recommandations pour la prévention des infections liées aux cathéters veineux centraux utilisés pour la nutrition parentérale en néonatalogie. *Rev Off la Société française d'hygiène Hosp.* 2020;28(05):4–5.
8. Schulman J, Stricof R, Stevens TP, Horgan M, Gase K, Holzman IR, et al. Statewide NICU central-line-associated bloodstream infection rates decline after bundles and checklists. *Pediatrics.* 2011;127(3):436–44.
9. Payne V, Hall M, Prieto J, Johnson M. Care bundles to reduce central line-associated bloodstream infections in the neonatal unit: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(5):F422–9.
10. Maiguy-Foinard A, Décaudin B, Tourneux P, Guillois B, Blanc T, Galène-Gomez S, et

- al. Effect of multi-lumen perfusion line on catheter-related bacteremia in premature infants: Study protocol for a cluster-randomized crossover trial. *Trials*. 2019;20(1):1–8.
11. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, Turner MA, van den Hoogen A, Bliss JM, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. *Pediatr Res* [Internet]. 2020;88(1):14–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-020-0785-x>
 12. European Medicines Agency. Report on the expert meeting on neonatal and paediatric sepsis. 2010;44(June):1–6. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-expert-meeting-neonatal-paediatric-sepsis_en.pdf
 13. Pratique RDEB. Prise en charge du nouveau-né à risque d' infection néonatale bactérienne précoce (≥ 34 SA) Méthode Recommandations pour la pratique clinique. 2017;1–25.
 14. Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, et al. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: A systematic review and expert consensus. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015;15(2):212–24.
 15. Timsit JF. Réactualisation de la douzième conférence de consensus de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF): Infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation. *Reanimation*. 2003;12(3):258–65.
 16. Réseau Néocat. Surveillance des cathéters veineux centraux en néonatalogie. 2021;
 17. Singh MP, Balegar V KK, Angiti RR. The practice of blood volume submitted for culture in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(6):600–4.
 18. Straub J, Paula H, Mayr M, Kasper D, Assadian O, Berger A, et al. Diagnostic accuracy of the ROCHE Septifast PCR system for the rapid detection of blood pathogens in neonatal sepsis - A prospective clinical trial. *PLoS One*. 2017;12(11):1–12.

19. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 I):285–91.
20. Garland JS, Alex CP, Henrickson KJ, McAuliffe TL, Maki DG. A vancomycin-heparin lock solution for prevention of nosocomial bloodstream infection in critically ill neonates with peripherally inserted central venous catheters: A prospective, randomized trial. *Pediatrics*. 2005;116(2).
21. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2015;62(4):e1–50.
22. Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, Simmer KN, Patole SK. Probiotic supplementation and late-onset sepsis in preterm infants: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(3).
23. Aceti A, Maggio L, Beghetti I, Gori D, Barone G, Callegari ML, et al. Probiotics prevent late-onset sepsis in human milk-fed, very low birth weight preterm infants: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2017;9(8):1–21.
24. Pammi M, Weisman LE. Late-onset sepsis in preterm infants: Update on strategies for therapy and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(4):487–504.
25. Gauzit R, Castan B, Bonnet E, Bru JP, Cohen R, Diamantis S, et al. Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIP French guidelines and recommendations. *Infect Dis Now [Internet]*. 2021;51(2):114–39.
26. Cantey JB, Wozniak PS, Sánchez PJ. Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: Results from the SCOUT study. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(3):267–72.
27. Fleiss B, Steenwinckel J Van, Bokobza C, Shearer IK, Ross-Munro E, Gressens P. Microglia-mediated neurodegeneration in perinatal brain injuries. *Biomolecules*. 2021;11(1):1–22.
28. Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW, et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-

- weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr.* 2016;170(12):1181–7.
29. Esaiassen E, Fjalstad JW, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(7):1858–70.
 30. Aires J. First 1000 Days of Life: Consequences of Antibiotics on Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 2021;12(May):1–6.
 31. Fjalstad JW, Esaiassen E, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: A systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(3):569–80.
 32. Zwitter RD, Renes IB, van Lingen RA, van Zoeren-Grobbe D, Konstanti P, Norbruis OF, et al. Association between duration of intravenous antibiotic administration and early-life microbiota development in late-preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(3):475–83.
 33. Brehin C, Dubois D, Dicky O, Breinig S, Oswald E, Serino M. Evolution of Gut Microbiome and Metabolome in Suspected Necrotizing Enterocolitis: A Case-Control Study. *J Clin Med.* 2020;9(7):2278.
 34. Madan JC, Salari RC, Saxena D, Davidson L, O’Toole GA, Moore JH, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(6).
 35. Pammi M, Lal CV, Wagner BD, Mourani PM, Lohmann P, Luna RA, et al. Airway Microbiome and Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review. *J Pediatr [Internet].* 2019;204:126-133.e2.
 36. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: Evolution, development, and patterns of disease. *Science (80-).* 2004;305(5691):1733–6.
 37. Rozé JC, Ancel PY, Marchand-Martin L, Rousseau C, Montassier E, Monot C, et al. Assessment of Neonatal Intensive Care Unit Practices and Preterm Newborn Gut Microbiota and 2-Year Neurodevelopmental Outcomes. *JAMA Netw open.* 2020;3(9):e2018119.

38. Fishman N. Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):322–7.
39. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51–77.
40. Davey P, Marwick C, Scott C, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews Interventions to Improve Antibiotic Prescribing Practices for Hospital Inpatients (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(2):Issue 2. Art. No.: CD003543.

II – ARTICLE EN FRANCAIS

Évolution des infections tardives chez les nouveau-nés porteurs de voie centrale après une intervention hebdomadaire de l'équipe d'antibio-gouvernance

Léa Herbulot, Caroline Munzer, Mélinda Bénard

Service de néonatalogie, Hôpital des Enfants, CHU de Toulouse, France

Résumé :

Les nouveau-nés (NN) hospitalisés en soins intensifs (USIN) ou en réanimation néonatale sont souvent exposés aux antibiotiques, d'autant qu'ils sont porteurs d'un cathéter central (KT).

Objectifs : Décrire l'impact d'une intervention hebdomadaire de l'équipe d'antibio-gouvernance sur les prescriptions d'antibiotiques. Décrire l'évolution des infections tardives (sepsis et bactériémie) et l'évolution des pratiques liées aux KT.

Matériel et Méthodes : Nous avons mené une étude monocentrique, au CHU de Toulouse, rétrospective observationnelle avant-après. Nous avons inclus tous les NN de moins de 28 jours admis en USIN ou en réanimation néonatale ayant porté un cathéter central, du 1^{er} janvier au 30 juin en 2013 (période 1) et 2020 (période 2), soit 188 NN en période 1 (322 KT) et 236 NN en période 2 (350 KT). Le critère de jugement principal était la durée cumulée d'antibiotiques pour IT en jours (days of therapy, DOT), les critères de jugement secondaires étaient la durée de KT, l'incidence des sepsis lié au KT (SLC) et des bactériémies liées au KT (BLC), la microbiologie des hémocultures et culture des KT.

Résultats : La durée médiane d'antibiotiques était de 13,5 DOT sur la période 1 pour 11 DOT sur la période 2 ($p=0,2374$). La vancomycine était l'antibiotique le plus prescrit (129 sur 143 patients traités par antibiotiques), la durée médiane de vancomycine a diminué de 8 DOT en période 1 à 6 DOT en période 2 ($p=0,0216$), soit un OR ajusté à 0,913 (IC95% 0,834-1,000, $p=0,0497$). La durée de maintien des KTECC a significativement diminué entre les deux périodes, avec une durée médiane par cathéter de 13 à 8 jours ($p<0,001$) ainsi qu'une diminution de l'incidence des sepsis sur ces KTECC de 34,8 à 24,04 pour 100

KT ($p=0.033$). Il n'y a pas eu de différence sur les critères secondaires pour les KTVO et les KTC. En population d'étude il n'y a pas eu de différence significative sur l'évolution des SLC et BLC, avec une densité d'incidence en période 1 à 29,39 pour 1000 j-KT de SLC et de 12,9 pour 1000 j-KT des BLC puis en période 2 de 33,62 pour 1000 j-KT de SLC et de 15,3 pour 1000 j-KT des BLC. Une analyse en sous-groupes d'âges gestationnels a montré une diminution du taux d'incidence des sepsis chez les 28-32 SA de 18,75 à 10,12 pour 100 KT ($p = 0,034$). 75% des micro-organismes isolés sur les hémocultures et les cathéters étaient des Staphylocoques à coagulase négative.

Conclusion : L'intervention hebdomadaire de l'équipe d'antibio-gouvernance dans les services a permis une diminution du nombre de jours de traitement par vancomycine pour infection tardive, malgré l'absence d'impact mis en évidence tous antibiotiques confondus. Les BLC sont stables mais les SLC et les durées de KT ont diminué chez les 28-32SA.

