

FACULTÉS DE MÉDECINE

Année 2022

2022 TOU3 1577

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Elise PATIN

Le 19 juillet 2022

**EXPOSITION AUX ANTIBIOTIQUES A LA NAISSANCE ET INFECTIONS
NEONATALES BACTERIENNES TARDIVES CHEZ LES PREMATURES DE MOINS DE
32 SEMAINES D'AMENORRHEE AU CHU DE TOULOUSE**

Directrice de thèse : Dr. Mélinda BENARD

JURY

Madame la Professeur Géraldine GASCOIN

Présidente

Madame la Docteur Mélinda BENARD

Directrice de thèse

Monsieur le Docteur Damien DUBOIS

Assesseur

Madame la Docteur Camille BREHIN

Assesseur

Madame la Docteur Marguerite NAU

Assesseur

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. LAZORTES 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. LAZORTES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTES 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-SCHWEITZER 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. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYASSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FRIXINOS 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 LAZORTES 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	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-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. CHAUFOR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVÉAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-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 Embryologique	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. GROLLEAU 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. 2ème classe		Professeurs Associés
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	
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		Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène Mme MALAUDA Sandra

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
M. 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 Benoît	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. DEDUIT 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 Leïla	
Mme PUECH Marielle	

Remerciements

Chers membres du Jury :

À Madame le Professeur Géraldine Gascoin :

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

Soyez assuré de mon profond respect.

À Madame le Docteur Mélinda Bénard

Je te remercie de m'avoir accompagnée dans la conception de cette étude et l'écriture de cette thèse. Merci pour tes corrections, tes encouragements et remarques. Merci également pour tes conseils et encadrement lors de mon passage dans le service de néonatalogie.

Sois assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Damien Dubois

Je vous remercie de siéger dans ce jury et de l'aide que vous nous avez apportée.

Sois assuré de ma gratitude et de mon respect.

À madame le Docteur Camille Brehin

Je te remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury, malgré la distance qui nous sépare. Merci pour ton encadrement et tes conseils, tant lors de mon arrivée dans les urgences en premier semestre que lors de mon premier travail académique. Il me tenait à cœur de partager avec toi ce moment particulier de mon parcours, même si nous n'avons pas travaillé ensemble sur ce sujet.

Sois assurée de ma gratitude et de mon grand respect.

À madame le Docteur Margot Nau

Je te remercie d'avoir accepté de siéger de ce jury, ton premier, mais sûrement pas ton dernier. Merci également de ton aide, tes conseils, ta bonne humeur, ton calme lors des gardes et moments en salle de naissance qui ont été si riches d'enseignements.

Sois assurée de ma gratitude et de mon respect

Un grand merci également à Mme Munzer, pour son aide très précieuse dans l'accomplissement de ce travail. Merci pour les explications, les conseils, la patience dans ma découverte de la science des statistiques. Merci d'avoir répondu à ces dizaines de mails et de questions, avec une clarté et une rapidité incroyable. Sans vous, ce travail n'aurait pas été possible.

À ma famille :

À *mes parents* ; Merci pour le soutien inconditionnel, immatériel et physique. Merci pour l'amour de la science, l'ouverture sur le monde, la volonté de mieux faire, les pots de confitures/foie gras qui apparaissent dans mes placards. J'espère pouvoir vous rendre fiers, de mon parcours et de la personne que je suis devenue grâce à toutes les portes que vous avez ouvertes pour moi.

À *mes grands-parents* ; Papy, merci pour le goût de la montagne, du vin et du scrabble. Mamie, merci pour la douceur, les quenelles et les tartines beurre-chocolat. J'aurais aimé que vous puissiez être avec nous aujourd'hui, je sais que vous auriez été fiers de vos trois petits-enfants.

À *mes frères, Mathieu et Florian* ; Merci pour les souvenirs partagés, les soirées cartes, les jeux, les fous rires, les impros gâteau, les bagarres. Les kilomètres qui nous séparent ne m'empêcheront pas de vous emporter dans mon cœur. Merci d'avoir rendu nos jeunes années aussi palpitantes.

À *Pascale et Pierre-Yves* ; Merci de m'avoir accueilli à bras ouverts dans cette merveilleuse famille qui est la vôtre. Je suis honorée d'avoir pu vous rencontrer, vous connaître, et de vous savoir présent à mes côtés aujourd'hui (physiquement et dans mon cœur, toujours).

À *Mathieu* ; Merci d'avoir été là quand il fallait se lever tôt, se coucher tard, marcher dans le noir, déménager à l'autre bout de la planète, monter la tente sous la pluie, courir dans les aéroports, décrypter des tableurs sans fin, changer de plan à la dernière minute, chercher le chat, retrouver le bon chemin (et mon téléphone, ma liseuse, mes lunettes de soleil...), grimper plus haut, marcher plus loin, s'aimer plus fort. Tu sais déjà ce que je pense, mais encore une fois sur ce beau papier, merci.

À *Filou* ; Merci d'arrêter de t'enfuir et de mettre des poils absolument partout...

Aux équipes de pédiatrie, médicales et paramédicales, d'Occitanie et d'ailleurs :

Merci de m'avoir accueillie et avoir façonné la pédiatre que je suis. Soyez assuré de ceci : « L'Homme n'est jamais aussi grand que lorsqu'il est à genoux pour aider un enfant » Pythagore.

Un grand merci à tous mes co-internes, d'hier et d'aujourd'hui, anciens comme jeunes, qui ont su apporter du soutien, des sourires, des conseils, une oreille (voir deux) lors des moments compliqués. J'espère que nous continuerons à chanter « Ah les cro-cro, les crocodiles » tous ensemble. Une pensée particulière à notre belle promotion de pédiatrie 2018 : *Benjamin, Louise, Lauriane, Joris, Fanny, Pierrick, Céline Laureline, Nathan, Mariane*. Vous avez illuminé mon internat, il me tarde de continuer à travailler avec vous.

Merci à toutes les équipes de l'hôpital des enfants avec qui j'ai eu l'occasion de travailler. Et plus particulièrement à *Clémentine*, merci pour ton dynamisme, ton envie de transmettre, les après-midi « jeux » en consultation, et les tasses de tisane du soir. Promis je ne déteste plus la néonatalogie maintenant. Et merci à *Bastien*, pour le calme, les blagues, les tablettes de chocolat, et tes lumières sur cette spécialité obscure mais passionnante.

À *Célia* ; Une belle rencontre au fond de l'Aveyron, une cueilleuse de fraise hors pair, la meilleure godinette de la planète, et un rire magnifique, qu'il me tarde de pouvoir entendre de nouveau ! Je te souhaite tout le bonheur dans ta nouvelle vie Nantaise.

À la belle et dynamique équipe pédiatrique du CHM : Merci pour l'accueil, l'introduction à cette belle médecine qu'est la pédiatrie mahoraise, la confiance que vous avez sue m'offrir.... Et pour les jours de Formation Plongée !

Pleins de pensées et d'émotions pour la *team Mayotte* : *Axelle, Maeva, Maev', Danial, Julie*. Ces quelques mois avec vous ont marqué mon esprit et mon cœur. Impossible d'oublier le sable (trop) chaud, l'émergence des tortues, les routes pleines de trous, les cours de yoga du soir, les balades dans les profondeurs du lagon, les petits déjeuners partagés avec les makis, les coups de soleil. Mais surtout impossible d'oublier votre présence solaire, vos mots de réconfort, vos bons conseils... Ni les séances de psychothérapie en voiture. Merci de tout mon cœur, et à très bientôt, sous les tropiques ou ailleurs !

À mes amis et soutiens de (parfois très longue) date :

À *Manon et Elodie* ; Impossible d'avoir survécu à ces années de médecine sans vous, mon ancrage dans l'autre vie, mon échappatoire. Les souvenirs de nos marches au soleil, pieds dans l'eau, aventures montagnardes, et repas dignes de grands chefs m'accompagnent partout. Merci de savoir m'écouter, et parfois me distraire. J'espère que vous trouverez toutes les deux votre bonheur dans les voies que vous avez choisies, et sinon que je pourrais vous épauler dans la création du chemin qui vous rendra heureuses. S'il faut déplacer les Pyrénées pour ça, comptez sur moi !

À *Juju* ; Merci d'avoir eu la bonne idée de choisir Toulouse, d'avoir été là pour écouter toutes mes histoires, essayer tous les sushis de la ville rose, et goûter tous les portos disponibles. Tu es un homme (et médecin) formidable, j'espère que tu trouveras encore plus de bonheur dans la vie qui t'attend.

À *toute l'équipe 404* ; il me manque les mots pour résumer autant d'amour, d'amitié, de pleurs, de joie. Juste merci d'être comme vous êtes, je n'échangerais ses années avec vous pour rien au monde. J'espère qu'il nous en reste encore plus devant nous, et que nous continuerons de raconter n'importe quoi, chanter, faire des bulles dans les baignoires, se perdre, partir sans rien pour payer, se baigner à minuit, perdre (ou gagner) au loup-garou... À très bientôt à Limoges-plage !

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· 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 matières

Table des tableaux	1
Table des figures	2
Liste des abréviations	3
Introduction Générale	4
Epidémiologie	4
Immaturité du système immunitaire	5
Reconnaissance et prise en charge du sepsis néonatal	6
Infections néonatales bactériennes précoces	7
Infections néonatales bactériennes tardives	10
1) Epidémiologie	10
2) Microbiologie	10
3) Morbi-mortalité des infections néonatales bactériennes tardives	10
Conséquences de l'exposition aux antibiotiques	12
Article en français	13
Résumé	13
Introduction	14
Matériel et méthode	15
1) Méthodologie	15
2) Analyses statistiques	17
Résultats	18
1) Analyse descriptive de la population	19
3) Analyse comparative des cas et des témoins	25
Discussion	28
Conclusion	31
Bibliographie	32

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Signes cliniques et biologiques de sepsis néonatal selon l'European Medicine Agency

Tableau 2 : Description de la population

Tableau 3 : Cause des décès

Tableau 4 : Cultures des PV maternels

Tableau 5 : Exposition aux antibiotiques à J0 de vie

Tableau 6 : Germes responsables des INBT

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Définition des différents degrés de prématurité

Figure 2 : EPIPAGE-2 : Comparaison survie et survie sans morbidité en 1997 et 2011

Figure 3 : Illustration Générale des effecteurs immunitaires (Source : Sampah et Hackam - 2020 -Dysregulated Mucosal Immunity and Associated Pathology)

Figure 4 : Prise en charge du nouveau-né > 34SA à risque d'INBP (recommandation HAS 2017)

Figure 5 : Réalisation d'une échographie transfontanellaire

Figure 6 : Diagramme de flux

Figure 7 : Survenue de l'évènement dans la population des enfants ayant présenté une INBT

Figure 8 : Germes en cause dans les bactériémies

Figure 9 : Bactériémie par porte d'entrée suspectée

Figure 10 : Germes en cause dans les sepsis

Figure 11 : Sepsis par porte d'entrée suspectée

Figure 12 : Profil de résistance aux antibiotiques des Cocci Gram positif

Figure 13 : Distribution du poids de naissance

Figure 14 : Distribution des déviations standard du poids en fonction de l'AG

LISTE DES ABREVIATIONS

AG = Âge gestationnel

BLSE = Bêta-lactamase de spectre élargie

C3G = Céphalosporine de troisième génération

C4G = Céphalosporine de quatrième génération

CGP = Cocci gram positif

BGN = Bacille gram négatif

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

CRP = Protéine C réactive

ECBU = Examen cyto-bactériologique urinaire

ETF = Echographie trans-fontanelle

HAS = Haute Autorité de Santé

HIV = Hémorragie intra-ventriculaire

INBP = Infection néonatale bactérienne précoce

INBT = Infection néonatale bactérienne tardive

KTVO = Cathéter veineux ombilical

KTECC = Cathéter épi-cutanéocave

LMPV = Leucomalacie péri-ventriculaire

PNN = Polynucléaire neutrophile

PCR = Polymérase chain réaction

ROP = Rétinopathie du prématuré

SA = Semaine d'aménorrhée

SARM = Staphylocoque résistant à la méticilline

SCN = Staphylocoque à coagulase négative

SGB = Streptocoque du groupe B

INTRODUCTION GENERALE

Epidémiologie

La prématurité, définie par l'OMS comme une naissance avant 37 SA d'aménorrhée, concerne environ 15 millions de nouveau-nés par an dans le monde.

En France sur environ 740 000 naissances annuelles, on compte 55 000 naissances prématurées (Source : ScanSanté 2020). Parmi celles-ci, les grands prématurés représentent environ 15 % des naissances avant terme.



Figure 1 : Définition des différents degrés de prématurité

Malgré les grands progrès réalisés ces 20 dernières années en matière de prise en charge de ces enfants d'une particulière fragilité, la morbi-mortalité reste importante dans cette tranche spécifique de la population.