1) Introduction

Les nouveau-nés hospitalisés en soins critiques, et en particulier prématurés et petits pour l'âge gestationnel, étant particulièrement susceptibles aux infections bactériennes, les antibiotiques sont largement prescrits dans ces unités (1). Les conséquences d'une antibiothérapie prolongée dans les premières semaines de vie sur l'établissement du microbiote sont de plus en plus décrites. La dysbiose semble être impliquée dans la morbidité des nouveau-nés à court (2) et long terme (3), avec la survenue entre autre d'entérococolite ulcéro-nécrosante (ECUN), de dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) et d'infections tardives (IT). Sur le plan collectif, nos prescriptions d'antibiotiques restent un enjeu majeur dans la lutte contre l'émergence de bactéries multirésistantes (4).

Le sepsis néonatal est souvent difficile à définir et confirmer (5), alors que ses conséquences sont non négligeables (6). Beaucoup de situations cliniques non spécifiques peuvent correspondre à une infection précoce ou tardive, mais la documentation microbiologique est très inconstante et tardive (7). La présence d'un cathéter central (KT), est un facteur de risque majeur d'infection tardive (8) et/ou de bactériémie et nous incite à traiter rapidement toute situation suspecte.

A défaut de nouveaux traitements, ces dernières années ont été marquées par la formalisation de stratégies d'antibio-gouvernance pour promouvoir le bon usage des antibiotiques en néonatalogie (9). Ces stratégies ont un bénéfice bien démontré dans la population générale mais sont moins étudiées en néonatalogie (10).

L'objectif de notre étude était de décrire l'impact de l'intervention hebdomadaire d'une équipe d'antibio-gouvernance sur les prescriptions d'antibiotiques chez les nouveau-nés porteurs de voie centrale. Notre objectif secondaire était de décrire l'évolution des pratiques concernant l'usage des KT centraux, des sepsis liées aux cathéter (SLC) et bactériémies liées au cathéter (BLC).

2) Matériel et Méthodes

1. Type d'étude

Nous avons mené cette étude observationnelle rétrospective avant-après dans un centre de niveau III médico-chirurgical, au CHU de Toulouse, France. Notre centre accueille 5000 accouchements par an.

Dans une démarche d'amélioration du suivi des recommandations de traitement par antibiotiques, une réflexion a été menée en 2013. Cela a conduit à la mise en place d'une réunion hebdomadaire de l'équipe d'infectiologie pédiatrique incluant le médecin du laboratoire de bactériologie dans les services de soins critiques néonataux. Un poste de référent antibiothérapie a été créé pour l'ensemble du pôle pédiatrique avec un soutien institutionnel. Ce programme n'avait pas encore été évalué. Nous avons comparé 2 périodes du 1^{er} janvier au 30 juin en 2013 (Période 1) et 2020 (Période 2). Nous avons pu inclure 188 patients sur la Période 1 et 236 patients sur la Période 2 (*Figure 1*).

2. Population

Dans notre centre, les nouveau-nés pouvaient être admis initialement dans deux services distincts : les soins intensifs de néonatalogie (service A, 42 lits, chambres multiples) ou la réanimation pédiatrique polyvalente (service B, 22 lits dont 10 de nouveau-nés, chambres seules). Au cours du séjour les patients pouvaient être transférés d'un service à l'autre, ce qui a été pris en compte dans l'étude (sous-groupe A + B).

Tous les nouveau-nés, admis avant le 28^{ème} jour de vie quel que soit le terme, ayant porté un cathéter central (KTVO, KTECC ou KTC) au cours de leur séjour ont été inclus, quelle que soit la durée de cathéter et le lieu de la pose (service, autre établissement, salle de naissance).

3. Données recueillies

Les données ont été recueillies à partir des comptes-rendus médicaux. Parmi ces données on retrouve :

- Les données générales : sexe, âge gestationnel, poids de naissance (PN) âge à l'admission, provenance, retard de croissance intra-utérin (RCIU), durée de séjour, morbidités en fin de séjour
- Les données KT : nombre de cathéters par patient, âge à la pose, durée de maintien, type, sepsis tardif associé, bactériémie liée au cathéter, devenir au retrait, culture
- Les données SLC/BLC : incidence (pour 100 cathéters) et densité d'incidence (pour 1000 jours-cathéter), critère diagnostic, microbiologie
- Les données de l'antibiothérapie : spécialités reçues lors du séjour, le nombre de jours de traitement (days of therapy, DOT), traitement d'une INBP préalable

Le critère de jugement principal est exprimé en DOT soit la somme cumulée des antimicrobiens utilisés par patient et par jour.

Le traitement d'une infection bactérienne précoce était considéré si débutée avant 48h de vie pour une durée minimale de 48h. Toute antibiothérapie débutée après 48h de vie était incluse dans l'analyse quelle que soit sa durée.

Pour la mesure des densités d'incidence, les jours de cathétérisme à partir de la première hémoculture positive ou de la date de diagnostic du sepsis ont été censurés, seul le 1er évènement survenu par cathéter (SLC ou BLC) a été pris en compte. Le nombre de jours-cathéter été calculé en faisant la somme des jours de maintien des cathéters sans bactériémie ou sepsis (de la date de pose à la date de retrait du cathéter ou de sortie du NN) et des jours de cathétérisme antérieurs à la date de la 1ère hémoculture positive pour les cathéters avec bactériémie (ou antérieurs à la date de diagnostic du sepsis pour les cathéters avec sepsis clinique).

4. Critères diagnostiques

Etaient définis épisodes de sepsis clinique comme l'association de signes cliniques d'infection et élévation de la CRP supérieure ou égale à 15 mg/l ou au moins 2 autres signes biologiques et antibiothérapie adaptée d'au moins à 5 jours ; en l'absence d'hémoculture positive.

Les signes de sepsis étaient ceux définis par l'EMA en 2010 (11) :

Sepsis néonatal	
Signes cliniques	Signes biologiques
<p>Modification de la température corporelle (> 38.5°C ou < 36°C et/ou instabilité thermique)</p> <p>Instabilité cardio-vasculaire (bradycardie < 10^{ème} percentile, tachycardie > +2DS, rythme instable, hypotension < 5^{ème} percentile, diurèse < 1 ml/kg/h, marbrures, signes d'hypoperfusion périphérique)</p> <p>Instabilité respiratoire (apnées, polypnée > +2DS, augmentation des besoins en oxygène, support ventilatoire)</p> <p>Gastro-intestinaux (intolérance alimentaire, diminution de la succion, distension abdominale)</p> <p>Non spécifiques (irritabilité, léthargie, hypotonie, troubles de la conscience)</p>	<p>Leucocytes > 20 G/l ou < 4 G /l</p> <p>Ratio PNN immatures/PNN > 0,2</p> <p>Thrombopénie < 100 G/l</p> <p>CRP > 15 mg/l ou PCT >= 2 ng/ml</p> <p>Intolérance glucidique (glycémie > 1.8 g/l ou < 0.45 g/l avec des apports normaux pour l'âge)</p> <p>Acidose métabolique Base Excess < -10 mEq/l ou lactates > 2 mmol/l</p>

Les critères diagnostic de bactériémie liée au cathéter, adaptés de la conférence de consensus de la SRLF 2003, étaient :

Cas 1	Association d'une bactériémie (quel que soit le site de prélèvement de l'hémoculture) et d'une culture positive du site d'insertion du cathéter ou ombilical au même germe
Cas 2	Association d'une bactériémie (quel que soit le site de prélèvement de l'hémoculture) et d'une culture positive ($> 10^3$ UFC/mL en méthode quantitative de Brun-Buisson du cathéter au même germe (lors du retrait)
Cas 3	Association d'une bactériémie et d'un rapport hémoculture quantitative centrale /hémoculture quantitative périphérique > 5
Cas 4	Association d'une bactériémie et d'un délai différentiel de positivité des hémocultures centrale et périphérique > 2 heures
Cas 5	Absence des critères 1 à 4 et isolement d'un micro-organisme quel qu'il soit dans au moins une hémoculture, avec signes cliniques et/ou biologiques et mise en place d'une antibiothérapie adaptée au moins 5 jours

5. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été représentées par des fréquences et des pourcentages. Les pourcentages ont été testés avec la méthode du X^2 ou le test de Fisher selon les effectifs. Les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane en l'absence de moyenne, et l'étendue. Les médianes ont été testées par un test de Wilcoxon. Pour étudier le lien entre deux variables quantitatives, le coefficient de corrélation de Pearson ou de Spearman a été calculé ainsi que la pente de la droite de régression.

Un modèle multivarié a été proposé pour évaluer et caractériser les relations entre la variable DOT et l'âge gestationnel, le Z-score du PN, le lieu de naissance (inborn/outborn), l'antibiothérapie précoce, le service. Des analyses de régression logistique en modèle complet puis en pas-à-pas descendant ou ascendant selon les cas ont été effectuées. Un ajustement a été réalisé sur l'âge gestationnel et le service. Les OR ont été donnés bruts et ajustés avec un intervalle de confiance à 95%.

6. Protection des données

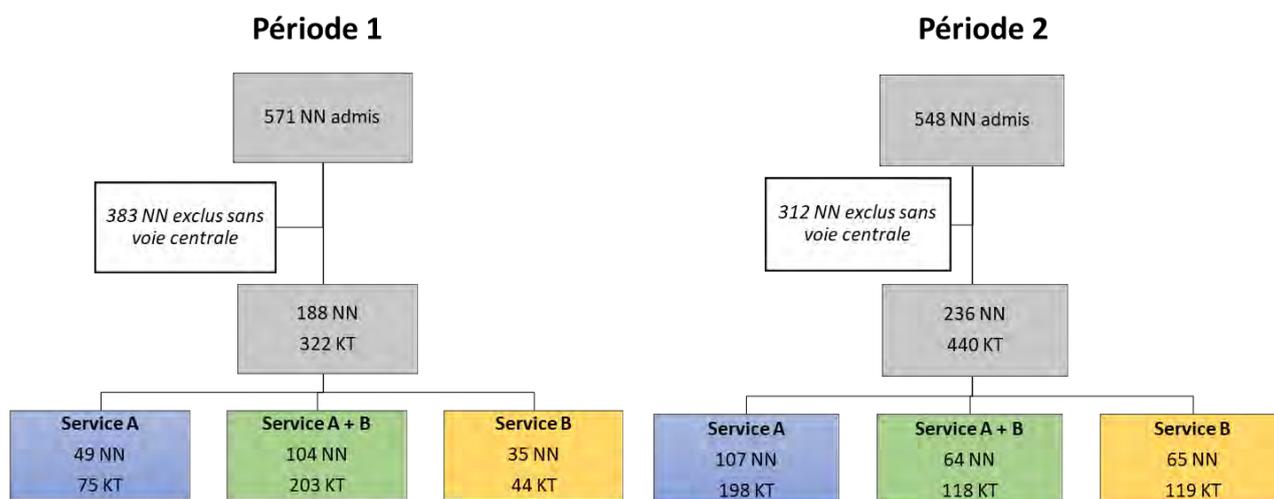
Le recueil de données et leur traitement est conforme à la loi « Informatique et libertés » (méthodologie de référence MR-004).

3) RESULTATS

1. Données démographiques

Nous avons inclus et analysé 188 nouveau-nés sur la période 1 soit 322 cathéters et 197 nouveau-nés sur la période 2 soit 350 cathéters (*Figure 1*). Il n'y avait pas de différence significative entre ces deux périodes sur les données démographiques, présentées *Tableau 1*. L'AG médian était de 32 et 32,5 SA respectivement en période 1 et période 2, avec un PN médian de 1492 g en période 1 et 1717 g en période 2. La répartition des patients dans les services diffère en raison de la création d'une nouvelle unité au sein du service A, absente en 2013, dédiée à l'accueil des extrêmes prématurés en priorité (4 lits), ce qui a modifié le parcours de soins de cette population de patients. Cette répartition est représentée par sous-groupes d'âges gestationnels (*Figure 2*). La mortalité a eu tendance à diminuer, de 11,7 à 7,2 % ($p=0,1288$). Il y a eu une diminution non significative ($p=0,073$) du critère hémorragie intraventriculaire de haut grade ou leucomalacie périventriculaire avec 18 cas en période 1 et 12 cas en période 2. Les dysplasies broncho-pulmonaires, rétinopathies et entérocolites n'ont pas évolué de façon significative.

Figure 1 : Diagramme de flux



NN nouveau-né ; KT cathéter central

Figure 2 : Répartition des classes d'âge gestationnel par service

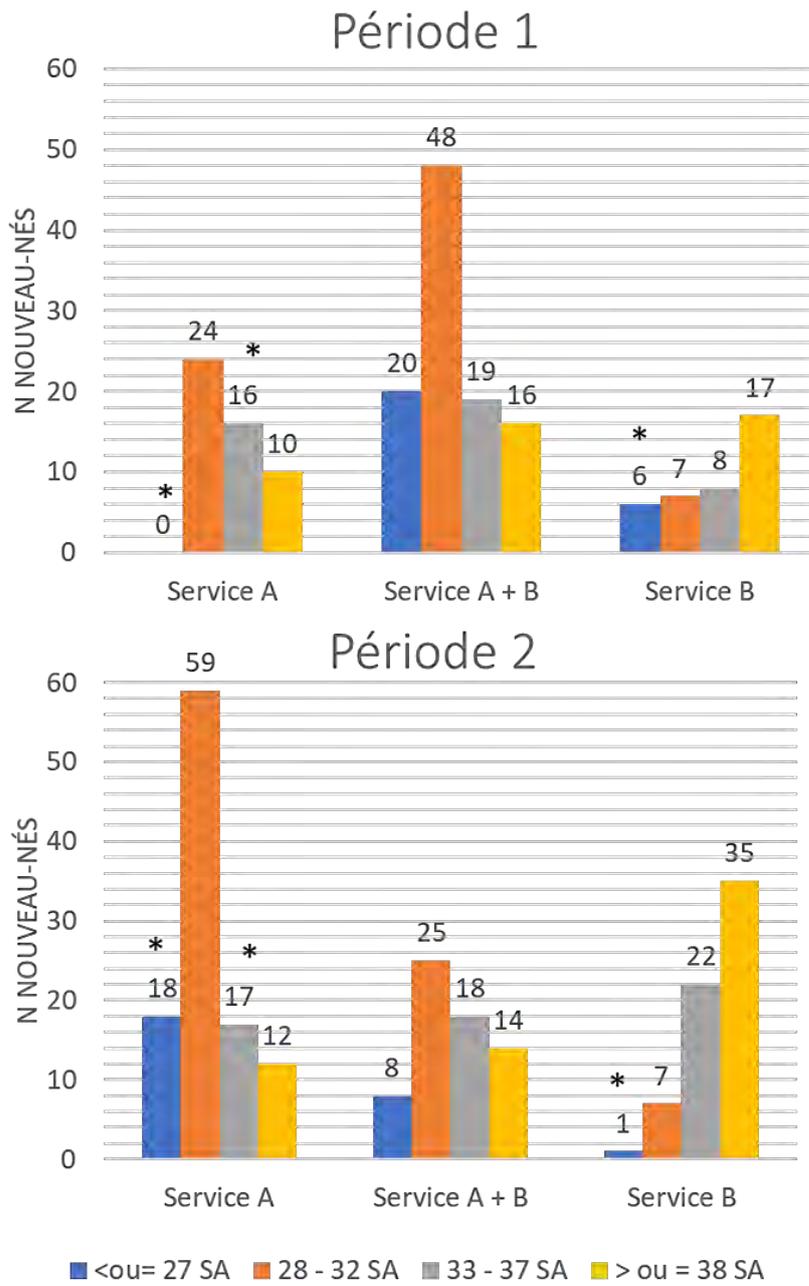


Tableau 1 : Données démographiques			
	Période 1	Période 2	p
N =	188	236	
<i>A - Paramètres d'entrée</i>			
Sexe masculin (%)	104 (55,32)	129 (54,66)	0,92
Age gestationnel [IIQ] (SA)	32 [29-37]	32,5 [30-38]	0,3226
< ou = 27 SA	26 (13,8)	27 (11,44)	0,4599
28 – 32 SA	76 (40,4)	91 (38,56)	0,6960
33 – 37 SA	43 (22,9)	57 (24,15)	0,7577
> ou = 38 SA	43 (22,9)	61 (28,5)	0,4793
Poids de naissance [IIQ] (g)	1492 [1157-2766]	1717 [1235-2912]	0,2666
RCIU (%)	37 (19,6)	59 (25)	0,1935
Inborn (%)	136 (72,34)	153 (64,83)	0,1155
Antibiothérapie avant H48 (%)	117 (62,37)	135 (57,5)	0,2741
<i>B - Paramètres de sortie</i>			
Durée d'hospitalisation [IIQ] (jours)	26 [11-49]	20 [10-40]	0,0726
Durée de catheter [IQR] (jours)	10 [4-21]	9 [5-15]	0,7750
Ratio moyen d'utilisation *	0,45	0,43	0,8675
Age corrigé à la sortie (SA)	37,71 [35,14-40,03]	37,36 [34,68-40]	
Service A (%)	49 (26,06)	107 (45,34)	<0,001
Service A + B (%)	104 (55,32)	64 (27,12)	<0,001
Service B (%)	35 (18,62)	65 (27,54)	0,0380
Pas d'ATB secondaire (%)	124 (65,96)	157 (66,53)	0,9179
Mortalité (%)	22 (11,7)	17 (7,2)	0,1288
Transfert extérieur (%)	75 (39,89)	108 (45,76)	0,2375
HIV haut grade ou LPV (%)	18 (9,5)	12 (5,08)	0,073
Dysplasie broncho-pulmonaire (%)	20 (10,6)	20 (8,47)	0,4489
Rétinopathie du prématuré (%)	3 (1,59)	8 (3,38)	0,2483
Entérocolite ulcéro-nécrosante (%)	2 (1,06)	3 (1,27)	0,8442
IIQ intervalle interquartile ; SA semaines d'aménorrhée ; RCIU retard de croissance intra utérin ; *N jours d'hospitalisation/N jours de KT ; HIV hémorragie intra-ventriculaire ; LPV leucomalacie périventriculaire			