Ainsi, les résultats de la cohorte EPIPAGE-2, réalisée en France en 2011, montrent que si la survie des enfants nés entre 27 et 31 SA est de 93,6 %, celles des 22-26 SA reste encore proche de 52 %. De plus la morbidité reste également élevée dans cette tranche d'âge, avec 12 % des 27-31 SA et 40,8 % des enfants nés entre 22 et 26 SA présentant au moins une morbidité sévère (broncho-dysplasie sévère, hémorragie intra-ventriculaire de grade 3 ou 4 ou leucomalacie périventriculaire kystique, rétinopathie sévère, ou entérocolite sévère).¹

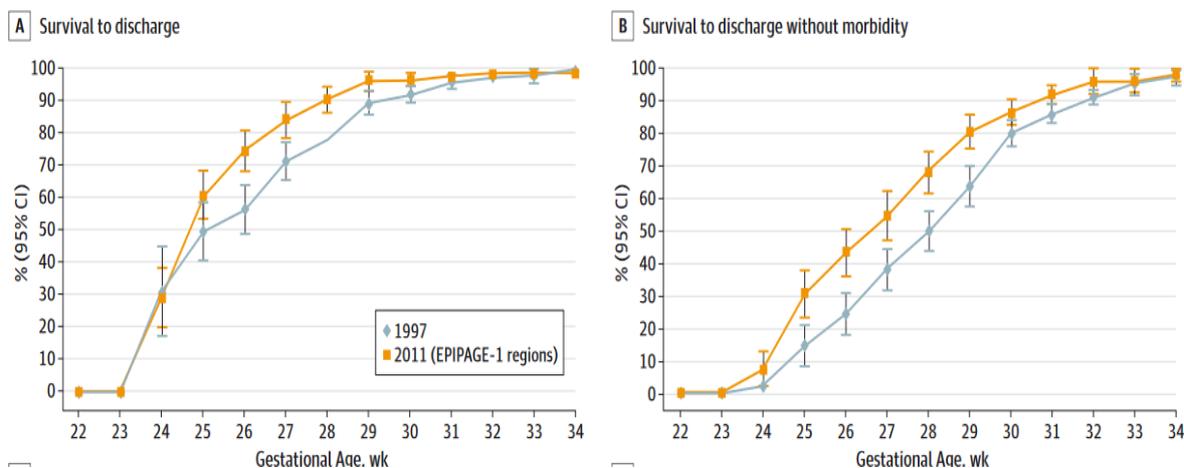


Figure 2 : EPIPAGE-2 : Comparaison survie et survie sans morbidité en 1997 et 2011

Immaturité du système immunitaire

Les prématurés sont une population présentant une susceptibilité accrue aux infections, qu'elles soient tardives ou précoces.

Cette sensibilité aux infections est d'autant plus importante que la naissance survient tôt dans le déroulement de la grossesse. Elle s'explique en partie par une immaturité importante du système immunitaire de ces nouveaux nés, avec une capacité à produire des anticorps moins efficace, mais également par une défaillance de l'immunité innée.

On retrouve chez les enfants prématurés un défaut de synthèse de composants du système du complément (notamment les complexes C3 et C9).² Or celui-ci joue un rôle fondamental dans l'immunité innée (reconnaissance des polysaccharides bactériens, lyse bactérienne, phagocytose), mais également dans l'activation de l'immunité acquise par chimiotactisme. Chez les prématurés on note également des taux de Mannose-binding lectin équivalents à 5 % de ceux retrouvés chez l'adulte, contre 70 % chez les nouveau-nés à terme. Cette molécule est impliquée dans l'activation de la voie de la lectine qui permet l'opsonisation et la lyse bactérienne.³

D'autres études ont montré une quantité plus faible de lymphocytes B et T, mais également un taux de production par ces cellules d'agents chimiotactiques moindre que chez l'adulte et le nouveau-né à terme.⁴

Même s'il débute dès 13 SA, le passage des anticorps maternels vers le fœtus, source majeure de défense chez les nouveaux nés à terme, se produit en grande partie après 36 SA. Entre 28 et 32 SA, les taux d'anticorps chez le fœtus ne représentent en effet que 50 % des taux maternels, contre jusqu'à 130 % chez le nouveau-né à terme.⁵

De manière concomitante la barrière cutanée n'est pas encore mature. Par exemple, le vernix est un biofilm naturel permettant une moindre déperdition de chaleur et d'eau, mais également une protection contre la colonisation cutanée en produisant des peptides antimicrobiens et anti-fongiques. Celui-ci commence à se mettre en place in-utero durant le 3^{ème} trimestre. Après la perte de ce biofilm, les interactions entre la flore commensale cutanée et les kératinocytes (par le biais des Toll-Like-Receptor) prennent le relais de la sécrétion des peptides antimicrobiens. Cette interaction n'est pas fonctionnelle chez les prématurés.

Il en va de même pour les muqueuses digestives. Le manque d'acidité à la surface de la muqueuse gastrique des prématurés ainsi qu'une mobilité intestinale plus faible facilitent la prolifération microbienne et la colonisation à des germes pathogènes. Concomitamment le moindre nombre de cellule de Panet au niveau intestinal abaisse la production des molécules antimicrobiennes.³

Ci-dessous un schéma représentant les différents effecteurs et sites immunitaires, en comparaison chez le prématuré, le nouveau-né à terme, et l'adulte.³

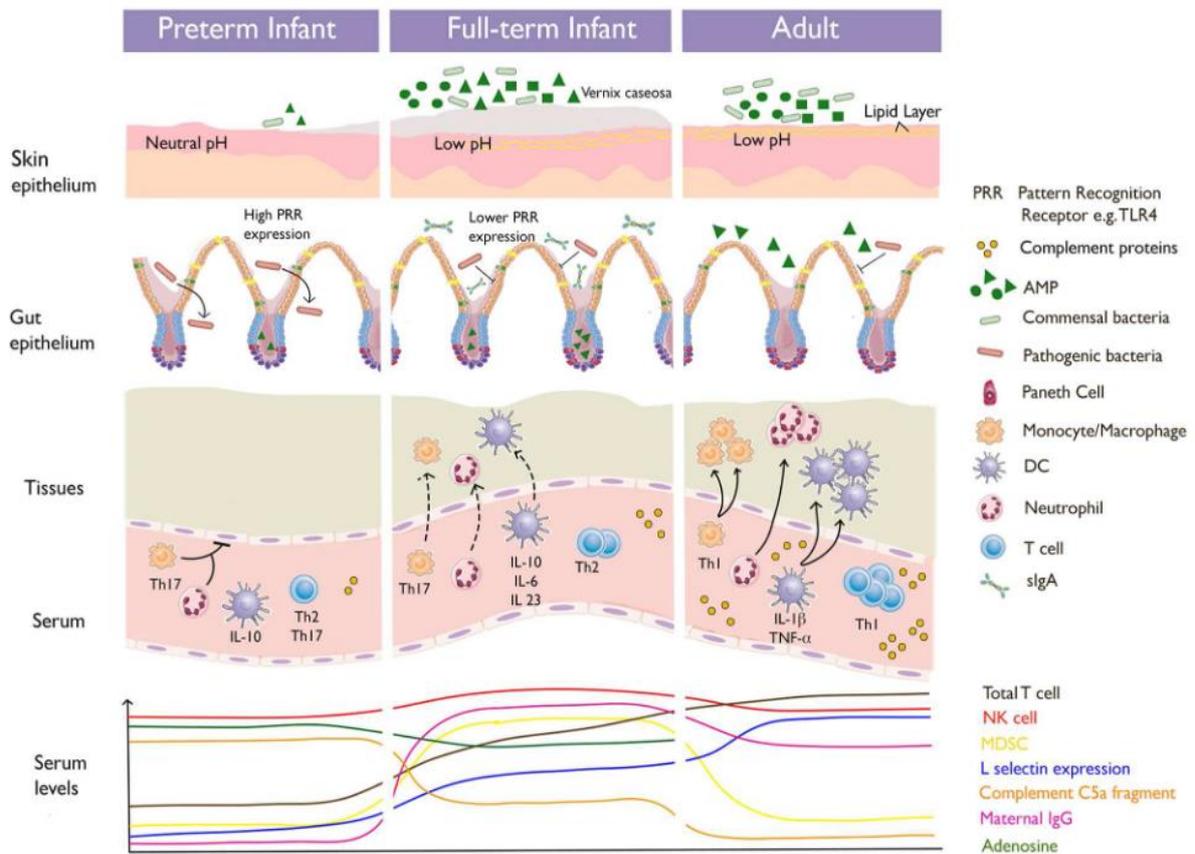


Figure 3 : Illustration Générale des effecteurs immunitaires (Source : Sampah et Hackam - 2020 - Dysregulated Mucosal Immunity and Associated Pathology)

Les mêmes phénomènes s'appliquent également aux barrières des muqueuses ORL, qui sont moins à même d'assurer leur rôle de défense contre les agresseurs extérieurs.

Reconnaissance et prise en charge du sepsis néonatal

Pour toutes ces raisons, les néonatalogistes s'efforcent de reconnaître le plus tôt possible ces infections, et lorsque des signes peuvent être compatibles avec la survenue de l'une d'elles, mettent en place une surveillance renforcée voire une antibiothérapie probabiliste, afin d'éviter tout retard de prise en charge.

Cette reconnaissance du sepsis néonatal est rendue difficile par les signes cliniques et biologiques parfois frustrés chez les enfants nés prématurément, mais également par l'absence d'une définition consensuelle du sepsis néonatal.

Chez le nouveau-né, on parle de sepsis précoce (early-onset sepsis) dans les premiers jours de vie (48 heures à 7 jours selon les définitions) puis de sepsis tardif (late-onset sepsis) ensuite.

Alors que le mécanisme de transmission des infections précoces est materno-foetal, par voie vaginale ou hématogène, les infections tardives sont le plus souvent des infections nosocomiales.

Malgré sa fréquence, sa gravité, et son impact majeur sur la morbi-mortalité dans cette population, la définition du sepsis néonatal reste large et peu spécifique.¹ Il est généralement défini comme l'association de signes cliniques et biologiques, résultant d'une infection prouvée (par la positivité d'une culture à un germe compatible avec la symptomatologie) ou suspectée.

En pratique, le diagnostic d'infection est l'une des hypothèses que le clinicien évoquera devant une évolution péjorative de l'état clinique de l'enfant prématuré (dégradation respiratoire, changement de coloration, recrudescence des événements de type apnée-bradycardie-désaturation, dysrégulation thermique ou glycémique) qui sera étayée ou non par des éléments biologiques. Devant ce tableau, une prescription d'antibiotiques en probabiliste, sera parfois réalisée. Le diagnostic bactériologique (ou fongique) ne peut être disponible que dans un second temps, une fois le résultat des cultures rendues et conditionne la durée et l'adaptation de l'antibiothérapie curative. En l'absence de documentation, la poursuite du traitement est laissée à l'appréciation des cliniciens selon le terrain, la sévérité du tableau clinique initial, et l'amélioration ou non après la prescription de l'antibiothérapie.

Infections néonatales bactériennes précoces

En ce qui concerne les sepsis précoces, ils concernent 0,5 naissance à terme sur 1000 vivante par an et 2-4 naissances prématurées sur 1000, avec une mortalité de 2 % chez les enfants à terme, contre 20 -30 % chez le nouveau-nés prématurés. Au vu de leur impact sur la survie chez les nouveaux nés, des recommandations ont été mises en place afin d'améliorer leur reconnaissance et de codifier la prise en charge.

Afin de diminuer le risque de transmission, mais aussi l'exposition aux antibiotiques des mères et nouveau-nés, des recommandations HAS publiées en 2017, définissent les situations à risque infectieux et les indications d'antibiothérapie maternelle et néonatale.⁶ Elles ont pour cible principale les Streptocoques de groupe B (SGB), car ceux-ci sont les principaux germes en cause dans les chorioamniotites, les INBP (3800 par an en 1999) et les endométrites du post-partum. Le risque de contracter une INBP à SGB est fortement lié au portage maternel de SGB, avec un OR de 2 à 3 en fonction de l'intensité du portage.

Des études réalisées dans les années 1990 ont bien montré une diminution drastique de la fréquence des INBP à SGB lors de la mise en place de protocole de traitements antibiotiques chez les mères en pré-partum, passant de plus de 40 % à 2-5 %.⁷

Dans ses recommandations de 2017, on retrouve donc les facteurs de risque infectieux reconnus en période précoce :

- Une colonisation maternelle à Streptocoque du groupe B (SGB) durant la grossesse actuelle (PV de dépistage de SGB positif soit par culture, soit par PCR rapide en per-partum, et/ou bactériurie à SGB).
- Un antécédent d'infection néonatale à SGB lors d'une précédente grossesse.
- Une durée de rupture des membranes supérieure à 12 heures.
- Une prématurité spontanée et inexplicée < 37 SA.
- Une fièvre maternelle > 38,0°C en péri-partum (c'est-à-dire durant le travail ou dans les 2 heures qui suivent l'accouchement).