2. Prescriptions d'antibiotiques

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur la durée totale d'antibiotiques, avec une médiane de 13,5 DOT sur la période 1 pour 11 DOT sur la période 2 ($p=0,2374$) (Tableau 2). Pour la vancomycine, antibiotique le plus prescrit (129 patients sur 143 ayant reçu des antibiotiques ont eu de la vancomycine) nous avons pu observer une diminution de la durée de traitement soit une médiane de 8 DOT en période 1 puis 6 DOT en période 2 ($p=0,0216$). L'analyse en sous-groupe d'âge gestationnel a montré une différence significative uniquement sur la durée de vancomycine chez les moins de 27 SA pour qui la durée médiane de traitement passe de 10 à 6 DOT ($p=0,0068$).

Tableau 2 : Durée du traitement antibiotique avant-après					
	Période 1		Période 2		p
	n/N*		n/N*		
Durée d'antibiotiques totale [IIQ] (DOT)	64/188	13,5 [8-27]	79/236	11 [7-21]	0,2374
< ou = 27 SA	17/26	21 [12-34]	23/27	21 [9-34]	0,6440
28 – 32 SA	29/76	13 [7-21]	22/91	10,5 [7-17]	0,4111
33 – 37 SA	11/43	15 [11-30]	13/57	13 [7-16]	0,4082
> ou = 38 SA	7/43	8 [5-15]	21/61	8 [6-16]	0,8950
Durée de vancomycine [IIQ] (DOT)	58/188	8 [5-11]	71/236	6 [4-10]	0,0216
< ou = 27 SA	15/26	10 [9-14]	21/27	6 [5-9]	0,0068
28 – 32 SA	26/76	7 [5-12]	20/91	7 [2,5-10]	0,4203
33 – 37 SA	11/43	8 [5-11]	10/57	5,5 [4-7]	0,2559
> ou = 38 SA	6/43	2,5 [2-7]	20/61	5 [4-7]	0,2187

* Patients traités/patients totaux ; DOT days of therapy ; IIQ intervalle interquartile ; SA semaines d'aménorrhée

3. Critères de jugement liés aux KT

La répartition des différents types de cathéters dans les services est présentée Figure 3.

On note une diminution significative de la durée de maintien des KTECC entre les deux périodes, avec une durée médiane par cathéter qui passe de 13 à 8 jours ($p<0,001$) (Tableau 3). Il n'y a pas de différence entre les deux périodes sur les durées de KTVO (médiane de 2 jours) et de KTC (médiane de 7,5 jours).

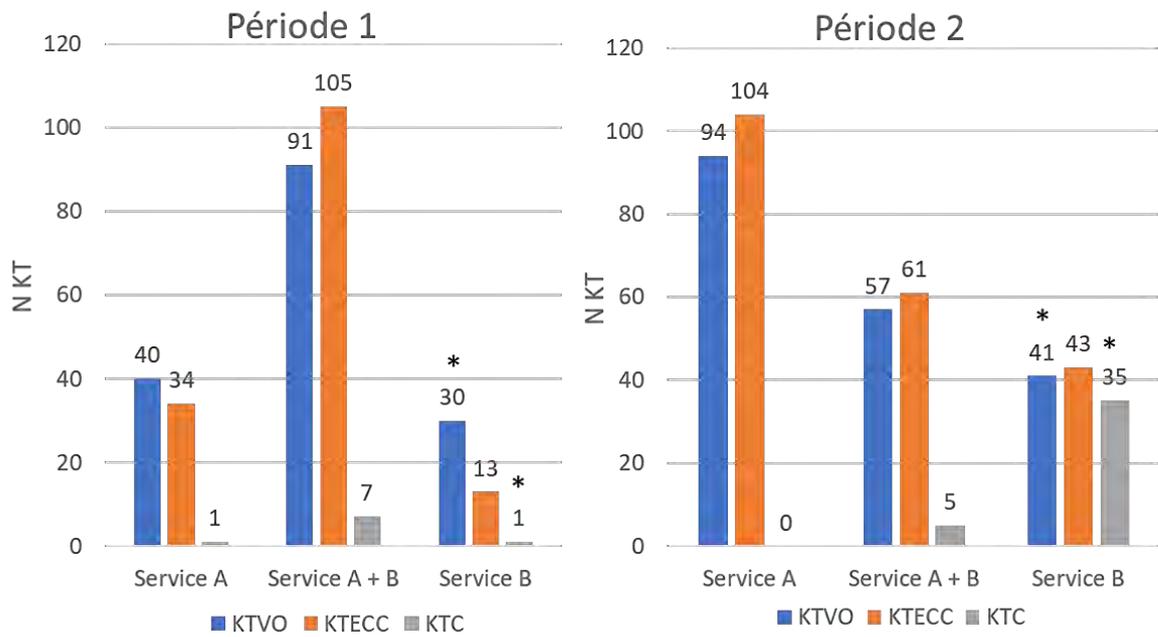
On retrouve, entre les deux périodes, une diminution significative des durées globales de cathéter dans le groupe des 28-32 SA : 12 à 9 jours avec $p=0,03$ (*Figure 4*). Aucune modification n'est observée dans les autres sous-groupes d'âge gestationnel. Une analyse par service a été menée et a retrouvé également une diminution des durées de cathéter chez le groupe de patients A+B (15 à 12,5 jours $p=0,035$) (*Tableau 4*). La majorité des nouveau-nés ayant ce parcours de soin sont des 28-32 SA (*Figure 2*).

En parallèle, il existe une augmentation significative des durées de cathéter dans le service B (médiane de 3 à 5 jours, $p=0,0019$) mais concomitante d'une augmentation franche de l'effectif de patients et de cathéters (notamment KTC) et d'une augmentation de la durée médiane d'hospitalisation (6 à 10 jours $p=0,0018$) (*Figure 4*).

Le nombre de cathéters distincts par patient était superposable sur les deux périodes avec 55% des enfants ayant eu un seul cathéter au cours du séjour, 30 % ayant eu deux cathéters et moins de 10 % ayant eu 3 cathéters ou plus (maximum 6 pour un même enfant) (*Figure 5*).

La raison du retrait était, de façon homogène entre les deux périodes : 50% d'arrêt d'utilisation, 31 % de relai pour un autre cathéter, 7 à 9% de dysfonction, 2,5 à 3,5% de retrait pour infection (8 KT période 1 et 15 KT période 2) (*Figure 6*).

Figure 3 : Répartition des types de cathéter par service



KTVO cathéter veineux ombilical ; KTECC cathéter épicutanéocave ; KTC autre cathéter veineux central
 * $p < 0.05$ entre période 1 et 2

Figure 4 : Durées d'hospitalisation et de cathéter par classe d'âge gestationnel

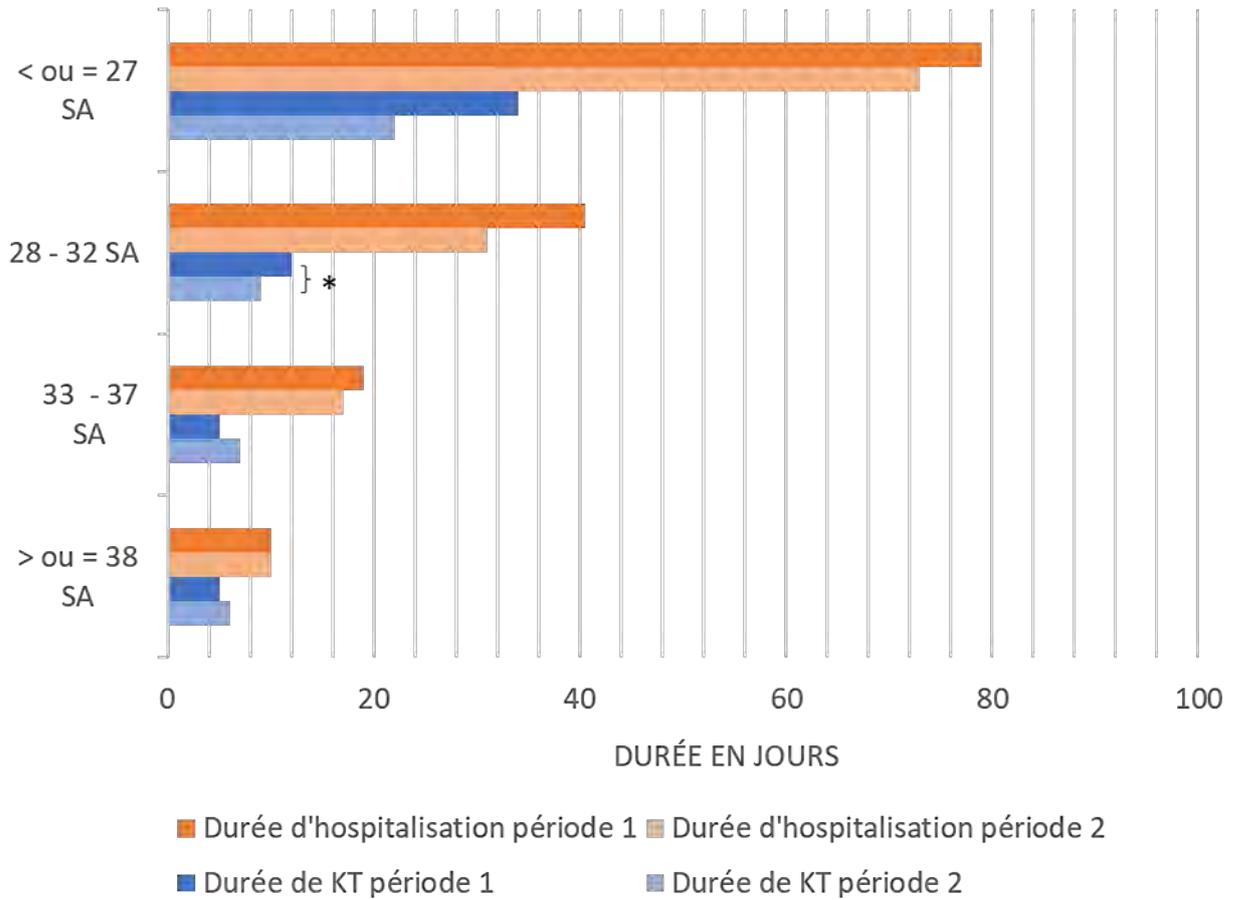


Figure 5 : Nombre de cathéter par patient (% patients)

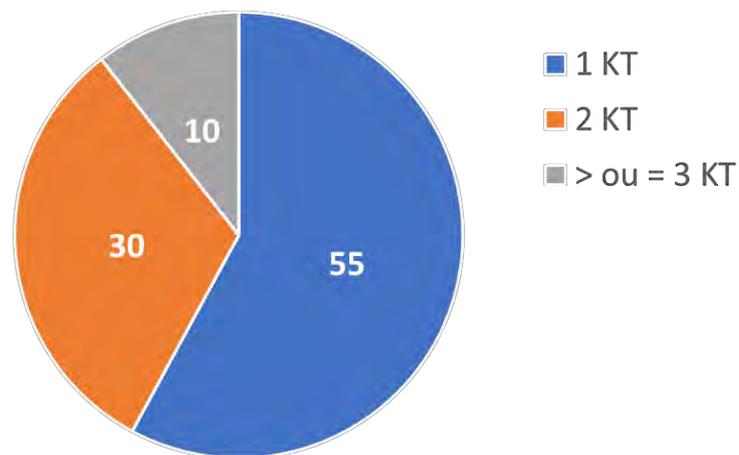
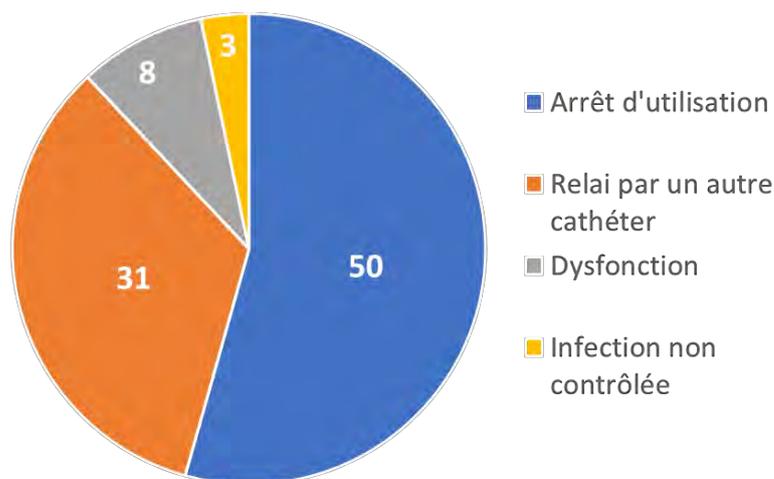


Figure 6 : Motif de retrait du cathéter (% cathéters)



4. Sepsis et bactériémie liés aux cathéters

Les critères de définition des bactériémies liées au cathéter étaient dans 75 à 80% des cas le cas 5, sinon il s'agissait du cas 1 ou 2.

Nous observons une augmentation non significative de la densité d'incidence des SLC, qui était de 29,39 pour 1000 j-KT en 2013 et de 33,62 pour 1000 j-KT en 2020 (*Tableau 5*). De même, la densité d'incidence des BLC était de 12,87 pour 1000 j-KT en 2013 et de 15,31 pour 1000 j-KT en 2020. Néanmoins, le taux d'incidence des SLC a diminué, toujours de façon non significative, de 19,25 à 17,25 pour 100 KT, ainsi que le taux d'incidence des BLC de 9,63 à 8,64 pour 100 KT.

L'analyse en sous-groupes d'âge gestationnel (*Tableau 5*) montre une diminution du taux d'incidence des sepsis chez les 28-32 SA de 18,75 à 10,12 pour 100 KT ($p = 0,034$), avec un taux d'incidence de BLC dans ce même groupe de population qui diminue de 9,03 à 5,95 pour 100 KT en 2020 de façon non significative ($p=0,38$). Il n'y a pas de différence significative pour les autres sous-groupes d'AG.

Concernant les sepsis selon le type de cathéter (*Tableau 3*), leur incidence diminue pour les sepsis sur KTECC, de 34,8 à 24,04 pour 100 KT ($p=0,033$), alors que la survenue de sepsis est stable sur les autres types de cathéter. L'incidence des bactériémies n'a pas

évolué de façon significative entre les deux périodes pour tous types de cathéters (*Tableau 3*), malgré une diminution de 18,42 à 13,94 pour 100 KT pour les KTECC.

Selon les services, les SLC ont eu tendance à augmenter de 8 à 16.67 pour 100KT dans le service A ($p=0.0813$) et de 11.36 à 21.85 pour 100KT dans le service B ($p=0.1775$), alors qu'on observe une diminution de 25.12 à 16.26 pour 100 KT dans le service A + B (*Tableau 4*). Il n'y a pas d'évolution significative des BLC quel que soit le service.

Tableau 3 : Analyse par type de cathéter

	KTVO			KTECC			KTC		
	Période 1	Période 2	<i>p</i>	Période 1	Période 2	<i>p</i>	Période 1	Période 2	<i>p</i>
N =	161	192		152	208		9	40	
Durée médiane [IIQ]	3 [2-4]	2 [2-3]	0,1240	13 [8-20]	8 [5-12]	<0,001	7 [4,5-11,5]	7,5 [3,5-10]	0,8196
Sepsis lié au KT (incidence p-100KT)	4,35	7,29	0,2679	34,8	24,04	0,0333	22,22	37,5	0,4668
Bactériémie liée au KT (incidence p-100KT)	1,8	2,6	0,7320	18,42	13,94	0,3062	0	10	1,0000
Culture > 10³ (%)	6,83	6,25	0,8322	4,61	3,85	0,7224	22,22	17,5	0,6631

IIQ intervalle interquartile ; KTVO cathéter veineux ombilical ; KTECC cathéter épi-cutanéocave ; KTC autre cathéter veineux central