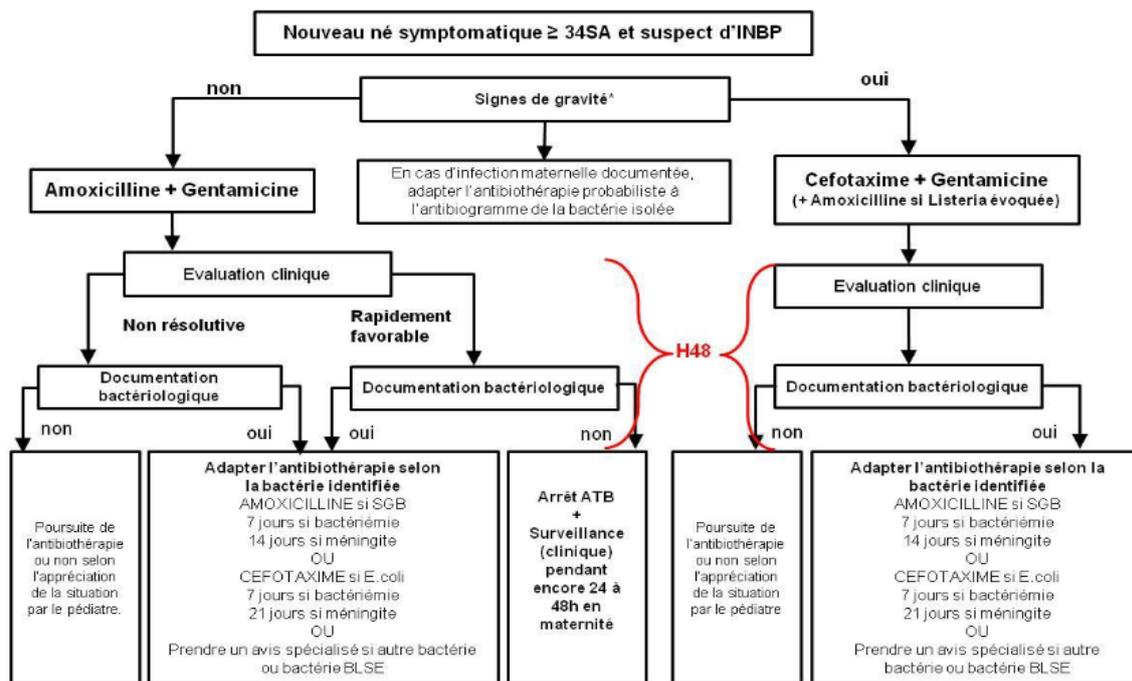
La mise en place d'une antibioprofylaxie maternelle per-partum se justifie alors dans les cas suivants :

- La fièvre maternelle > 38,0°C isolée ou non (signes de chorioamniotite associés) en péri-partum.
- Une colonisation maternelle à SGB durant la grossesse actuelle (sauf si naissance par césarienne avant travail avec membranes intactes).
- Un antécédent d'infection néonatale à SGB lors d'une précédente grossesse.
- En cas de statut inconnu du PV.
- Une durée de rupture des membranes > 12 heures.
- Une prématurité spontanée et inexplicée < 37 SA.

Ces recommandations encadrent aussi et surtout la surveillance des nouveau-nés, le dépistage des INBP, et les modalités de l'antibiothérapie lorsqu'elle doit être mise en place. Elles répartissent les enfants asymptomatiques en 3 groupes A,B et C en fonction des facteurs de risque présentés, et codifient la surveillance clinique nécessaire en maternité. Les examens complémentaires biologiques sont réservés aux enfants présentant des signes cliniques compatibles avec une infection.

Dans le cas d'un nouveau-né présentant des signes cliniques compatibles avec une INBP, l'antibiothérapie à prescrire est également bien codifiée. Les détails sont indiqués dans la figure ci-après.

Choix de l'antibiothérapie probabiliste et adaptation secondaire du traitement



*troubles hémodynamiques (remplissage vasculaire ou administration de drogues vaso-actives), signes cliniques neurologiques (troubles de la conscience ou convulsions)

Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (≥ 34 SA)

Recommandations- Version septembre 2017

Figure 4 : Prise en charge du nouveau-né > 34SA à risque d'INBP (recommandation HAS 2017)

Depuis leur mise en place, ces recommandations ont été évaluées par des études montrant une baisse de la prescription d'antibiotique chez les nouveaux nés en maternité (par exemple à la maternité du CHRU de Nancy ou la prescription passait de 1,4 à 0,8 % sans augmentation de la mortalité).⁸

Elles ne concernent cependant que les enfants nés à partir de 34 SA, excluant volontairement les grands prématurés. {Citation}

Il n'existe donc pas de recommandations, ni de consensus concernant la mise en place d'une antibiothérapie dès la naissance chez les grands prématurés. La décision d'antibiothérapie ne peut donc se baser que sur certains critères de risques infectieux reconnus : la durée de la rupture de la poche des eaux, la cause de la prématurité, la présence d'un contexte infectieux chez la mère ou de germes pathogènes sur les prélèvements bactériologiques maternels (ECBU et prélèvement vaginal).

Infections néonatales bactériennes tardives

1) Epidémiologie

Les infections tardives sont une des premières causes de morbi-mortalité en réanimation néonatale et sont dans la majorité des cas des événements indésirables associés aux soins.⁹ On estime entre 20 % et 30 % en moyenne le nombre de nouveau-nés prématurés qui présenteront une infection tardive avec une variabilité inter-centres importante¹⁰. Cette proportion est encore plus grande dans la catégorie des extrêmes prématurés (soit les enfants nés avant 28 SA), qui peuvent avoir une incidence autour de 36 %.¹⁰

2) Microbiologie

Ces infections sont majoritairement dues à des germes de type Cocci gram positif, et notamment les staphylocoques qui représentent 50 à 77 % des germes retrouvés dans les sepsis tardifs et ce quel que soient les pays concernés.¹¹ Ces germes sont des bactéries commensales de la peau, qui sont retrouvées chez les enfants plus grands et les adultes sans pathogénicité particulière. Les prématurés sont colonisés au cours de l'accouchement mais surtout lors des soins via les cathéters mis en place pour les soins indispensables à l'enfant prématuré (nutrition, transfusion, antibiothérapie...). Or, à cause de leur barrière cutanée immature, et de la faiblesse de leur système immunitaire, ils peuvent présenter de véritables infections et sepsis à ces germes.

De la même manière, ces enfants grands prématurés peuvent aussi développer des infections fongiques (notamment à *Candida. spp*), avec une incidence retrouvée au Etats-Unis de 3 à 16 % en fonction des centres.¹² Plus rares que celle dues aux Cocci gram positif, elles ont cependant une plus grande gravité avec un taux de mortalité estimée autour de 30 % (contre 2 - 10 % pour les infections à Staphylocoques coagulase négative).¹³

En plus de ce potentiel accru à développer des infections sur matériel (notamment les cathéters), les grands prématurés sont également susceptibles de développer le même type d'infection que les enfants nés à terme comme par exemple les pyélonéphrites.

3) Morbi-mortalité des infections néonatales bactériennes tardives

Les infections tardives peuvent avoir des conséquences importantes chez ses nouveaux nés fragiles, tant sur le court terme, qu'à plus long terme. On estime que 10 % de la mortalité totale de ces enfants est imputable à un sepsis.¹⁰ Outre le risque de décès, elles occasionnent la plupart du temps une dégradation de l'état clinique de l'enfant sur les plans respiratoire, hémodynamique et digestif, nécessitant donc d'augmenter le niveau de soin. Ainsi certains des enfants grands prématurés vont nécessiter une intubation, un soutien par amine vaso-active, ou un arrêt de l'alimentation entérale parfois prolongé.

Sur le long terme, ces nouveau-nés infectés sont plus à risque de développer des séquelles neurodéveloppementales sévères comme la paralysie cérébrale.¹⁴ Seul le suivi à distance de ces enfants permet de conclure sur la présence de troubles du développement (qu'ils soient moteurs, cognitifs, ou comportementaux). Cependant des outils de surveillance précoce existent, comme l'IRM cérébrale, l'électroencéphalogramme, et l'échographie transfontanellaire, et sont corrélés au risque de séquelles neurocognitives.

Parmi eux l'échographie transfontanellaire est un outil simple et reproductible ayant montré une corrélation entre l'apparition de lésions et le pronostic à plus long terme. Celle-ci peut être réalisée précocement au lit des enfants, au moyen d'une sonde échographique à la recherche de deux types de lésions.

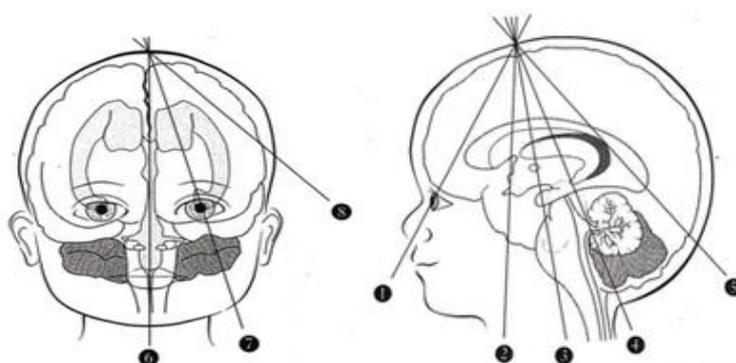


Figure 5 : Réalisation d'une échographie transfontanellaire

Les premières sont les hémorragies intra-ventriculaires (HIV), celles-ci sont dues à la fragilité des vaisseaux intra cérébraux et surviennent majoritairement dans les 7 premiers jours de vie. Elles sont classifiées en grade de sévérité croissante de 1 à 4. Si la présence d'un HIV de grade 1 ou 2 n'est pas associée à un plus mauvais pronostic sur le plan neurologique, la présence de lésions de grade 3 ou 4 présage d'un risque de séquelle ou de décès pouvant aller jusqu'à 73 %. Dans un cohorte chinoise avec évaluation neurologique à 18 et 24 mois d'âge corrigé, on retrouve 26 % de paralysie motrice cérébrale, 43 % de handicap modéré, et 55 % de décès chez les enfants présentant une HIV de grade 3 ou 4.^{15,16}

L'autres type de lésion visualisable est une hyper-échogénicité parenchymateuse, qui témoigne d'une souffrance du parenchyme. Si celles-ci peuvent disparaître sans aucune séquelle, elles peuvent également évoluer vers des lésions de leuco-malacie périventriculaire (nécrose et kystisation de la substance blanche), fortement associée avec des séquelles neurologiques.¹⁶

Ainsi les enfants ayant présenté une infection néonatale sont également plus à risque de développer une rétinopathie (avec un possible handicap visuel sévère), ou une broncho-dysplasie sévère, une entérocolite ulcéro-nécrosante.^{17,18} La survenue d'une infection augmente également sensiblement la durée de séjour hospitalier.¹⁹

Avoir présenté une infection dans son parcours néonatal, aggrave donc le risque de séquelles neurosensorielle, digestive et pulmonaire de manière significative.

Conséquences de l'exposition aux antibiotiques

L'exposition des nouveaux nés aux antibiotiques, quelle que soit la raison de leur prescription, n'est pas sans conséquences. Des études récentes ont montré un lien entre l'exposition à des antibiotiques dans les premiers jours de vie ou en prénatal, et des modifications du microbiote intestinal.²⁰ En effet le microbiote intestinal des nouveaux nés ayant été exposés aux antibiotiques semble avoir une diversité moindre, avec la présence excessive de germes pathogènes.²¹ Ce déséquilibre de la flore intestinale a été mis en cause dans la survenue d'entérocrites ulcéro-nécrosantes,^{22,23} d'infections fongiques secondaires,²⁴ mais aussi d'infections bactériennes tardives.²⁵

De plus en plus de littérature est disponible sur les effets de cette exposition à plus long terme sur le microbiote. Certaines études montrent un sur-risque d'asthme, d'atopie et d'allergie chez les enfants exposés dans la première année de vie aux antibiotiques.^{26,27} Une récente grande cohorte en population américaine montrait une exposition de 70 % des enfants aux antibiotiques avant l'âge de 2 ans. Sur cette population ils ont retrouvé un OR de 1,2 pour l'obésité, de 1,9 pour l'asthme, de 2,9 pour la maladie coéliqua, de 1,32 pour les troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité, de 1,2 pour les troubles des apprentissages. Ces associations semblent renforcées par le nombre d'expositions et le nombre d'antibiotiques différents reçus.²⁸

Certaines études tendent à montrer par ailleurs une association entre le diabète de type 1 et l'exposition des enfants aux antibiotiques. Dans une cohorte danoise le risque est de 1,13 fois plus important pour les enfants ayant reçus des antibiotiques dans les 2 premières années de vie. Cependant une autre étude longitudinale en population coréenne ne retrouvait quant à elle pas de majoration significative du risque.^{29,30}

Par ailleurs l'utilisation, parfois non justifiée, des antibiotiques est également mise en cause dans l'apparition de souches bactériennes de plus en plus résistantes aux anti-infectieux. L'émergence de ses souches, amenant parfois à des impasses thérapeutiques, est inquiétante et constitue selon l'OMS un des 10 grands défis de l'humanité pour les années à venir. Son impact est à la fois humain, mais également écologique, avec des effets néfastes sur les animaux (qu'ils soient d'élevages ou sauvages) et économique.³¹

Dans ce contexte vient se positionner notre question : au vu de l'impact présumé des antibiotiques sur le microbiote des nouveau-nés, existe-t-il un lien entre l'exposition aux antibiotiques à la naissance et la survenue d'infections néonatales bactériennes tardives ?

ARTICLE EN FRANÇAIS

Exposition aux antibiotiques à la naissance et infections néonatales bactériennes tardives chez les prématurés de moins de 32 SA au CHU de Toulouse

Elise Patin, Melinda Benard, Caroline Munzer

Résumé

Objectif : Les nouveau-nés grands prématurés constituent une population fragile et particulièrement à risque infectieux. Ces infections, notamment tardives, sont une source de morbi-mortalité dans cette population. Nous souhaitons décrire les infections néonatales bactériennes tardives (INBT), chez les nouveaux nés de moins de 32 SA, ainsi que l'exposition de ceux-ci aux antibiotiques à la naissance, afin de rechercher un lien entre les deux.

Matériel et Méthodes : Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective, monocentrique, de type cas-témoins nichée dans une cohorte. Nous avons inclus tous les enfants nés avant 32 SA hospitalisés au CHU de Toulouse de Janvier 2019 à décembre 2020, et avons exclu ceux décédés avant 72 heures de vie. Nous avons ensuite étudié la survenue d'une bactériémie ou d'un sepsis durant la durée d'hospitalisation, ainsi que l'exposition aux antibiotiques en période péri-natale.