Tableau 4 : Analyse par service

	Service A			Service A + B			Service B		
	Période 1	Période 2	<i>p</i>	Période 1	Période 2	<i>p</i>	Période 1	Période 2	<i>p</i>
N NN	49	107		104	64		35	65	
Durée médiane d'hospitalisation [IIQ]	26 [17-41]	21 [11-49]	0,5134	39 [18-66]	33,5 [19-50]	0,3189	6 [3-10]	10 [6-19]	0,0013
Durée médiane de KT par patient [IIQ]	6 [3-12]	7 [5-14]	0,1467	15 [5-27]	12,5 [4,5-19]	0,0355	4 [1-7]	8 [4-15]	0,0002
Ratio moyen d'utilisation*	0,27	0,37	0,0533	0,42	0,32	0,0205	1	0,88	0,6974
N KT	75	198		203	123		44	119	
Sepsis lié au KT (incidence p-100KT)	8	16,67	0,0813	25,12	16,26	0,0719	11,36	21,85	0,1775
Bactériémie liée au KT (incidence p-100KT)	8	7,07	0,7973	11,33	12,20	0,8594	4,55	7,56	0,7288

*NN nouveau-né ; KT cathéter central ; IIQ intervalle interquartile ; *N jours KT/N jours d'hospitalisation*

Tableau 5 ; Sepsis et bactériémies liés aux cathéters			
	Période 1	Période 2	p
Sepsis lié au KT			
Densité d'incidence (p-1000J-KT)	29,39	33,62	0,689
Incidence (p-100 KT)	19,25	17,95	0,648
< ou = 27 SA	26,23	36,84	0,2026
28-32 SA	18,75	10,12	0,0340
33-37 SA	20	17,02	0,6721
> ou = 38 SA	12,28	17,65	0,4966
Bactériémie liée au KT			
Densité d'incidence (p-1000J-KT)	12,87	15,31	0,4701
Incidence (p-100 KT)	9,63	8,64	0,637
< ou = 27 SA	18,03	21,05	0,8293
28-32 SA	9,03	5,95	0,3855
33-37 SA	6,67	5,32	0,7366
> ou = 38 SA	5,26	6,86	1,0000
<i>KT cathéter central ; SA semaines d'aménorrhées</i>			

5. Microbiologie

90 % des cathéters étaient envoyés en culture après le retrait, quelle que soit la période. Pour 70% des cathéters colonisés (culture > 10³ UFC/ml), il n'y avait pas de bactériémie significative associée. Pour 22 à 26% de ces cathéters colonisés, le germe retrouvé sur les KT était identique à celui retrouvés sur l'hémoculture bactériémique. Le reste des cathéters, entre 2 et 5 %, étaient colonisés par un germe différent de celui de la bactériémie associée.

Les espèces identifiées sur les hémocultures bactériémiques et sur les cathéters colonisés sont présentés *Tableau 5 et 6*. La répartition des espèces bactériennes semble homogène sur les deux périodes. Sur les hémocultures, on note une prédominance des staphylocoques à coagulase négative à hauteur de 75 %. Les espèces de SCN isolées le plus fréquemment étaient *S. epidermidis* (30-42%) et *S. haemolyticus* (24-33%). Les cathéters colonisés sont également dominés par les SCN.

Le profil de résistance des SCN était identique sur les deux périodes avec 75% de résistance à la méticilline. Il y a eu deux *S. epidermidis* résistants à la vancomycine sur la

période 2, dont les cas sont brièvement présentés (*Tableau 7*). Parmi les *S. aureus*, un sur les trois observés était résistant à la méticilline en période 1 et deux sur les quatre observés en période 2. Les *S. aureus* méti-R de la période 2 ont posé des difficultés thérapeutiques et ont pu être traités par daptomycine (*Tableau 7*). Il n'y a pas eu d'entérobactérie BLSE parmi les germes retrouvés.

Tableau 6 : Micro-organismes isolés sur les bactériémies liées aux cathéters		
	Période 1	Période 2
N hémocultures positives	31	38
N micro-organismes	33	45
Cocci Gram +		
<i>Staphylococcus aureus</i> (%)	3 (9)	4 (8,8)
Staphylocoques à coagulase négative (%)	25 (75)	33 (73)
<i>S. Epidermidis</i> (%)	10 (30)	19 (42)
<i>S. Haemolyticus</i> (%)	11 (33)	11 (24)
<i>S. Capitis</i> (%)	1 (3)	0
Autres (%)	3 (9)	3 (6,6)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	2
<i>Streptococcus agalactiae</i> (B)	1	0
Autres streptocoques hémolytiques (C,G)	0	1
Bacilles Gram -		
<i>Escherichia coli</i>	1	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0
Levures		
<i>Candida albicans</i>	0	2

Tableau 7 : Micro-organismes isolés sur la culture des cathéters (> 10 ³ UFC/ml)		
	Période 1	Période 2
N cathéters colonisés	19	29
N micro-organismes	20	38
Cocci Gram +		
Staphylococcus aureus (%)	1 (5)	2 (5,2)
Staphylocoques à coagulase négative (%)	18 (90)	33 (86)
<i>S. Epidermidis</i> (%)	9 (45)	21 (55)
<i>S. Haemolyticus</i> (%)	4 (20)	8 (21)
<i>S. Capitis</i> (%)	0	0
Autres (%)	5 (25)	4 (10)
Enterococcus faecalis	0	1
Enterococcus non spécifiés	1	0
Bacilles Gram -		
Klebsiella pneumoniae	0	1
Escherichia coli	0	1

Tableau 8 : Cas de staphylocoques multi-résistants								
	Service	AG	PN (z-score)	INBP	BLC	Thrombose	Traitement	Evolution
S. epidermidis	A	27 SA	985 g (+ 0,1 DS)	Non	J14	KTECC	Vancomycine → daptomycine à J2 de traitement (ABG)	Favorable
	A	24 SA	650 g (0 DS)	Non	J6	Non	Vancomycine → daptomycine à J12 de traitement	Stérilisation des hémocultures Décès sur dégradation respiratoire à J23
S. aureus	A	33 SA	1280 g (-1,9 DS)	Non	J3	KTECC	Vancomycine → daptomycine à J8 de traitement + amoxicilline pour BLC à E. Faecalis	Favorable Contexte d'ichtyose congénitale
	A + B	26 SA	800 g (- 0,3 DS)	Non	J5	KTVO	Vancomycine → daptomycine à J6 de traitement	Favorable BLC à E.Cloacae à J29

AG âge gestationnel ; PN poids de naissance ; INBP infection bactérienne néonatale précoce ; BLC bactériémie liée au cathéter ; SA semaines d'aménorrhée ; KTECC cathéter épicutané cave ; KTVO cathéter veineux ombilical ; ABG antibiogramme

6. Analyse multivariée

Un modèle multivarié a été proposé pour étudier l'effet de l'âge gestationnel, du z-score du poids de naissance, du service, du lieu de naissance et de l'antibiothérapie néonatale sur la durée d'antibiothérapie secondaire. Il n'y avait pas de différence sur la durée totale d'antibiotiques ajusté sur l'âge gestationnel et le service mais la différence reste significative pour la vancomycine avec un odds ratio ajusté de 0.913 (IC95% 0.834-1.000, $p=0.0497$).

4) Discussion

L'objectif de ce travail était de décrire l'impact d'une réunion hebdomadaire de l'équipe d'antibio-gouvernance dans les services de soins prenant en charge des nouveau-nés porteurs de voie centrale sur les prescriptions d'antibiotiques et la survenue de sepsis et bactériémies liés aux KT. Notre étude a porté sur l'évaluation des pratiques avant et après la mise en place de réunions d'antibio-gouvernance dans les services de réanimation néonatale du CHU de Toulouse. Cette intervention n'avait pas encore été évaluée.

Notre objectif principal était de décrire l'impact sur les durées d'antibiotiques. Nous avons pu mettre en évidence que la durée médiane totale d'antibiothérapie n'était pas différente entre les deux périodes sauf en ce qui concerne la vancomycine, premier antibiotique prescrit qui a vu sa durée diminuer significativement. Nous avons également observé une diminution de la durée de cathéter et du nombre de sepsis liés au cathéter dans certains groupes de patients.

Trois types de cathéter (KTVO, KTC et KTECC) sont utilisés en réanimation néonatale et néonatalogie. Notre étude n'a pas montré de modification significative sur les paramètres étudiés concernant les KTVO. L'utilisation de tels cathéters est fréquente en néonatalogie, mais de nombreux centres lui préfèrent la voie veineuse périphérique ou le KTECC d'emblée pour réduire le risque septique et thrombotique. Dans le registre de surveillance des cathéters Néocat portant sur 17 centres de néonatalogie, on observe en 2019 que 88% des enfants inclus avaient été porteurs d'un KTVO. Dans notre étude 80 à 85% des enfants étaient porteurs de KTVO pour une durée médiane de 2 jours. Nos résultats concernant les KTC sont difficiles d'interprétation du fait d'une grande variation d'effectif. En revanche, concernant les KTECC, nous avons montré une diminution de leur durée d'utilisation (13 jours vs 8 jours) avec des valeurs qui sont moindres que celles décrites dans la littérature puisque en médiane la durée des KTECC est de 10 jours (12). Ceci est probablement en lien avec l'application des nouvelles recommandations de l'EPSGHAN en 2018 (13). En effet, on recommande l'application de protocoles de nutrition entérale beaucoup plus agressifs pour les grands prémés et les petits poids pour l'AG. Cela semble s'accompagner d'une tendance à une diminution de la durée globale d'hospitalisation (durée médiane 26 à 20 jours, $p=0.0726$).

Nous n'avons pas trouvé de différence significative sur la survenue de bactériémies liées aux cathéters. Néanmoins, entre les deux périodes, l'orientation des enfants a été modifiée par la création en 2017 d'une unité de soins au sein du service A dédiée à la prise en charge réanimatoire des extrêmes prématurés et en parallèle, une augmentation de l'activité de chirurgie des cardiopathies congénitales dans le service B. Ces modifications de pratiques se sont accompagnées d'une augmentation non significative de l'incidence des sepsis (8 à 16.67 % service A et 11.36 à 21.85 % service B). Ceci semble être contrebalancé par une diminution des sepsis pour les enfants ayant eu le parcours de soin A + B. Dans le service B les durées d'hospitalisation et de KT ont également augmenté de façon très significative. L'impact de la réunion d'antibio-gouvernance sur la survenue des bactériémies est donc difficile à évaluer dans ce contexte. L'impact de l'intervention est également à pondérer par l'évolution de la prise en charge des nouveau-nés, notamment l'expansion des soins de développement et la promotion du peau à peau, qui ont montré un effet protecteur contre les infections (2), et une augmentation possible des taux d'allaitement maternel.

Nous avons choisi de regarder séparément les sepsis liés au KT (association de signes cliniques d'infection et élévation de la CRP supérieure ou égale à 15 mg/l ou au moins deux autres signes biologiques et antibiothérapie adaptée d'au moins 5 jours ; en l'absence d'hémoculture positive) reflet de la pratique quotidienne, et les bactériémies liées au KT (association d'une hémoculture positive et d'un SLC ou d'un KT colonisé au même germe au retrait ou d'un prélèvement positif au même germe au point de ponction) qui représentent les infections documentées. Il n'y avait pas de différence sur l'ensemble de la population d'étude, mais l'analyse en sous-groupe a mis en évidence une diminution de l'incidence des sepsis chez les 28-32 SA, constituant 40% des nouveau-nés étudiés. La littérature tend à montrer l'absence d'association entre la durée de KTECC et la survenue d'infection liée au KT, en général définies comme les bactériémies liées aux KT (12).

Dans notre étude, la durée de KT a diminué entre les deux périodes et cela s'est accompagné d'une diminution de la survenue de sepsis (34,8 vs 24 pour 100 KT ; $p=0,0033$). Selon la définition du sepsis lié au KT, cette diminution pourrait être liée soit à des situations cliniques et biologiques moins fréquentes, soit à une diminution de la durée d'antibiotiques minimale de 5 jours pour la définir. Depuis la mise en place des

réunions d'antibio-gouvernance et l'utilisation de marqueurs cliniques et biologiques plus pertinents, l'antibiothérapie est arrêtée rapidement en l'absence de preuve formelle d'infections. Nous n'avons pas construit l'étude pour isoler les antibiothérapies < 5 jours, telle que décrit dans la définition sur le nombre de jours cumulés d'antibiotiques chez nos patients pour comparer les deux périodes. Chez les prématurés et nouveau-nés réanimatoires, la définition du sepsis pose encore des questions (5) et la présence d'un KT central rend la prescription d'antibiotiques inévitable dans de nombreuses situations cliniques critiques. S'il est plus difficile d'intervenir au moment de cette prescription, la diminution des jours de traitement dans notre étude est le reflet d'une meilleure prise en charge en aval de la prescription.

L'objectif principal des réunions d'antibio-gouvernance était de s'assurer que les patients soient traités dans le respect des recommandations pour un usage raisonné des antibiotiques. D'autres équipes ont pu évaluer ce type d'intervention en USIN avec un effet bénéfique pour identifier des prescriptions inappropriées d'antibiotiques (14). Un des premiers leviers permettant de diminuer la prescription d'antibiotiques est la définition du sepsis, de la bactériémie et de la colonisation des cathéters. En effet, dans nombre de cas la culture des cathéters est positive alors que l'enfant ne présente aucun signe clinique et une antibiothérapie est mise en place de manière inopportune. La discussion au sein de l'équipe d'antibio-gouvernance a permis de limiter les prescriptions d'antibiotiques en présence de colonisation bactérienne (15). Entre les deux périodes étudiées nous constatons une augmentation du nombre de spécialités utilisées (15 en 2013 versus 21 en 2020) ce qui peut correspondre à une meilleure adaptation du traitement antibiotique aux spécificités de chaque patient et de chaque germe retrouvé. La discussion autour de l'antibiogramme est un élément clé des réunions d'antibio-gouvernance. Des antibiotiques peu utilisés précédemment sont mis en avant face à de nouvelles problématiques de résistance ou de tolérance, comme la daptomycine. Parmi les interventions en amont, nous avons également pu mettre en place une liste d'antibiotiques spécifiques à prescription limitée et validée par la pharmacie.

L'épidémiologie bactérienne de nos services est cohérente avec les données nationales avec une majorité de SCN (75%) (16). La répartition de ces SCN selon les données Néocat 2019 était de 20% de *S. haemolyticus* et 20% de *S. capitis*, alors que nous avons peu de *S. capitis* (maximum 3%) et plus de *S. haemolyticus* (30%). La pression de sélection reste

malgré tout forte et explique l'apparition de clones résistants (dont des *S. haemolyticus* apparus ultérieurement). C'est un enjeu majeur de l'antibio-gouvernance.

Les forces de notre étude sont l'exhaustivité des nouveau-nés sélectionnés, représentant toute la population exposée aux cathéters centraux en période néonatale. Nous avons pu analyser un effectif conséquent de patients pour une étude monocentrique. L'analyse multivariée a permis de s'affranchir en partie de l'effet de classe dans cette population hétérogène avec des âges et de poids de naissance très variables. L'évaluation de l'intervention plusieurs années après sa mise en place permet d'observer les effets pérennes.

La faiblesse principale de l'étude est son caractère observationnel rétrospectif à faible niveau de preuve. Nous avons été limités dans le recueil des données par l'accessibilité uniquement des comptes rendus médicaux, en l'absence de dossier patient et de prescriptions informatisées. Un certain nombre de données surveillées par le réseau Néocat ont été recueillies mais exclues du fait de trop nombreuses données manquantes (matériaux utilisés, le siège de KT, l'utilisation des lipides IV, la ventilation associée...) Malgré la taille de l'échantillon, l'incidence des BLC et des cathéters colonisés reste assez faible pour une analyse globale de l'écologie bactérienne. Le parcours de soin des nouveau-nés en plusieurs services reste un biais malgré l'analyse par service et l'ajustement.

5) Conclusion

Après plusieurs années, l'intervention hebdomadaire de l'équipe d'antibio-gouvernance dans les services prenant en charge des nouveau-nés porteurs de voie veineuse centrale n'ont pas permis d'observer une réduction globale de la durée cumulée d'antibiotiques par patient. Nous avons pu observer une diminution pour la durée de vancomycine qui est l'antibiotique le plus prescrit chez ces patients. En parallèle, les durées de de KTECC ont diminué ainsi que le nombre de sepsis associés. Le taux d'incidence des bactériémies liées au KT sont stables, malgré la prise en charge de patients encore plus fragiles. L'existence de ces réunions hebdomadaires est maintenant bien ancrée dans la pratique et un outil majeur pour les praticiens dans la gestion des antibiotiques. Des études complémentaires sont à mener pour évaluer l'apport de cette stratégie d'antibio-gouvernance et l'évolution des infections précoces et tardives, et évaluer l'apport de nouveaux antibiotiques chez les nouveau-nés comme la daptomycine. D'autres actions ayant fait leurs preuves pourraient être mises en place en multipliant les stratégies d'autonomisation et le retour aux équipes, ainsi que des modifications structurelles (informatisation, nouveaux biomarqueurs). L'objectif de diminution des infections tardives sur cathéter central ne semble atteignable que par des actions d'hygiène et « bundles » de soins ou de nouveaux dispositifs médicaux prometteurs.

du et ymons



N 31200

Secrétariat Néonatalogie
Hôpital des Enfants
TSA 70034 - 31059 TOULOUSE cedex 9
Tél. : 05 34 55 84 60

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan



Didier CARRIÉ

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 1):285–91.
2. Esaiassen E, Fjalstad JW, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(7):1858–70.
3. Rozé JC, Ancel PY, Marchand-Martin L, Rousseau C, Montassier E, Monot C, et al. Assessment of Neonatal Intensive Care Unit Practices and Preterm Newborn Gut Microbiota and 2-Year Neurodevelopmental Outcomes. *JAMA Netw open*. 2020;3(9):e2018119.
4. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–55.
5. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, Turner MA, van den Hoogen A, Bliss JM, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. *Pediatr Res [Internet]*. 2020;88(1):14–26.
6. Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, Marret S, Vieux R, Aujard Y, et al. Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants. *Pediatrics*. 2013;132(2).
7. Lutsar I, Chazallon C, Carducci FIC, Trafojer U, Abdelkader B, De Cabre VM, et al. Current management of late onset neonatal bacterial sepsis in five European countries. *Eur J Pediatr*. 2014;173(8):997–1004.
8. Yumani DFJ, Van Den Dungen FAM, Van Weissenbruch MM. Incidence and risk factors for catheter-associated bloodstream infections in neonatal intensive care. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2013;102(7):293–8.
9. Rajar P, Saugstad OD, Berild D, Dutta A, Greisen G, Lausten-Thomsen U, et al. Antibiotic Stewardship in Premature Infants: A Systematic Review. *Neonatology*. 2020;0450:673–86.