Résultats : Nous donc inclus 446 enfants et avons identifié 172 INBT chez 137 enfants, 60 sepsis et 112 bactériémies, soit une prévalence de 30,7 % des INBT chez les moins de 32 SA. Ces infections sont majoritairement dues à des germes Cocci gram positif de type Staphylocoque (85 % des bactériémies et 57 % des sepsis), dont 75 % présente une antibiorésistance de type SARM. La porte d'entrée est le plus souvent les prothèses (sonde d'intubation et cathéter) que soit pour les sepsis ou les bactériémies. Les enfants ayant présenté une infection présentent plus de comorbidités (Rétinopathie ORa 4,6 IC95% [1,3 – 16,7], bronchodysplasie ORa 2,65 IC95% [1,5 – 4,7]). 70 % des enfants de la cohorte ont été exposés aux antibiotiques à J0 de vie (60 % à l'amikacine, 55 % à l'amoxicilline, 40 % aux C3G). Nous n'avons pas mis en évidence dans cette étude de lien statistiquement significatif entre exposition aux antibiotiques à la naissance et la survenue d'une INBT.

Conclusion : Dans notre étude les prématurés de moins de 32 SA sont nombreux à être exposés aux antibiotiques à la naissance, et au moins 1/3 d'entre eux présenteront une INBT au cours de leur parcours en néonatalogie. La survenue d'une infection tardive est corrélée avec une plus grande morbidité. Cependant nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre l'exposition aux antibiotiques et la survenue d'une INBT

Mots-clés : grands prématurés, infection tardive, antibiothérapie

Introduction

Les infections néonatales bactériennes tardives (INBT : définies comme les infections survenant après les 72 premières heures de vie) font partie du quotidien des services de néonatalogie, et peuvent toucher jusqu'à 15-20 % des enfants nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA). Malgré les progrès faits depuis de nombreuses années sur la détection, le traitement et la surveillance des infections néonatales bactériennes tardives, elles constituent encore une cause de morbi-mortalité importante dans cette population fragile.^{32,33}

De nombreuses équipes se sont intéressées aux facteurs de risques et à la physiopathologie de ces infections. Parmi les facteurs de risque reconnus, on trouve des facteurs inhérents à l'enfant comme le petit âge gestationnel et le petit poids, mais également des facteurs possiblement modifiables comme le nombre de jours avec présence d'un cathéter central, la durée de nutrition parentérale, l'absence de nutrition entérale précoce, l'absence d'allaitement maternel, ou encore l'exposition des mères à des antibiotiques en péri-partum.^{25,32,34}

D'autres travaux ont montré un lien entre l'exposition à des antibiotiques dans les premiers jours de vie ou en pré-natal, et des modifications du microbiote intestinal.²⁰ Le microbiote intestinal des nouveaux nés ayant été exposés aux antibiotiques semble avoir une diversité moindre, avec la présence excessive de germes pathogènes.²¹ Ce déséquilibre de la flore intestinale a été mis en cause dans la survenue d'entéocolites ulcéro-nécrosantes,^{22,23} d'infections fongiques secondaires,²⁴ mais aussi d'infections bactériennes tardives.^{20,35,36}

Dans le service de Néonatalogie du CHU de Toulouse, les infections fongiques et entéro-colites sont des événements peu fréquents, mais nous observons cependant des infections bactériennes tardives chez ces grands prématurés. Une proportion de ces enfants est également exposée dans les premiers jours de vie à une antibiothérapie empirique, prescrite dans le contexte d'une prématurité parfois inexplicée.

Nous souhaitons donc décrire ces infections tardives dans notre population, ainsi que l'exposition précoce aux antibiotiques, et évaluer si cette exposition dans les premiers jours de vie, peut constituer un facteur de risque d'infection néonatale bactérienne tardive chez des prématurés de moins de 32 semaines d'aménorrhée.

Matériel et méthode

1) Méthodologie

Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle monocentrique, avec analyse de type cas/témoin nichée dans une cohorte concernant les prématurés nés à moins de 32 semaines d'aménorrhée hospitalisés au CHU de Toulouse de janvier 2019 à décembre 2020.

Les enfants inclus étaient tous les prématurés nés avant 32 SA, pris en charge au cours de leur parcours au CHU de Toulouse, quel que soit leur lieu de naissance ou leur service d'hospitalisation initial (réanimation pédiatrique, réanimation néonatale, soins continus de néonatalogie), qu'ils soient ensuite transférés ou non dans un autre centre au cours de la prise en charge. Étaient exclus les enfants dont le décès est survenu avant 72 heures de vie, mais également les enfants dont le terme n'a pu être estimé de manière précise en anténatal et dont l'examen clinique (score de Farr), estimait un âge gestationnel supérieur à 32 SA.

Nous avons pu identifier les patients à inclure à partir des données du PMSI, pour les années 2019 et 2020. Les comptes rendus d'hospitalisation et les données bactériologiques ont été ensuite obtenus à partir du logiciel ORBIS® (Dedalus healthcare systems group™, version 08043503.02020.FR). Le recueil des données s'effectuait ensuite par relecture des dossiers médicaux des patients sur format électronique (comptes rendus d'hospitalisation, résultats d'examen biologique, observations médicales). Pour certains patients dont les données informatisées s'avéraient très partielles, nous avons également pu récupérer des données à partir des dossiers papiers ainsi que des données fournies par le laboratoire de bactériologie du CHU de Toulouse. Pour les enfants ayant été transférés vers des centres périphériques au cours de leur prise en charge, nous avons fait des demandes auprès des différents centres de la région afin de récupérer les comptes-rendus d'hospitalisation définitifs.

Les données recueillies étaient :

- les données générales : sexe, âge gestationnel, le poids de naissance (PN) et variation du poids par rapport à la moyenne pour l'âge gestationnel (utilisation des courbes de croissance pour prématurés de Fenton, Z-score)³⁷, âge à l'admission, provenance, éléments de prise en charge initiaux (intubation, pose de cathéters veineux ombilicaux), présence de KTECC, date de pose et de retrait des différentes prothèses (sondes d'intubation, cathéters...).
- Les données liées au diagnostic d'infection néonatale bactérienne : symptômes cliniques, résultats biologiques, germes identifiés, et antibiogramme correspondant.
- Les données liées aux traitements reçus : antibiothérapie prescrite dans les premières 24 heures de vie, type d'antibiothérapie prescrite, durée.
- Les données évolutives : âge de décès, cause du décès, durée de suivi, présence de morbidité de type rétinopathie, broncho-dysplasie dont la classification est celle proposée par Jobe et al, dans l'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.³⁸, survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante, résultat de la dernière échographie transfontanellaire (ETF) réalisée.

Nous avons défini les infections néonatales bactériennes tardives comme la présence d'un sepsis clinique ou d'une bactériémie, survenu après 72 heures de vie.

Le sepsis clinique correspond à la présence de signes cliniques d'infection (tels que définis par l'European Medicine Agency, dans son dernier rapport concernant le sepsis néonatal et pédiatrique en 2010³⁹), associé à une augmentation de la CRP >10 mg/l ou de au moins deux autres signes biologiques, et la mise en place d'une antibiothérapie adaptée au moins 5 jours, sans hémoculture positives lors de l'épisode. Nous avons relevé les germes possiblement responsables sur les autres prélèvements bactériologiques effectués (aspirations trachéales, prélèvements urinaires, ponctions lombaires...).

La bactériémie correspond à l'isolement d'un micro-organisme quel qu'il soit dans au moins une hémoculture, avec présence de signes cliniques et/ou biologiques (voir ci-dessus) et mise en place d'une antibiothérapie adaptée au moins 5 jours.

Tableau 1 : Signes cliniques et biologiques de sepsis néonatal selon l'European Medicine Agency

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 > 10 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

Nous avons ensuite réalisé une étude cas-témoins nichée dans une cohorte. C'est à dire que nous avons attribué de manière aléatoire à chaque enfant ayant présenté une INBT un témoin (enfant n'ayant pas présenté d'infection tardive durant la durée de suivi) dans la cohorte, afin de rechercher si parmi les enfants infectés il existait une sur-représentation d'enfants ayant été exposés aux antibiotiques à J0 de vie. Les informations sur les caractéristiques des sujets et leur niveau d'exposition ont été recueillies lors du recrutement dans la cohorte.

L'objectif principal de l'étude est la description des infections néonatales bactériennes tardives dans la population des prématurés de moins de 32 semaines d'âge gestationnel au CHU de Toulouse, ainsi que leur exposition aux antibiotiques dans les premiers jours de vie.

L'objectif secondaire est de rechercher, par une analyse multivariée, un lien entre l'exposition aux antibiotiques en période périnatale immédiate et la survenue d'infections néonatales tardives.

Les données personnelles ont été codées avec un numéro d'ordre garantissant le respect de l'anonymat.

Le recueil et la conservation des données sont conformes au règlement de la CNIL selon la méthodologie de référence MR-004 : Recherches dans le domaine de la santé avec non opposition au recueil des données.

2) Analyses statistiques

La population a dans un premier temps été décrite dans son ensemble.

Concernant les analyses statistiques, les variables qualitatives ont été représentées par des fréquences et des pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et leur écart-type. En cas de répartition asymétrique, la médiane et l'étendue avec la valeur la plus basse et la valeur la plus haute, ainsi que les quartiles Q1 et Q3 ont été utilisés.

Afin de tenir compte de la dynamique temporelle de survenue de l'INBT, une analyse de survie a été effectuée selon la méthode de Kaplan Meier. La date de naissance a été choisie comme date de début et la date de survenue de l'INBT comme date d'évènement.

Dans un second temps les analyses comparatives ont été effectuées dans le set cas-témoin.

Nous avons choisi de ne pas appairer les témoins lors de leur sélection, mais avons ajusté systématiquement les analyses sur l'âge gestationnel.

Les pourcentages ont été testés avec la méthode du X^2 ou le test de Fisher selon les effectifs. Les moyennes ont été testées par le test t de Student, les médianes par un test de Wilcoxon.

Un modèle multivarié a été testé pour évaluer et caractériser les relations entre la variable d'intérêt et plusieurs variables explicatives. Les résultats n'ont pas été montrés, le modèle final n'étant pas plus informatif que les analyses univariées ajustées sur l'âge gestationnel.

Les tests statistiques ont été réalisés selon une approche bilatérale avec un risque d'erreur alpha de 5 %.

Les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS®, version 9.4.

Résultats

A l'aide des données du PMSI nous avons pu identifier 463 enfants admis dans les services de réanimation et de néonatalogie du CHU de Toulouse en 2019 et 2020 et nés avant 32 SA d'âge gestationnel. Parmi eux, 2 n'ont pas été inclus devant une erreur sur le terme de naissance, et 1 car il s'agissait d'un transfert de Montpellier d'une durée de quelques jours dans le cadre d'un cathétérisme cardiaque. De plus après étude des dossiers, nous avons exclu 14 enfants car ceux-ci étaient décédés dans les 72 heures suivant la naissance. Parmi les 446 enfants inclus dans l'étude, 136 ont présenté au moins une infection néonatale bactérienne tardive avant leur retour au domicile (soit 30,5 %).

Le détail des inclusions est disponible en figure 6.

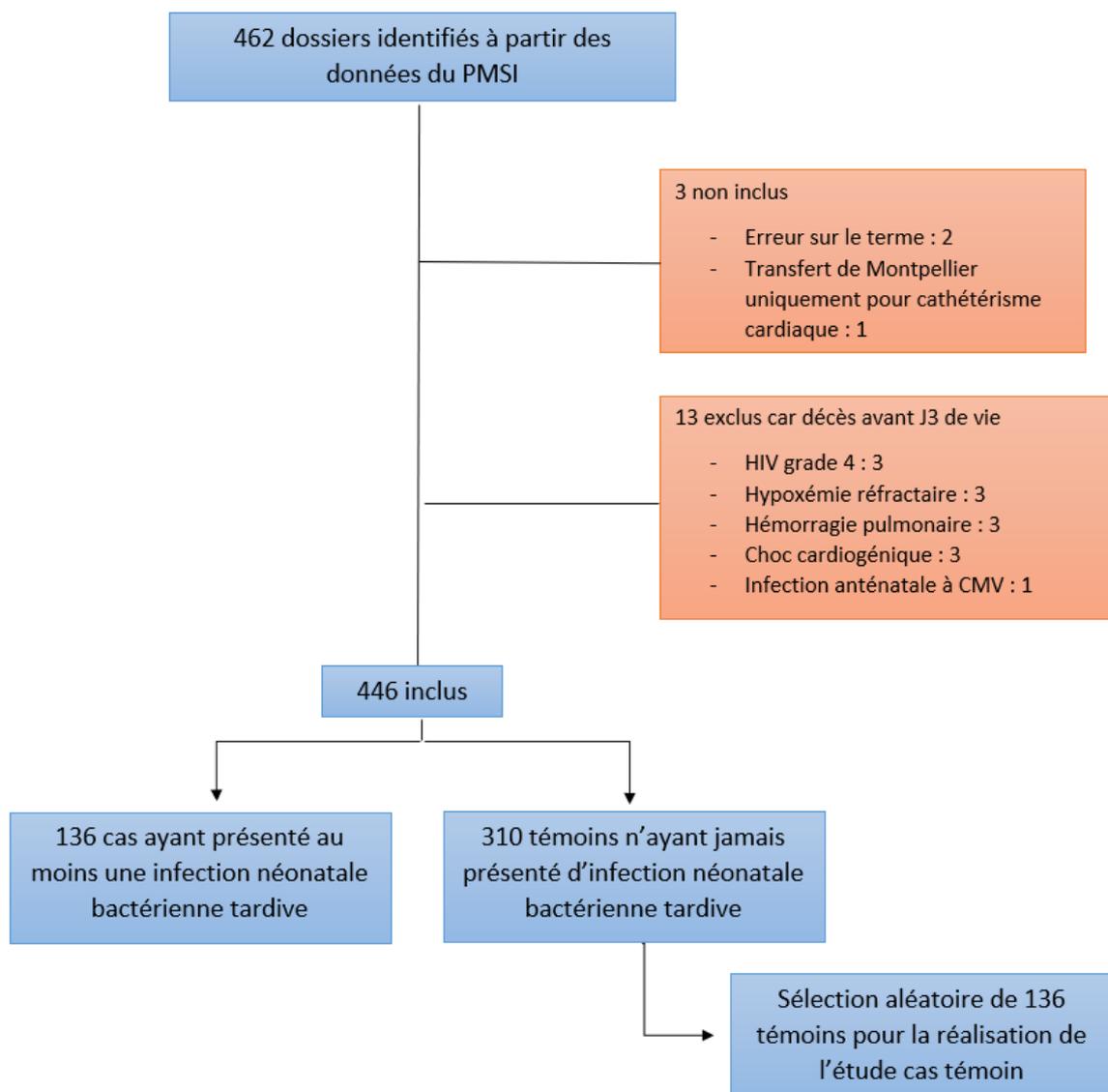


Figure 6 : Diagramme de flux

1) Analyse descriptive de la population

La population de notre étude contient plus d'enfants de sexe masculin avec un sex ratio à 0,75. La médiane de l'âge gestationnel est de 29 SA et 10,3 % présentaient un petit poids pour l'âge gestationnel (avec utilisation des courbes de croissance pour prématurés de Fenton). Le mode de naissance était partagé équitablement entre voie basse et césarienne (respectivement 48,2 et 51,8 %). La durée médiane de rupture de la poche des eaux était de 1 heure, et dans 32 % des cas celle-ci était supérieure à 12 heures.

La prise en charge a comporté une intubation pour 62 % des enfants (avec une durée moyenne de 4,9 jours), une pose de KTVO pour 88,3 % (avec une durée moyenne de 2,7 jours). 90,8 % des enfants ont bénéficié de la pose d'un cathéter central, pour une durée moyenne de 15,3 jours. Dans 100 % des cas, celui-ci était de type épicutanéocave et a été utilisé pour des perfusions contenant des lipides de type nutrition parentérale. 19,7 % des enfants ont eu un voie veineuse périphérique.

Tableau 2 : Description de la population

Variables	N	Min	Médiane	Max	Moy	Ecart-type
AG (en semaines)	446	24.0	29.0	31.0	28.88	1.89
Poids (en kilogramme)	445	0.01	0.47	0.97	0.47	0.25
Variation du poids en Z-score (en DS)	445	-2.4	-0.1	1.9	-0.13	0.8
Durée rupture poche des eaux (en heures)	418	0	1.0	2256.0	111.6	297.9
Durée intubation (en jours)	278	0.02	2.0	54.0	4.98	7.71
Durée de VVP (en jours)	80	1.0	3.0	14.0	3.49	2.32
Durée de KTVO (en jours)	392	0.5	3.0	21.0	2.67	1.47
Durée de KTC (en jours)	404	2.0	11.0	117.0	15.31	13.42
Durée hospitalisation (en jours)	446	4.0	56.0	181.0	57.89	26.25

86 % des enfants sont nés dans une maternité de niveau 3, et ont ensuite été admis dans un secteur de réanimation (44,2 % dans le service de réanimation polyvalente et 34,3 % dans le secteur de réanimation néonatale), 3 (soit 0,67 %) ont débuté leur parcours de soins dans un autre centre de niveau 3 que le CHU de Toulouse.

Le nombre de transferts vers des centres périphériques est légèrement plus élevé que le nombre d'enfants ayant effectué l'entièreté de leur parcours au CHU (49,3 % contre 45,7 %). Parmi les enfants transférés au cours de la prise en charge néonatale, nous avons pu récupérer les comptes-rendus de sortie d'hospitalisation pour 214 d'entre eux, soit une perte de données potentielle pour 2,7 % des cas.

22 enfants soit 4,9 % sont décédés durant la période de suivi, les causes des décès sont récapitulées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Causes des décès

Causes présumées du décès	Nombre (% des décès - % absolu)
Hémorragie intraventriculaire	7 (31 % - 1.5 %)
Sepsis	3 (13 % - 0.06 %)
Encéphalopathie anoxo-ischémique	2 (9 % - 0.04 %)
Hypertension artérielle pulmonaire sévère	2 (9 % - 0.04 %)
Candidémie	2 (9 % - 0.04 %)
Complications postopératoires de malformations	2 (9 % - 0.04 %)
Entérocolite ulcéro-nécrosante	1 (4.5 % - 0.02 %)
Perforation gastrique	1 (4.5 % - 0.02 %)
Leuco-malacie périventriculaire sévère	1 (4.5 % - 0.02 %)
Hémorragie pulmonaire	1 (4.5 % - 0.02 %)

Concernant les facteurs de risque d'infection néonatale bactérienne connus, le résultat de PV a pu être retrouvé dans 225 des cas (soit 51 % des dossiers seulement). 86,5 % des prélèvements sont revenus positifs, la majeure partie avec une culture polymicrobienne. 52 % des mères ont été exposées aux antibiotiques dans la période du péri-partum.

Tableau 4 : Cultures des PV maternels

Germes retrouvés	Nombre (%)
Cultures polymicrobiennes	80 (35.6 %)
<i>Escherichia coli</i>	42 (18.7 %)
<i>Streptococcus agalactiae (B)</i>	37 (16.4 %)
<i>Lactobacillus spp</i>	10 (4.4 %)
<i>Levures</i>	10 (4.4 %)
<i>Gardnerella spp</i>	8 (3.6 %)
<i>Enterococcus faecalis</i>	7 (3.1 %)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (2.7 %)

Un peu plus de 2/3 des enfants (70,4 %) ont été exposés aux antibiotiques à la naissance, la durée moyenne de prescription est de 4,3 jours. Dans 3 cas, le détail des antibiotiques prescrits n'avait pas été précisé.

Tableau 5 : Exposition aux antibiotiques à J0 de vie

Antibiotiques	Nb exposés	% d'exposition total
TOTAL	312	70.4 %
AMIKACINE	259	58.2 %
GENTAMICINE	42	9.4 %
AMOXICILLINE	246	55.3 %
C3G	177	39.8 %
C4G	5	1.1 %

Dans nos analyses nous retrouvons significativement plus de prescriptions d'antibiothérapie à J0 de vie, chez les enfants nés par voie basse (OR 12,5 [7,1 – 22,2] ; $p < 0,0001$), dont la mère a été exposée aux antibiotiques en per-partum (OR 16,7 [9,4 – 29,8] ; $p < 0,0001$). Nous avons également mis en évidence une relation inversement proportionnelle entre l'âge gestationnel et la prescription d'antibiotiques ($p < 0,001$).

Dans notre cohorte nous avons retrouvé 25 infections néonatales bactériennes précoces, soit une prévalence de 5,6 %. Ces enfants avaient tous été traités en probabiliste dès la naissance. Par contre 289 enfants (soit 92 %) exposés aux antibiotiques l'ont été sans documentation bactériologique à posteriori.

172 infections néonatales bactériennes tardives, ont été identifiées durant la période de recueil (dont 112 bactériémies et 60 sepsis cliniques), chez 136 enfants au total, soit 30,5 % de la cohorte. Parmi les patients ayant présenté une INBT, l'âge post-natal médian de survenue est de 9 jours.

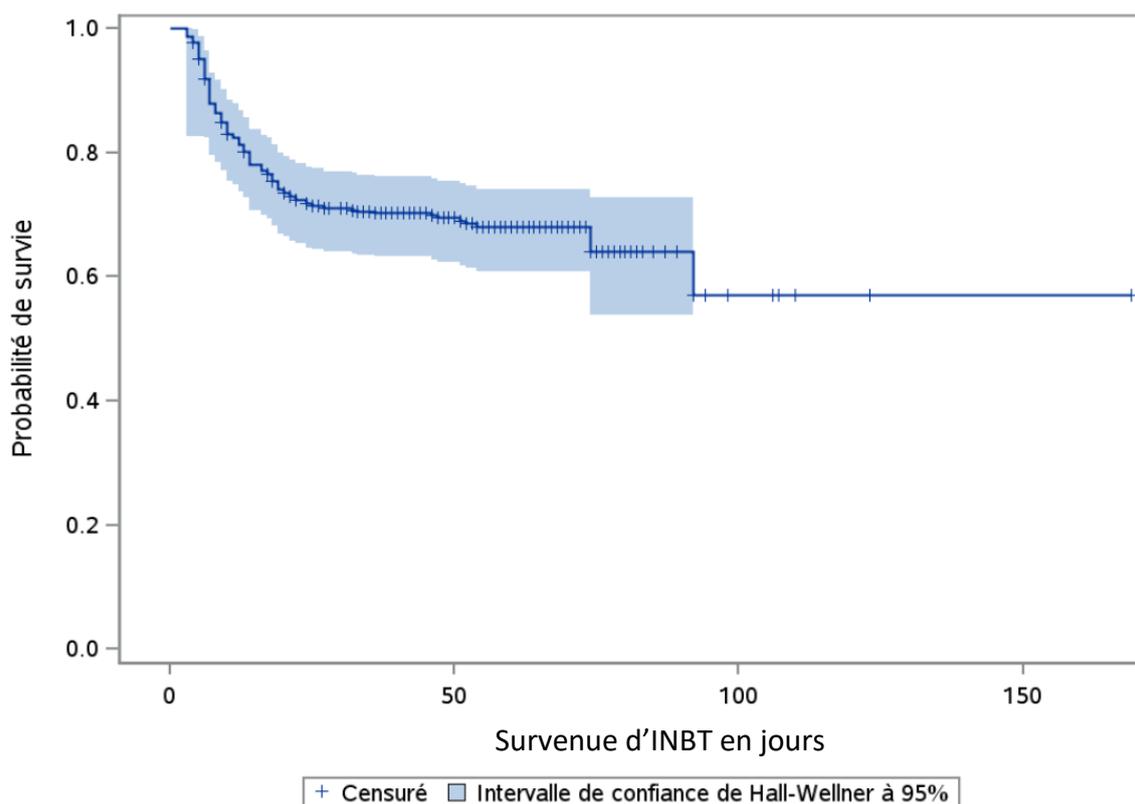


Figure 7 : Survenue de l'évènement INBT dans la population

Les germes les plus fréquents mis en causes sont des cocci gram positif, notamment les staphylocoques, suivi par les entérobactéries.

Ci-dessous un tableau récapitulatif en fonction du type d'infection :

Tableau 6 : Germes responsables des INBT

Micro-organisme retrouvé	Nb total INBT (%)	Bactériémie (%)	Sepsis (%)
Cocci Gram +	120 (82 %)	90 (87,4 %)	30 (69,8 %)
Entérobactéries	18 (12,3 %)	8 (7,8 %)	10 (23,3 %)
Autres Bacille Gram -	5 (3,4 %)	3 (2,9 %)	2 (4,6 %)
Bacilles Gram +	1 (0,68 %)	1 (0,97 %)	0
Champignons	2 (3,7 %)	1 (0,97 %)	1 (2,3 %)
Sans documentation	22 (12,8 %)	0	22 (36,7 %)

Dans le cas des bactériémies les germes majoritaires sont les cocci gram positif, avec en premier lieu les staphylocoques coagulase négative (32,1 % de *S.epidermidis*, 40,2 % de *S.haemolyticus*, et 6,2 % de *S.Aureus*). Par ailleurs, nous n'avons pu observer que 3 candidémies, 2 bactériémies à *Streptocoques du groupe B*, et 6 bactériémies à *E.coli*.

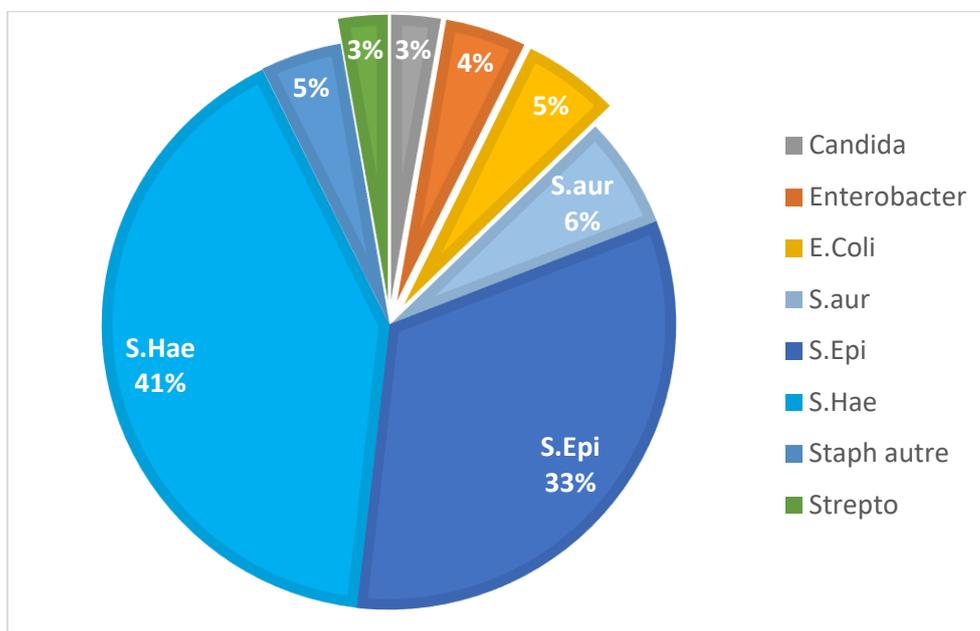


Figure 8 : Germes en cause dans les bactériémies

La porte d'entrée suspectée par l'équipe médicale en charge de l'enfant est le cathéter central dans 76,6 % des cas, et urinaire dans 12,8 % des cas.

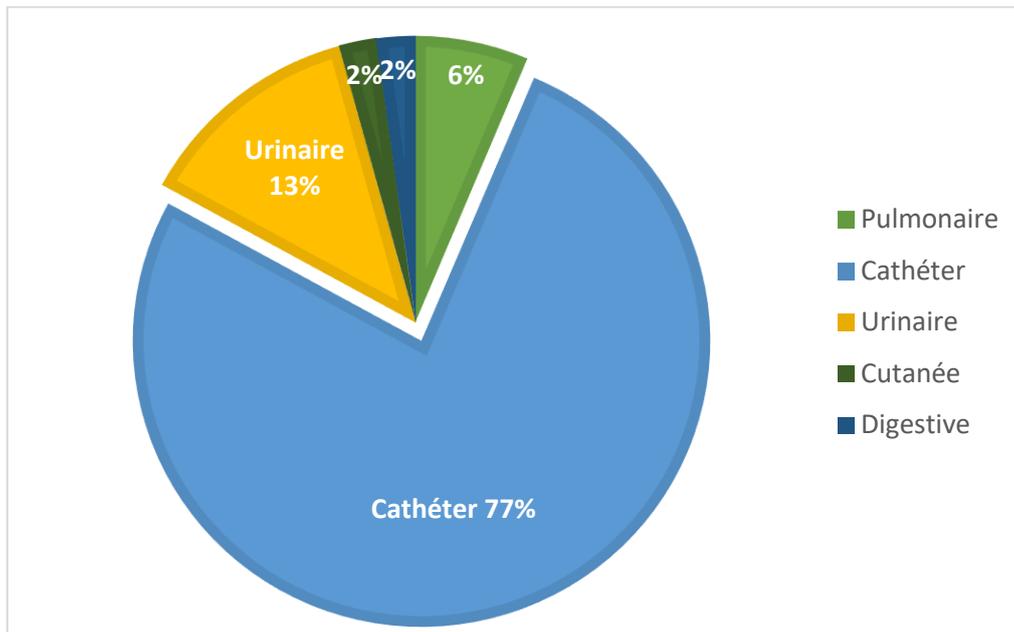


Figure 9 : Bactériémie par porte d'entrée suspectée

En ce qui concerne les sepsis cliniques : pour 22 d'entre eux aucun germe n'a été mis en évidence sur les prélèvements bactériologiques (soit 36,7 %). Parmi ceux qui sont documentés, la majorité est également due à des Cocci gram positif (21 % à *S. Haemolyticus*, et 13 % à *S. auréus*) ou à des entérobactéries (23,6 % à *Klebsiella.spp*, 10 % à *Entérobacter cloacae*, 7,9 % à d'autres type d'*Entérobacter spp*, et 7 % à *E.coli*).

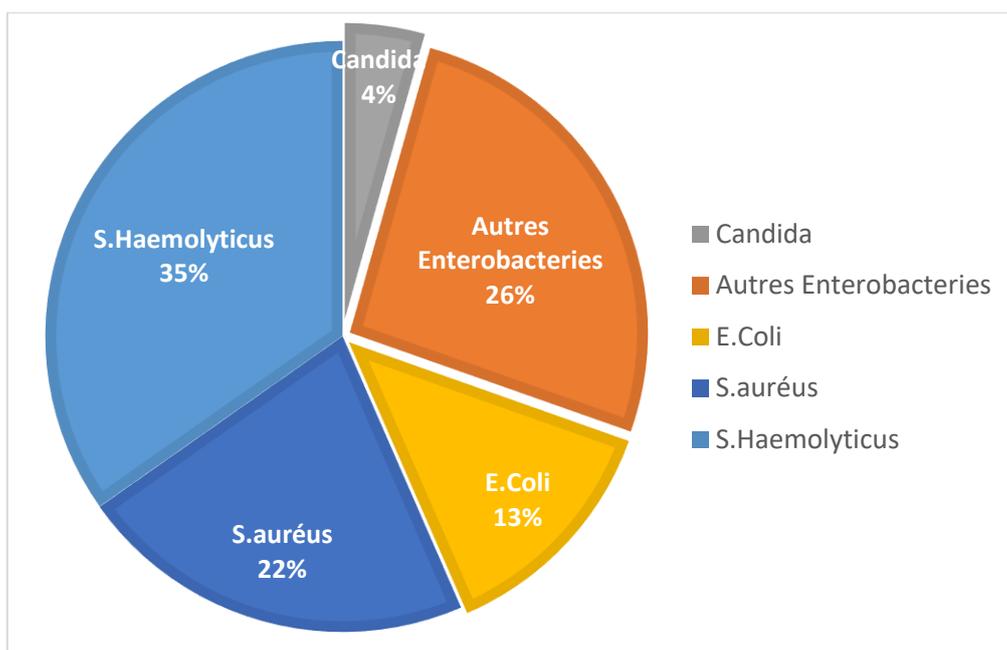


Figure 10 : Germes en cause dans les sepsis

Contrairement aux bactériémies, les portes d'entrée suspectées le plus fréquemment par l'équipe médicale sont : pulmonaire (50 %), urinaire (18 %), digestive (18 %), et cutanée ou sur cathéter dans 12 % des cas seulement.

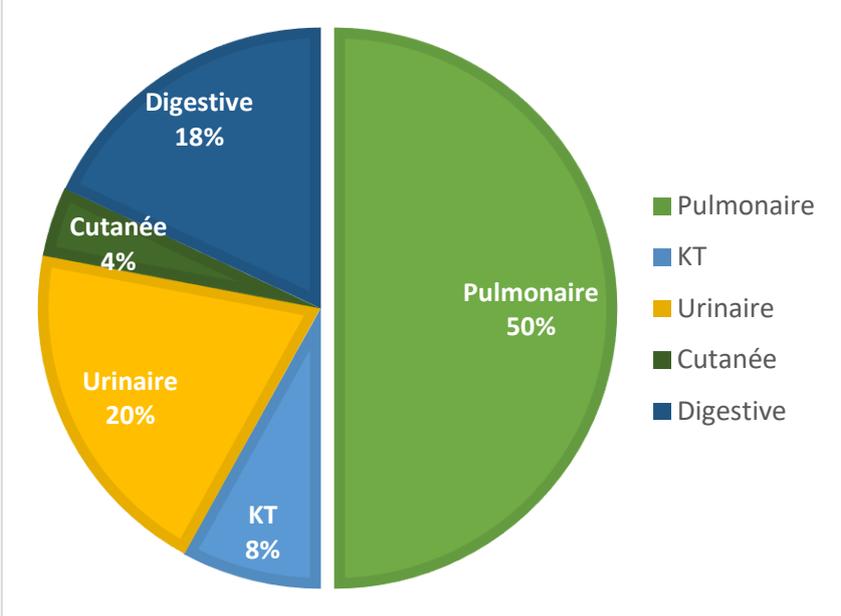


Figure 11 : Sepsis par porte d'entrée suspectée

Nous avons également pu analyser la résistance aux antibiotiques des germes retrouvés grâce à l'analyse des antibiogrammes lorsque ceux-ci étaient disponibles.

Parmi les infections à Cocci gram positif, les Staphylocoques méticilline-résistants représentent 25 % des *Staphylocoques Aureus*, 97,8 % des *S.Haemolyticus* et 91,7 % des *S.Epidermidis*. De plus on retrouve une résistance à la vancomycine chez 3 souches de *S.Haemolyticus* (soit 6 %) et 3 de *S.Epidermidis* (soit 8,3 %).

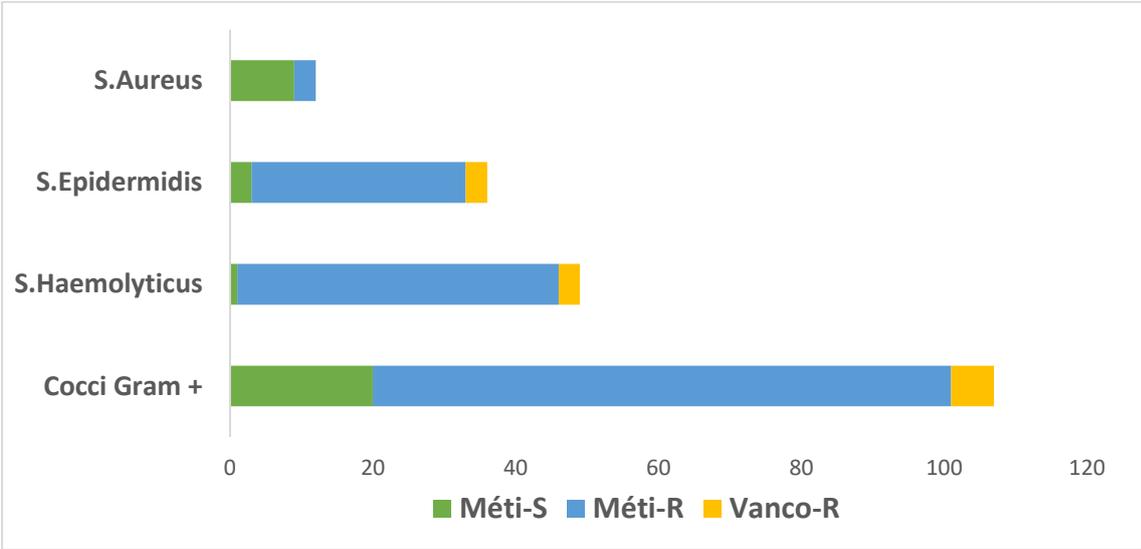


Figure 12 : Profil de résistance aux antibiotiques des Cocci Gram positif

Parmi ses infections à Cocci Gram positif, 9 ont nécessité une prise en charge par daptomycine en deuxième ligne de traitement afin de négativer les hémocultures.

Parmi les entérobactéries, la majorité des souches retrouvées restent sensibles aux C3G, 8 % présentent une résistance aux C3G, et 8 % sont BLSE avec une sensibilité conservée aux pénèmes. A noter la présence d'une souche résistante aux pénèmes de *Klebsiella oxytoca*.

Sur le plan de la morbidité, 45 enfants (10 % de la cohorte, et 15,5 % des enfants ayant bénéficié d'un dépistage) ont été diagnostiqués avec une rétinopathie (10 avec une ROP de grade 1, 30 avec un ROP de grade 2 et 5 avec une ROP de grade 3). Pour 156, soit 34,9 %, nous n'avons pas retrouvé de trace d'un dépistage effectué pendant le séjour hospitalier.

Concernant la broncho-dysplasie, 130 enfants de notre cohorte ont des critères qualifiant pour une broncho-dysplasie, soit 29,1 %. Pour 19 enfants, soit 4,2 %, nous n'avons pas trouvé dans les dossiers d'informations suffisantes nous permettant de conclure à l'existence ou non d'une séquelle pulmonaire de type dysplasie.

Pour ce qui est des résultats des échographies transfontanellaires, nous n'avons pas pu retrouver les comptes rendus de celles-ci chez 14 enfants (soit 3 % de la cohorte). 51,2 % des enfants présentaient une ETF à terme corrigé normale, et 34 % avaient des lésions de type hémorragie intraventriculaire modérée (de grade 1 et 2). Nous avons retrouvé chez 36 enfants (soit 8,1 %) des lésions de leucomalacie périventriculaire, et chez 12 (soit 2,7 %) des hémorragies intraventriculaire sévères (de grade 3 ou 4).

Quatre enfants sur la durée de recueil ont présenté une entérocolite ulcéro-nécrosante dans notre cohorte.

3) Analyse comparative des cas et des témoins

En ce qui concerne notre étude de type cas-témoins niché dans la cohorte, nous avons sélectionné au hasard 1 témoin par cas (enfant ayant présenté au moins une INBT) dans la cohorte.

La comparaison des 2 groupes montre que ceux-ci ne sont pas significativement différents sur le sexe, le mode de naissance, l'exposition maternelle aux antibiotiques en péri-partum, la durée de la rupture des membranes avant la naissance, la positivité du PV maternel, l'allaitement maternel.

En analyse univariée, l'exposition aux antibiotiques à J0 est identique entre les enfants ayant présenté une INBT et ceux n'en ayant pas présenté sur la durée de suivi (OR 1,34 IC95% [0,85 – 2,12]).

Les facteurs de risque de présenter une INBT dans notre étude sont un âge gestationnel bas ($p < 0.001$), et un poids faible ($p < 0.001$). Mais on ne retrouve pas de différence sur le petit poids pour l'âge gestationnel ($p = 0,5$) ce qui signifie que la différence observée sur le poids n'est que le reflet de l'âge gestationnel plus petit chez les enfants infectés.

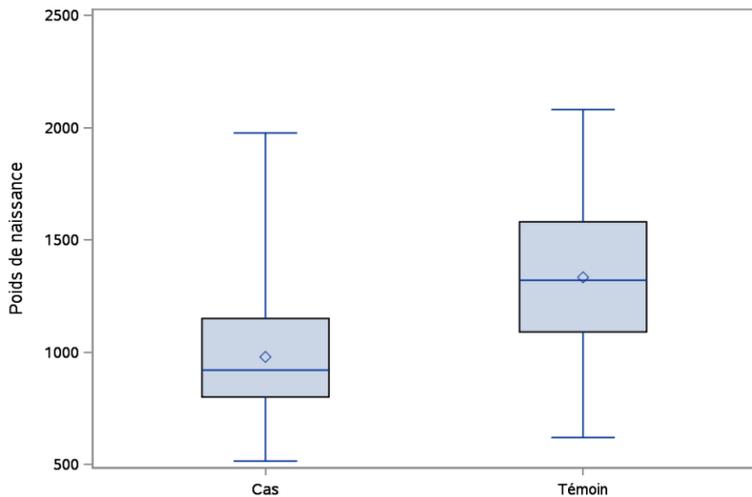


Figure 13 : Distribution du poids de naissance

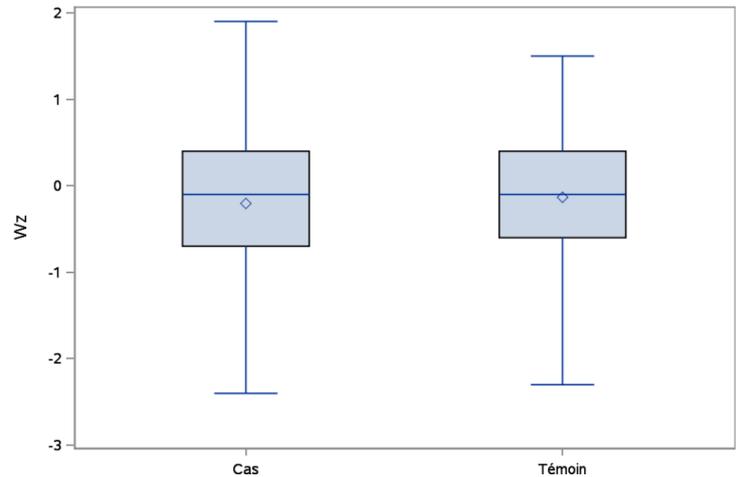


Figure 14 : Distribution des déviations standard du poids en fonction de l'AG

On trouve dans notre cohorte, un risque de présenter une INBT de multiplié par 2 pour chaque semaine d'âge gestationnel en moins (OR = 1,97 avec IC95% [1,7 – 2,3]).

En analyse univariée, les autres facteurs de risque significatifs de présenter une infection tardive sont le fait d'avoir été intubé, avec un risque multiplié par 5 (OR 5,1 IC95% [3 – 8,5] $p < 0,0001$), avoir eu un KTVO ce qui multiplie le risque par 18 (OR 17,9 IC95% [4,2 – 6,4] $p < 0,0001$), et avoir eu un KTECC qui le multiplie par 5 (OR 5,1 IC95% [1,8 – 13,7] $p = 0,002$).

Après analyse multivariée, en prenant en compte les facteurs confusionnels identifiés ci-dessus, et notamment l'âge gestationnel, nous ne retrouvons pas de différence d'exposition aux antibiotiques à J0 entre les enfants ayant présenté une INBT et les témoins (ORa sur l'âge gestationnel 1,7 IC95% [0,95 – 2,9]).

Lorsque l'on compare la morbidité entre les cas et les témoins, ajusté sur l'âge gestationnel, on remarque un excès de morbidité chez les enfants ayant présenté une infection tardive. En effet, le risque relatif de présenter une rétinopathie quel que soit le grade est 4,6 fois plus important (ORa 4,6 IC95% [1,3 – 16,7]). De même, le risque de dysplasie bronchopulmonaire est majoré de 2,6 fois (ORa 2,65 IC95% [1,5 – 4,7]).

Pour ce qui est des résultats des échographies transfontanellaires, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les cas et les témoins après ajustement sur l'âge gestationnel, que ce soit sur les lésions de leucomalacie, les hémorragies intraventriculaires de grade 3 ou 4, ni sur l'association de ces 2 critères. De même pour les entérocolites, le risque relatif n'est pas significatif entre les infectés et les non-infectés.

La durée moyenne d'hospitalisation est significativement plus élevée chez les enfants ayant présenté une infection (73 jours en moyenne pour les infecté contre 50 jours pour ceux

n'ayant pas fait d'infection lors du séjour), avec un $p < 0.0001$. Cependant si l'on corrige en ajustant sur l'âge gestationnel, l'ORa n'est plus que de 1,02 IC95% [1,01 – 1,03].

Concernant la mortalité, nous avons 16 enfants décédés pendant la période de suivi dans le groupe ayant présenté une INBT et 5 dans le groupe qui n'en a pas présenté, soit un OR à 3,4 IC95% [1,2 – 9,5]. Une fois ajusté sur l'âge gestationnel cet ORa n'est cependant plus significatif.

Discussion

Notre étude est une étude monocentrique basée sur une population de 446 enfants nés avant 32 semaines d'aménorrhée. Il s'agit d'une étude notable de part son exhaustivité car réalisée au sein du seul centre de niveau 3 d'un bassin de population de 3,44 millions d'habitants (avec un total de 32958 naissances selon l'Insee en 2019) et de part le long suivi des enfants, restés hospitalisés en moyenne 57 jours.

Notre population sans avoir la dimension d'EPIPAGE-2 s'en rapproche sur certains points comme par exemple la morbidité. En effet, nous avons sensiblement le même pourcentage d'enfants présentant une rétinopathie sévère (1 % dans notre étude parmi les enfants ayant bénéficié d'un dépistage, et 1,2 % dans EPIPAGE-2). Nous avons par contre moins de broncho-dysplasies sévères (5,8 % contre 8 % dans EPIPAGE-2), et d'entérocolites ulcéro-nécrosantes sévères (4 enfants soit 0,8 % contre 3,7 % dans la cohorte EPIPAGE-2).⁹

A contrario, sur le plan neurologique, le nombre d'enfants présentant une ETF à terme défavorable (HIV de grade 3 ou 4 ou LMPV) est plus importante dans notre cohorte que dans l'étude EPIPAGE-2, avec 10,7 % des enfants contre 7,2 %. Cette différence est manifeste pour la leucomalacie périventriculaire avec 8,1 % dans notre étude contre 1,9 %.¹ Notre population n'est cependant pas différente de celle d'EPIPAGE-2 en ce qui concerne les catégories d'âge gestationnel. Cette différence s'explique peut-être par l'amélioration dans la dernière décennie des appareils d'échographie, permettant une détection des lésions plus performante et plus précoce, ou par une amélioration de la prise en charge anté et post-natale, permettant une survie plus longue de ses grands prématurés et donc une détection des lésions de leucomalacie périventriculaire, qui apparaissent secondairement (contrairement aux hémorragies intra-ventriculaire).

Sur le plan infectieux, nous avons pu montrer dans cette population que 70 % des enfants étaient traités par antibiotiques dès J0 alors que seuls 6 % d'entre eux présentaient une infection bactérienne précoce. Dans notre étude, les enfants ont été traités en raison de facteurs obstétricaux (accouchement voie basse, antibioprofylaxie), et pédiatriques (âge gestationnel bas) qui sont communément rapportés dans la littérature. Mais en l'absence de recommandations pour la prescription d'une antibiothérapie per natale à l'instar de celles faites pour les nouveau-nés nés après 34 SA, les indications d'antibiothérapie restent trop larges et excessives. En effet, dans notre travail jusqu'à 92 % des enfants traités ne présentaient pas d'INBP et auraient probablement pu ne pas être exposés. Même si 70 % des enfants ont été traités par antibiotique, la durée d'antibiothérapie (3-4 jours) est moindre que celle rapportée dans certaines des dernières études publiées à ce sujet. Par exemple, *Rachel G. Greenberg et al* décrivaient en 2015 que sur 13 centres aux Etats-Unis, jusqu'à 45 % des enfants de moins de 28 SA se voyaient prescrire à la naissance une antibiothérapie d'une durée supérieure à 5 jours.⁴⁰ De même *Charron et al*, sur une étude portant sur des nouveau-nés de poids < 1500 g en 2014 dans l'unité de néonatalogie de l'hôpital de Saint Louis, retrouvait 97 % d'enfants ayant eu une prescription d'antibiothérapie à J0, dont 41 % étaient toujours sous antibiotiques à J5 de vie.⁴¹

Par ailleurs, nous avons observé que 30 % des enfants de la cohorte avaient présenté au moins une INBT à type de sepsis clinique (12,1 % des enfants) ou bactériémie (22 % des enfants). Ces chiffres sont difficilement comparables à ceux de la littérature en raison du manque d'homogénéité dans les définitions de sepsis. En effet, malgré sa fréquence, sa gravité, et son impact majeur sur la morbi-mortalité dans cette population de grand prématuré, nous manquons d'une définition consensuelle du sepsis néonatal.⁴² Dans les dernières recommandations de la *Surviving sepsis campaign*, les enfants nés avant 37 SA sont expressément exclus des définitions.⁴³ Dans une étude réalisée chez des prématurés présentant des hémocultures positives, *Fanaroff et al* ont montré une faible VVP des signes cliniques associés classiquement avec le sepsis (en moyenne 16,8 % si pris isolément). Même en associant 3 signes clinico-biologique, les sensibilités et spécificités restent basses.¹⁹ Nous avons cependant pris le parti d'inclure dans notre étude ce que nous avons appelé des « sepsis cliniques », c'est-à-dire des manifestations clinico-biologiques sans positivité des hémocultures, en miroir avec les définitions du sepsis chez les enfants de plus de 37 SA, où jusqu'à 40 % des sepsis restent non documentés lors des investigations.⁴⁴ Ce choix laisse bien sur le doute quant à la réalité du nombre d'enfants infectés, mais permet de refléter les pratiques de notre centre, puisqu'il s'agit de situations jugées suffisamment à risque d'être réellement des INBT pour avoir justifié une antibiothérapie d'au moins 5 jours.

Concernant la description faite ici des INBT chez les prématurés de moins de 32 SA, elle semble concordante avec la littérature existante, tant sur les facteurs de risque comme le petit âge gestationnel, une voie centrale surtout les KTVO, et une intubation, la prédominance des staphylocoques coagulase négative, que sur le profil de résistance aux antibiotiques, ou leur occurrence préférentielle dans la 3^{ème} semaine de vie.^{19,34,45-47}

De manière inquiétante, nous avons mis en évidence dans notre recueil la présence de staphylocoques coagulase négative présentant une résistance à la vancomycine. Dans certains cas la présence de ces souches et l'absence de stérilisation des hémocultures par une antibiothérapie par vancomycine bien conduite, ont même nécessité l'utilisation de daptomycine afin d'obtenir un contrôle de l'infection.

Ce n'est pas la première fois que ses souches sont observées. En effet une étude réalisée par *J.Rasigade et al* entre 2004 et 2009, dans 7 centres de néonatalogie de niveau 3 français, retrouvait déjà une souche de *S.Capitis* avec une baisse de susceptibilité à la vancomycine.⁴⁸ Ces *S.Capitis* étaient des clones d'une même souche, possédant une cassette *mec* de type V, et étaient pour 2/3 de sensibilité diminué et pour 1/3 résistants à la vancomycine.

De même, entre 2010 et 2012, *Patricia Borges Peixoto et al* dans son étude sur les hémocultures d'enfants hospitalisés en néonatalogie dans un hôpital brésilien, retrouvait une population clonale de *S.épidermidis* avec 80 % de sensibilité diminuée à la vancomycine.⁴⁹

Dans notre cohorte, l'identification des ces phénotypes de résistance apparaît sur des hémocultures de l'année 2020 uniquement, et de manière plus fréquente sur la fin de l'année. Ceci nous permet de supposer qu'un phénomène clonal aurait débuté à cette période et constitue donc un sujet d'inquiétude dans cette population fragile chez qui les options thérapeutiques sont limitées.

Les infections néonatales tardives sont pourvoyeuses de morbi-mortalité et notre étude le confirme dans la mesure où de manière significative la survenue d'une INBT est corrélée à l'apparition de rétinopathie, bronchodysplasie et une augmentation de la durée de séjour hospitalière.^{17,18} Mais contrairement à la littérature, nous n'avons pas démontré de différence significative entre les enfants ayant présenté une infection tardive et les témoins, sur la mortalité et les résultats des ETF à terme (8 % de LMPV, 3 % HIV haut grade). Cette différence peut s'expliquer par un recueil imprécis, avec un manque d'exhaustivité, mais également par le fait qu'il s'agissait parfois d'infections peu sévères, sans perturbation importante de l'hémodynamique.

Dans cette étude, nous avons pour la première fois à notre connaissance, cherché à établir un lien entre l'exposition précoce aux antibiotiques et la survenue secondaire d'infection bactérienne. En effet, il est établi à présent qu'une antibiothérapie en période néonatale impactait le microbiote aux multiples propriétés anti-infectieuses. Nous n'avons pas montré de lien statistiquement significatif entre exposition précoce aux antibiotiques et infections bactériennes tardives, malgré une cohorte de grande taille. Notre étude manque probablement de puissance, car étant donné l'incidence des infections et la proportion d'enfants exposés aux antibiotiques, le nombre de sujets nécessaire pour montrer une différence de risque de 50 % est de 1388, ce que nous n'avons pas pu atteindre sur notre durée de recueil. Avec le nombre de sujets actuel nous aurions pu mettre en évidence une différence avec un OR de 2,7 ou plus. Si une majoration du risque infectieux existe, elle est donc probablement inférieure à cela.

Bien entendu, cette étude possède de nombreux biais, notamment liés à sa nature rétrospective qui nous expose à de nombreuses données perdues, non incluses dans les comptes rendus, mais aussi à des raccourcis ou imprécisions faites par les cliniciens au moment de la rédaction de ces courriers notamment en ce qui concerne la description clinique des enfants. Toutefois, le fait d'avoir choisi de réaliser une étude de type cas témoins nichés dans une cohorte a permis à la fois une description de notre population mais également d'avoir des témoins semblables au cas, car issus de la même cohorte et de s'affranchir de certains biais (biais de sélection, d'admission et de surveillance, biais d'informations).

Un biais de perdus de vue est également présent dans cette étude, notamment concernant les enfants qui ont été transférés dans des centres hospitaliers hors de notre région, et pour lesquels nous n'avons pas pu récupérer les comptes rendus des dernières semaines d'hospitalisation. Cette proportion reste cependant faible (2,2 %) comparativement à la taille de la cohorte et dans la mesure où la survenue médiane des INBT est de 9 jours, que les enfants transférés n'ont plus de soutien parentéral, ni respiratoire, il reste peu probable que ces enfants aient présenté un sepsis.

Conclusion

En conclusion, grâce à notre étude portant sur une large population de prématurés de moins de 32 SA, nous avons pu observer sur cette cohorte une prévalence élevée de ses infections bactériennes tardives, dont la porte d'entrée est pour une très grande majorité les prothèses utilisées lors de la prise en charge de ces enfants, avec une prédominance d'infections dues à des staphylocoques coagulase négative. Elle a montré également une proportion non négligeable de germes résistants à la vancomycine ce qui doit nous pousser à réévaluer notre écologie de service et à revoir nos procédures d'hygiène. Cette forte prévalence des INBT s'accompagne d'une augmentation du risque de bronchodysplasie pulmonaire et de rétinopathie sans majoration de la survenue des lésions neurologiques sévères, ni de la mortalité.

L'exposition aux antibiotiques à la naissance concerne 70 % des enfants de la cohorte, alors que l'infection néonatale bactérienne précoce n'est retrouvée que chez 8 % des enfants traités. Malgré cette forte exposition aux antibiotiques, un lien significatif n'a pu être établi entre antibiothérapie précoce et infection tardive. La réalisation d'études cas-témoins de grande ampleur, multicentriques est nécessaire au même titre que la rédaction de recommandations pour le bon usage des antibiotiques en période néonatale dans le contexte de la grande prématurité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ancel PY, Goffinet F, and the EIPAGE-2 Writing Group. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):230-238. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3351
2. McGreal EP, Hearne K, Spiller OB. Off to a slow start: under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth. *Immunobiology.* 2012;217(2):176-186. doi:10.1016/j.imbio.2011.07.027
3. Sampah MES, Hackam DJ. Dysregulated Mucosal Immunity and Associated Pathogenesis in Preterm Neonates. *Front Immunol.* 2020;11:899. doi:10.3389/fimmu.2020.00899
4. Kamdar S, Hutchinson R, Laing A, et al. Perinatal inflammation influences but does not arrest rapid immune development in preterm babies. *Nat Commun.* 2020;11(1):1284. doi:10.1038/s41467-020-14923-8
5. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, Schneider H. Evolution of Maternofetal Transport of Immunoglobulins During Human Pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 1996;36(5):248-255. doi:10.1111/j.1600-0897.1996.tb00172.x
6. Label de la HAS - Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (≥ 34 SA). Haute Autorité de Santé. Accessed June 12, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2803349/fr/label-de-la-has-prise-en-charge-du-nouveau-ne-a-risque-d-infection-neonatale-bacterienne-precoce-34-sa
7. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Haute Autorité de Santé. Accessed June 12, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/c_272118/fr/prevention-antenatale-du-risque-infectieux-bacterien-neonatal-precoce
8. Schmitt C. *Nouveau-nés à terme à risque d'Infection Néonatale Bactérienne Précoce: surveillance clinique versus examens complémentaires systématiques.* Thèse d'exercice. Université de Lorraine; 2019. Accessed June 12, 2022. http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUMED_T_2019_SCHMITT_CLAIRE.pdf
9. Letouzey M, Foix-L'Hélias L, Torchin H, et al. Cause of preterm birth and late-onset sepsis in very preterm infants: the EIPAGE-2 cohort study. *Pediatr Res.* 2021;(February):1-9. doi:10.1038/s41390-021-01411-y
10. Patel RM, Kandefor S, Walsh MC, et al. Causes and Timing of Death in Extremely Premature Infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med.* 2015;372(4):331-340. doi:10.1056/NEJMoa1403489
11. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):F257-F263. doi:10.1136/archdischild-2014-306213

12. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117(1):84-92. doi:10.1542/peds.2004-2292
13. Kristóf K, Kocsis E, Nagy K. Clinical microbiology of early-onset and late-onset neonatal sepsis, particularly among preterm babies. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2009;56(1):21-51. doi:10.1556/AMicr.56.2009.1.2
14. Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, et al. Neonatal infection and 5-year neurodevelopmental outcome of very preterm infants. *Pediatrics*. 2013;132(2):e372-380. doi:10.1542/peds.2012-3979
15. Wang Y, Song J, Zhang X, et al. The Impact of Different Degrees of Intraventricular Hemorrhage on Mortality and Neurological Outcomes in Very Preterm Infants: A Prospective Cohort Study. *Front Neurol*. 2022;13. Accessed June 26, 2022. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2022.853417>
16. Al Rifai MT, Al Tawil KI. The Neurological Outcome of Isolated PVL and Severe IVH in Preterm Infants: Is It Fair to Compare? *Pediatr Neurol*. 2015;53(5):427-433. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.04.004
17. Jung E, Lee BS. Late-Onset Sepsis as a Risk Factor for Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birth Weight Infants: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2019;9(1):15448. doi:10.1038/s41598-019-51617-8
18. Azami M, Jaafari Z, Rahmati S, Farahani AD, Badfar G. Prevalence and risk factors of retinopathy of prematurity in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):83. doi:10.1186/s12886-018-0732-3
19. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(7):593-598.
20. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511-521. doi:10.1542/peds.2005-2824
21. Cotten CM. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(2):141-149. doi:10.1097/MOP.0000000000000338
22. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic Exposure in the Newborn Intensive Care Unit and the Risk of Necrotizing Enterocolitis. *J Pediatr*. 2011;159(3):392-397. doi:10.1016/j.jpeds.2011.02.035
23. 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). doi:10.3390/jcm9072278
24. Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin DK. The Association of Third-Generation Cephalosporin Use and Invasive Candidiasis in Extremely Low Birth-Weight Infants. *Pediatrics*. 2006;118(2):717-722. doi:10.1542/peds.2005-2677

25. Niu X, Daniel S, Kumar D, et al. Transient neonatal antibiotic exposure increases susceptibility to late-onset sepsis driven by microbiota-dependent suppression of type 3 innate lymphoid cells. *Sci Rep.* 2020;10(1):12974. doi:10.1038/s41598-020-69797-z
26. Tramper-Stranders G, Ambrožej D, Arcolaci A, et al. Dangerous liaisons: Bacteria, antimicrobial therapies, and allergic diseases. *Allergy.* 2021;76(11):3276-3291. doi:10.1111/all.15046
27. Antibiotics in the first week of life were associated with atopic asthma at 12 years of age - Strömberg Celind - 2018 - Acta Paediatrica - Wiley Online Library. Accessed June 12, 2022. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.14332>
28. Aversa Z, Atkinson EJ, Schafer MJ, et al. Association of Infant Antibiotic Exposure With Childhood Health Outcomes. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(1):66-77. doi:10.1016/j.mayocp.2020.07.019
29. Clausen TD, Bergholt T, Bouaziz O, et al. Broad-Spectrum Antibiotic Treatment and Subsequent Childhood Type 1 Diabetes: A Nationwide Danish Cohort Study. Bouchama A, ed. *PLOS ONE.* 2016;11(8):e0161654. doi:10.1371/journal.pone.0161654
30. Lee D, Choi S, Chang J, Park YJ, Kim JH, Park SM. Association of antibiotics exposure within the first 2 years after birth with subsequent childhood type 1 diabetes. *Endocrine.* Published online May 13, 2022. doi:10.1007/s12020-022-03042-7
31. Ahmad M, Khan AU. Global economic impact of antibiotic resistance: A review. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;19:313-316. doi:10.1016/j.jgar.2019.05.024
32. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, Canadian Neonatal Network. Risk Factors and Outcomes of Late-Onset Bacterial Sepsis in Preterm Neonates Born at < 32 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol.* 2015;32(7):675-682. doi:10.1055/s-0034-1393936
33. Abdellatif M, Al-Khabori M, Ur Rahman A, Khan AA, Al-Farsi A, Ali K. Outcome of Late-onset Neonatal Sepsis at a Tertiary Hospital in Oman. *Oman Med J.* 2019;34(4):302-307. doi:10.5001/omj.2019.60
34. el Manouni el Hassani S, Berkhout DJC, Niemarkt HJ, et al. Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. *Neonatology.* 2019;116(1):42-51. doi:10.1159/000497781
35. Stewart CJ, Embleton ND, Marrs ECL, et al. Longitudinal development of the gut microbiome and metabolome in preterm neonates with late onset sepsis and healthy controls. *Microbiome.* 2017;5(1):75. doi:10.1186/s40168-017-0295-1
36. Madan JC, Salari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(6):F456-F462. doi:10.1136/fetalneonatal-2011-301373
37. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr.* 2013;13(1):92. doi:10.1186/1471-2431-13-92

38. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-1729. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2011060
39. Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis, 8 June 2010. :6.
40. for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, Greenberg RG, Chowdhury D, et al. Prolonged duration of early antibiotic therapy in extremely premature infants. *Pediatr Res*. 2019;85(7):994-1000. doi:10.1038/s41390-019-0300-4
41. Charron AC, Carl MA, Warner BB, Newland JG, McPherson CC. Determinants of Initial Antibiotic Duration in Very Low Birth Weight Neonates. *Infect Dis Ther*. 2019;8(2):209-217. doi:10.1007/s40121-019-0241-6
42. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a Neonatal-Specific Consensus Definition for Sepsis: *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):523-528. doi:10.1097/PCC.000000000000157
43. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52. doi:10.1097/PCC.0000000000002198
44. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1147-1157. doi:10.1164/rccm.201412-2323OC
45. Berardi A, Sforza F, Baroni L, et al. Epidemiology and complications of late-onset sepsis: an Italian area-based study. Simeoni U, ed. *PLOS ONE*. 2019;14(11):e0225407. doi:10.1371/journal.pone.0225407
46. Tsai MH, Hsu JF, Chu SM, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(1):e7-e13. doi:10.1097/INF.0b013e3182a72ee0
47. Greenberg RG, Kandefer S, Do BT, et al. Late-onset Sepsis in Extremely Premature Infants: 2000–2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(8):774-779. doi:10.1097/INF.0000000000001570
48. Rasigade JP, Raulin O, Picaud JC, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus capitis* with Reduced Vancomycin Susceptibility Causes Late-Onset Sepsis in Intensive Care Neonates. Tse H, ed. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31548. doi:10.1371/journal.pone.0031548
49. Peixoto PB, Massinhani FH, Netto dos Santos KR, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* isolates with reduced vancomycin susceptibility from bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *J Med Microbiol*. 2020;69(1):41-45. doi:10.1099/jmm.0.001117

Toulouse, le 19 juillet 2022

Exposition aux antibiotiques à la naissance et infections néonatales bactériennes tardives chez les prématurés de moins de 32 SA au CHU de Toulouse

Objectif : Les nouveau-nés grands prématurés constituent une population fragile et particulièrement à risque infectieux. Ces infections, notamment tardives, sont une source de morbi-mortalité dans cette population. Nous souhaitons décrire les infections néonatales bactériennes tardives (INBT), chez les nouveaux nés de moins de 32 SA, ainsi que l'exposition de ceux-ci aux antibiotiques à la naissance, afin de rechercher un lien entre les deux.

Matériel et Méthodes : Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective, monocentrique, de type cas-témoins nichée dans une cohorte. Nous avons inclus tous les nouveau-nés avant 32 SA hospitalisés au CHU de Toulouse de Janvier 2019 à décembre 2020, et avons exclu ceux décédés avant 72 heures de vie. Nous avons ensuite étudié la survenue d'une bactériémie ou d'un sepsis durant la durée d'hospitalisation, ainsi que l'exposition aux antibiotiques en période péri-natale.

Résultats : 446 enfants ont ainsi été inclus. Nous avons identifié 172 INBT chez 136 enfants, 60 sepsis et 112 bactériémies, soit une prévalence de 30,7 % des INBT chez les moins de 32 SA. Ces infections sont majoritairement dues à des germes Cocci gram positif de type Staphylocoque (85 % des bactériémies et 57 % des sepsis), dont 75 % présente une antibiorésistance à la méticilline. La porte d'entrée est le plus souvent les prothèses (sonde d'intubation et cathéter) que soit pour les sepsis ou les bactériémies. Les enfants ayant présenté une infection présentent plus de comorbidités (Rétinopathie ORa 4,6 IC95% [1,3 – 16,7], bronchodysplasie ORa 2,65 IC95% [1,5 – 4,7]). 70 % des enfants de la cohorte ont été exposés aux antibiotiques à J0 de vie (60 % à l'amikacine, 55 % à l'amoxicilline, 40 % aux C3G). Nous n'avons pas mis en évidence dans cette étude de lien statistiquement significatif entre exposition aux antibiotiques à la naissance et la survenue d'une INBT.

Conclusion : Dans notre étude, les prématurés de moins de 32 SA sont nombreux à être exposés aux antibiotiques à la naissance, et au moins 1/3 d'entre eux présenteront une INBT au cours de leur parcours en néonatalogie. La survenue d'une infection tardive est corrélée à une plus grande morbidité. Cependant nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre l'exposition aux antibiotiques et la survenue d'une INBT.

ANTIBIOTICS EXPOSURE AT BIRTH AND LATE ONSET SEPSIS IN PRETERM OF LESS THAN 32 WEEK OF GESTATIONAL AGE

Mots-clés : grands prématurés, infection tardive, antibiothérapie

Keywords: preterm, late-onset sepsis, antibiotherapy

Discipline administrative : Pédiatrie

Directrice de thèse : Dr. Méline BENARD

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

Guesde 31000 Toulouse - France

Pr Géraldine GASCOIN – 24/06/22