10. Davey P, Marwick C, Scott C, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews Interventions to Improve Antibiotic Prescribing Practices for Hospital Inpatients (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(2):Issue 2. Art. No.: CD003543.
11. European Medicines Agency. Report on the expert meeting on neonatal and paediatric sepsis. 2010;44(June):1–6. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-expert-meeting-neonatal-paediatric-sepsis_en.pdf
12. Greenberg RG, Cochran KM, Smith PB, Edson BS, Schulman J, Lee HC, et al. Effect of catheter dwell time on risk of central line-associated bloodstream infection in infants. *Pediatrics*. 2015;136(6):1080–6.
13. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin Nutr*. 2018;37(6):2309–14.
14. Villanueva P, Freyne B, Hickey L, Carr J, Bryant PA. Impact of an antimicrobial stewardship intervention in neonatal intensive care: Recommendations and implementation. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(8):1208–14.
15. Kitano T, Takagi K, Arai I, Yasuhara H, Ebisu R, Ohgitani A, et al. Efficacy of routine catheter tip culture in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Int*. 2018;60(5):423–7.
16. Réseau Néocat. Surveillance des cathéters veineux centraux en néonatalogie. 2021;

Toulouse, le 14 avril 2022

ÉVOLUTION DES INFECTIONS TARDIVES CHEZ LES NOUVEAU-NÉS PORTEURS DE VOIE CENTRALE APRES UNE INTERVENTION HEBDOMADAIRE DE L'ÉQUIPE D'ANTIBIO-GOUVERNANCE

Les nouveau-nés (NN) hospitalisés en soins intensifs (USIN) ou en réanimation néonatale sont souvent exposés aux antibiotiques, d'autant qu'ils sont porteurs d'un cathéter central (KT).

Objectifs : Décrire l'impact d'une intervention hebdomadaire de l'équipe d'antibio-gouvernance sur les prescriptions d'antibiotiques. Décrire l'évolution des infections tardives (sepsis et bactériémie) et l'évolution des pratiques liées aux KT. Matériel et Méthodes :

Nous avons mené une étude monocentrique, au CHU de Toulouse, rétrospective observationnelle avant-après. Nous avons inclus tous les NN de moins de 28 jours admis en USIN ou en réanimation néonatale ayant porté un cathéter central, du 1er janvier au 30 juin en 2013 (période 1) et 2020 (période 2), soit 188 NN en période 1 (322 KT) et 236 NN en période 2 (350 KT). Le critère de jugement principal était la durée cumulée d'antibiotiques pour IT en jours (days of therapy, DOT), les critères de jugement secondaires étaient la durée de KT, l'incidence des sepsis lié au KT (SLC) et des bactériémies liées au KT (BLC), la microbiologie des hémocultures et culture des KT. Résultats : La durée médiane d'antibiotiques était de 13,5 DOT sur la période 1 pour 11 DOT sur la période 2 ($p=0,2374$). La vancomycine était l'antibiotique le plus prescrit (129 sur 143 patients traités par antibiotiques), la durée médiane de vancomycine a diminué de 8 DOT en période 1 à 6 DOT en période 2 ($p=0,0216$), soit un OR ajusté à 0,913 (IC95% 0,834-1,000, $p=0,0497$). La durée de maintien des KTECC a significativement diminué entre les deux périodes, avec une durée médiane par cathéter de 13 à 8 jours ($p<0,001$) ainsi qu'une diminution de l'incidence des sepsis sur ces KTECC de 34,8 à 24,04 pour 100 KT ($p=0,033$). Il n'y a pas eu de différence sur les critères secondaires pour les KTVO et les KTC. En population d'étude il n'y a pas eu de différence significative sur l'évolution des SLC et BLC, avec une densité d'incidence en période 1 à 29,39 pour 1000 j-KT de SLC et de 12,9 pour 1000 j-KT des BLC puis en période 2 de 33,62 pour 1000 j-KT de SLC et de 15,3 pour 1000 j-KT des BLC. Une analyse en sous-groupes d'âges gestationnels a montré une diminution du taux d'incidence des sepsis chez les 28-32 SA de 18,75 à 10,12 pour 100 KT ($p = 0,034$). 75% des micro-organismes isolés sur les hémocultures et les cathéters étaient des Staphylocoques à coagulase négative. Conclusion : L'intervention hebdomadaire de l'équipe d'antibio-gouvernance dans les services a permis une diminution du nombre de jours de traitement par vancomycine pour infection tardive, malgré l'absence d'impact mis en évidence tous antibiotiques confondus. Les BLC sont stables mais les SLC et les durées de KT ont diminué chez les 28-32SA.

EVOLUTION OF LATE-ONSET SEPSIS AND ANTIBIOTIC PRESCRIPTIONS IN NEWBORNS WITH A CENTRAL LINE AFTER A WEEKLY ROUND OF THE ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP TEAM

Neonates (NN) hospitalized in neonatal intensive care units (NICU) are exposed to antibiotics, especially if they have a central venous catheter (CVC). Objective: To describe the impact of a weekly round of the antimicrobial stewardship (AMS) team on antibiotic prescriptions. To describe the evolution of late-onset sepsis (LOS), central line-associated bloodstream infections (CLABSI) and CVC practices. Methods: Single center study in Toulouse's teaching hospital, retrospective before-after. We included all NN admitted into the NICU, with a least one type of CVC (PICC, UVC and other CVC) from January first to June 30th in 2013 (period 1) and 2020 (period 2). Our primary outcome was antibiotic use for LOS quantified by days of therapy (DOT), our secondary outcomes were CVC dwell time, incidence rate of LOS and CLABSI, microbiology. Results: A total of 188 NN were included period 1 (322 CVC) and 236 NN period 2 (350 CVC). Total antibiotic use per patient was 13.5 DOT period 1 and 11 DOT period 2 ($p=0.2374$). Vancomycine was the most prescribed antibiotic (129 out of 143 patients treated with antibiotics), median duration for vancomycine reduced from 8 DOT period 1 to 6 DOT period 2 ($p=0.0216$), with an adjusted OR of 0.913 (IC95% 0.834-1.000; $p=0.0497$). Dwell time for PICCs significantly reduced between the two periods, with a median dwell time by catheter of 13 to 8 days ($p< 0.001$). LOS associated with PICCs reduced from 34.8 to 24.04 per 100 catheters ($p=0.033$). There was no difference for UVCs and other CVCs. Regarding all catheters, there was 29.9 LOS per 1000 catheter-days and 12.9 CLABSI per 1000 catheter-days period 1, then 33.62 LOS per 1000 catheter-days and 15.3 CLABSI per 1000 catheter-days. A subgroup analysis was conducted and showed a reduction of the incidence of LOS for children born between 28 and 32 weeks, from 18.75 to 10.12 per 100 CVC ($p = 0,034$). 75% of the microorganisms isolated from blood and catheter culture were CoNS. Conclusion: A weekly round of the AMS team in our NICU showed a reduction of the use of vancomycine for LOS, despite no impact for all antibiotics. CLABSI were stable and LOS reduced for the infants born at 28-32 weeks.

Mots-clés : nouveau-né, infection tardive, bactériémie liée au cathéter, antibiothérapie, antibio-gouvernance, cathéters centraux

Keywords: newborn, late-onset sepsis, central line-associated bloodstream infection, antibiotic therapy, antimicrobial stewardship, central line

Discipline administrative : Pédiatrie

Directrice de thèse : Dr. Mélinda BENARD

UFR : Université Toulouse III - Faculté de Médecine Toulouse Purpan – 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse - France