



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE LILLE II
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Construction d'un outil prédictif de l'infection à staphylocoque à
coagulase négative chez l'enfant prématuré**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 27 Janvier 2017
à 18 heures au pôle Formation
Par Bénédicte SCHNEIDER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur P. TRUFFERT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur S. LETEURTRE

Monsieur le Professeur F. DUBOS

Monsieur le Docteur B. GRANDBASTIEN

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur F. DUBOS

Laboratoire d'épidémiologie du Pr Duhamel EA2694

Sommaire

INTRODUCTION	6
MATERIELS ET METHODES	8
2.1 Caractéristiques de l'étude et critères d'inclusion	8
2.2 Critère de jugement	9
2.3 Définitions	9
2.3.1 <i>L'infection avérée à CoNS</i>	10
2.3.2 <i>L'absence d'infection</i>	10
2.3.3 <i>L'infection probable</i>	11
2.3.4 <i>L'infection persistante</i>	11
2.3.5 <i>La contamination à CoNS</i>	11
2.3.6 <i>Le critère de jugement principal</i>	11
2.3.7 <i>Prise en charge optimale</i>	12
2.4 Méthodes de réalisation et d'analyse des hémocultures	12
2.4.1 <i>Méthodes de prélèvement des hémocultures en néonatalogie à l'hôpital Jeanne de Flandre</i>	12
2.4.2 <i>Méthode d'analyse des hémocultures et de réalisation des antibiogrammes</i>	13
2.4.3 <i>Antibiogramme</i>	13
2.4.4 <i>Antibiotype</i>	14
2.4.5 <i>Gestion des résultats</i>	14
2.5 Déroulé de l'étude et variables étudiées	14
2.6 Aspects réglementaires	17
2.7 Analyses statistiques	18
2.7.1 <i>Analyse de l'échantillon par groupe d'assignation, épidémiologie</i>	18
2.7.2 <i>Analyse globale de l'échantillon et facteurs de risque</i>	19
RESULTATS	20
3.1 Identification de la population d'intérêt	21
3.2 Analyse descriptive de la population	24
3.2.1 <i>Epidémiologie bactérienne</i>	24
3.2.2 <i>Etude de l'échantillon : analyse descriptive par groupe</i>	24
3.3 Etude analytique globale de l'échantillon	27
3.3.1 <i>Caractéristiques de l'échantillon</i>	27
3.3.2 <i>Etude des caractéristiques cliniques</i>	29
3.3.3 <i>Prise en charge</i>	30
3.3.4 <i>Devenir</i>	30
3.4 Etude des facteurs de risque de bactériémie à CoNS	31
3.4.1 <i>Variables associées à l'infection à CoNS en analyse univariée</i>	31
3.4.2 <i>Variables introduites dans le modèle multivarié</i>	33
3.4.3 <i>Variables associées à l'infection à CoNS en analyse multivariée</i>	36
3.4.4 <i>Scores de prédiction</i>	39
3.4.5 <i>Comparaison des scores</i>	39
DISCUSSION	41

4.1	Résultats principaux	41
4.1.1	<i>Epidémiologie analytique</i>	41
4.1.2	<i>Facteurs biologiques</i>	43
4.1.3	<i>Modèles multivariés et scores prédictifs</i>	46
4.1.4	<i>Epidémiologie et analyse descriptive</i>	47
4.1.5	<i>Explications physiopathologiques</i>	48
4.1.6	<i>Aspects cliniques</i>	49
4.1.7	<i>Prise en charge</i>	49
4.1.8	<i>Devenir</i>	50
4.2	Forces de l'étude	51
4.3	Limites	52
4.4	Perspectives	55
CONCLUSION		56
BIBLIOGRAPHIE		57

ABBREVIATIONS

AIC : critère d'information d'Akaike
ARPEC : *the antibiotic, resistance and prescribing in European children*
AUC : *area under the curve* [aire sous la courbe]
CA-SFM : comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CAOR : canal artériel ouvert et retentissant
CDC : *center for diseases control and prevention*
CHRU : centre hospitalier régional et universitaire de Lille
CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés
CoNS : *coagulase negative staphylococci* [staphylocoque à coagulase négative]
CRP : *C-reactive protein* [protéine C réactive]
CRPc : variable CRP de contrôle
DBP : dysplasie broncho-pulmonaire
DM : données manquantes
ET : écart type
ETF : échographie transfontanellaire
HICPAC : *hospital infection control practices advisory committee*
HIV : hémorragie intra-ventriculaire
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
IC : intervalle de confiance
KTJ : variable nombre de jours de cathéter central
LOS : *late onset sepsis* [infection néonatale tardive]
Moy : moyenne
O₂ : oxygène
OR (a) : odds ratio (ajusté)
PAM : pression artérielle moyenne
PCR : *polymerase chain reaction* [amplification en chaîne par polymérase]
PQTc : variable dosage des plaquettes de contrôle
RCIU : retard de croissance intra-utérin
ROC : *receiver operating characteristics*
ROP : *retinopathy of the premature* [rétinopathie du prématuré]
RVN : rapport de vraisemblance négatif
RVP : rapport de vraisemblance positif
SA : semaine d'aménorrhée
Se : sensibilité
Spe : spécificité
VLBW : *very low birth weight infants* [enfants de très petit poids de naissance <1500g]

INTRODUCTION

Les infections néonatales tardives ou « *Late Onset Sepsis* » (LOS) sont fréquentes dans les services de réanimation néonatale. Elles concernent environ 30% des prématurés de moins de 32 semaines d'aménorrhée (SA) (1). Elles sont responsables d'une mortalité (10-25%) (2,3) et d'une morbidité (notamment une augmentation de la durée d'hospitalisation et un retentissement sur le développement psychomoteur de l'enfant) toutes deux significatives (4,5). Les manifestations cliniques initiales des LOS sont souvent frustrées et aspécifiques (6). La gravité et la non spécificité des signes d'appel sont à l'origine d'une prescription antibiotique importante en réanimation néonatale en général (40%) (7), et particulièrement à Lille où elle atteindrait 75% (enquête ARPEC *Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children*, données non publiées).

Le pathogène le plus fréquemment mis en évidence est le staphylocoque à coagulase négative (CoNS), responsable de plus de 50% des cas de LOS, suivi des infections invasives à entérobactéries (20%) et des candidémies (10%) (1,2,4). Cependant, le CoNS est un contaminant, en néonatalogie comme ailleurs, à l'origine de faux positifs et donc de traitements antibiotiques par excès (1). L'usage prolongé des antibiotiques notamment à large spectre en empirique est un facteur de risque de sélection de résistances, d'entérocolite ulcéro-nécrosante, et de mortalité dans cette population de nouveau-nés fragiles (8,9).

Les données biologiques posaient une problématique liée à l'absence de seuil validé dans la littérature, ainsi que des difficultés d'interprétation chez l'enfant prématuré gravement malade. Ces paramètres sont donc d'interprétation difficile pris seuls. De façon générale, les articles traitant des infections secondaires à CoNS incluaient

dans leurs définitions l'existence d'une CRP (*C-reactive protein*) et/ou d'une numération formule anormales, à seuils variables (2,10–16).

Peu de travaux ont été effectués pour distinguer l'infection prouvée de la contamination chez l'enfant de réanimation grand prématuré. Ces travaux prenaient en compte dans la majorité des cas les caractéristiques cliniques des patients (17,18), dont on connaît la faible sensibilité pour le diagnostic de l'infection du grand prématuré. Pour distinguer les épisodes de contamination chez l'enfant suspect d'infection il fallait d'abord connaître les variables associées à l'infection vraie par rapport aux enfants sans aucune hémoculture positive. Ce travail effectué précédemment avait permis de mettre en évidence que sur les deux années de recueil, 25,8% des hémocultures faites en néonatalogie dans la population des grands prématurés étaient positives à CoNS (466/1804). En comparant les groupes « infection prouvée » (≥ 2 hémocultures positives) et « absence d'infection », la CRP à H48 de l'apparition des signes cliniques > 5 mg/L et la durée de ventilation mécanique étaient les deux seules variables significativement et indépendamment associées à l'infection prouvée à CoNS, chez les enfants de moins de 32 SA ou de moins de 1500g, dans notre modèle (respectivement odds ratio ajusté [ORa] = 14,0 ; intervalle de confiance à 95% : IC95 = 4,2-46,4 ; et ORa = 1,3 ; IC95 = 1,1-1,6) (19). Cependant lors de ce travail nous n'avons inclus que les infections avérées sur une définition bactériologique, excluant ainsi la majorité des situations où une seule hémoculture est positive à CoNS chez un enfant présentant des signes cliniques et/ou biologiques. Par ailleurs nous avons jusqu'à 30% de données manquantes pour certaines variables d'intérêt, sans méthodologie statistique robuste pour prendre en compte cette problématique.

L'objectif principal de ce travail était donc de proposer un outil prédictif d'infection en cas d'hémoculture positive à CoNS chez les grands prématurés hospitalisés en secteur de réanimation et soins intensifs néonataux, en prenant en compte l'ensemble des situations rencontrées (une ou plusieurs hémocultures positives et hémocultures stériles).

Les objectifs secondaires étaient d'effectuer une étude épidémiologique des infections néonatales tardives à CoNS au centre hospitalier régional et universitaire (CHRU) de Lille et de décrire les pratiques (prévalence des hémocultures positives à ce microorganisme, bactériologie, prise en charge, devenir et paramètres cliniques), ainsi que d'évaluer le taux d'hémocultures positives à CoNS pouvant correspondre à une contamination.

MATERIELS ET METHODES

2.1 Caractéristiques de l'étude et critères d'inclusion

Il s'agissait d'une étude d'épidémiologie analytique, rétrospective, monocentrique du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2014 dans les services de néonatalogie (soins intensifs et réanimation) du CHRU de Lille.

Etaient inclus les enfants prématurés de moins de 32 SA ou de poids de naissance inférieur ou égal à 1500 grammes (soit les « *very low birth weight infants* » ou VLBW en dénomination anglaise usuelle), hospitalisés en réanimation ou soins intensifs néonataux. Ces enfants devaient avoir survécu aux trois premiers jours post-nataux et avoir eu au moins une suspicion d'infection secondaire (survenant par définition

après trois jours de vie), et donc avoir eu un bilan infectieux avec au moins une hémoculture après ce délai.

Étaient exclus les enfants hospitalisés de façon transitoire au CHRU de Lille pour des procédures spécifiques (par exemple : chirurgie de canal artériel, chirurgie digestive programmée) et qui étaient retransférés dans leur centre hospitalier d'origine. Les hémocultures positives à d'autres pathogènes, celles réalisées dans le cadre d'infections non CoNS, et celles réalisées dans le cadre d'infections avérées non septicémiques à bactériologie positive (pneumopathies, méningites, etc.) étaient également exclues. De même, les co-infections CoNS-pathogènes et les enfants atteints d'entérocolite ulcéro-nécrosante au moment de la réalisation de ces hémocultures étaient exclus.

2.2 Critère de jugement

Le critère de jugement principal était la présence ou non d'une infection à CoNS.

2.3 Définitions

Nous considérons toutes les hémocultures stériles ou positives à CoNS jusque 5 jours suivant leur prélèvement. *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. capitis* étaient les principaux staphylocoques rencontrés en cas d'hémoculture positive. En pratique (ainsi que lors de ce travail), le diagnostic d'infection ou de non infection était porté au résultat des hémocultures, classiquement 48 à 72 heures après la réalisation du premier bilan infectieux (réalisé à l'apparition de signes cliniques évocateurs).

Trois groupes d'enfants étaient considérés : ceux pour qui l'infection était avérée selon le gold standard, ceux pour qui l'infection était infirmée, et un groupe d'enfant ne satisfaisant aucun de ces critères. Ces derniers avaient pour caractéristique : une seule hémoculture positive à CoNS pour l'épisode.

Pour ce groupe, une revue de chacun des dossiers via une fiche standardisée était effectuée par deux experts en néonatalogie avec un intérêt pour l'infectiologie. Cette fiche rendue anonyme reprenait les éléments du dossier médical, des données cliniques et biologiques de l'enfant, et était remise à ces deux experts en néonatalogie qui reclassaient l'épisode en "infection probable" ou "contamination probable". En cas de discordance ces fiches étaient revues par deux experts en infectiologie non néonatalogues, qui permettaient de reclasser l'épisode entre ces deux catégories. Ainsi, 4 situations étaient retenues après le diagnostic d'expert : absence d'infection, infection avérée, infection probable, et contamination probable.

2.3.1 L'infection avérée à CoNS

La définition d'une infection avérée était bactériologique (gold standard), par la mise en évidence d'au moins deux hémocultures positives au même CoNS avec le même antibiotype chez un même patient avec un délai de 72 heures maximum entre deux hémocultures positives (2,10,11).

2.3.2 L'absence d'infection

Elle était définie par l'absence d'hémoculture positive chez les enfants ayant eu une suspicion d'infection secondaire.

2.3.3 L'infection probable

Les enfants placés dans cette catégorie provenaient du groupe n'ayant qu'une seule hémoculture positive et classés "infection probable" par les experts lors de la revue systématique de chacune de ces situations.

2.3.4 L'infection persistante

Deux définitions étaient retenues selon la littérature : ≥ 3 hémocultures positives au même CoNS durant un seul épisode (20,21), ou la persistance de la positivité des hémocultures après 72 heures d'antibiothérapie efficace (22).

2.3.5 La contamination à CoNS

La contamination d'une hémoculture n'est pas soumise à une définition consensuelle dans la littérature. Nous proposons la définition suivante : positivité d'une seule hémoculture à un CoNS alors que celui-ci n'a pas provoqué de septicémie chez le patient, mais aurait été introduit lors du prélèvement ou de la manipulation du flacon. Les enfants placés dans cette catégorie provenaient du groupe n'ayant qu'une seule hémoculture positive et classés "contamination" par les experts lors de la revue systématique de chacune de ces situations (23).

2.3.6 Le critère de jugement principal

Les catégories "contamination probable" et "absence d'infection" étaient regroupées ensuite dans la deuxième partie de l'analyse dans la classe "absence d'infection" ; et les catégories "infection probable" et "infection certaine" dans la classe "présence d'une infection". Cela permettait de définir le critère de jugement principal qui était l'absence d'infection versus la présence d'une infection.

2.3.7 Prise en charge optimale

En néonatalogie il n'existe pas de recommandations quant à l'antibiothérapie de première ligne à utiliser lors d'une suspicion d'infection secondaire (24). Le protocole d'antibiothérapie dans les infections néonatales tardives du prématuré au CHRU de Lille consistait en une bithérapie par vancomycine et céfépime jusqu'à réception des résultats de la bactériologie. Dans le cadre d'une infection à CoNS, le céfépime devait être arrêté et la vancomycine poursuivie en monothérapie durant 7 à 10 jours (5 jours après la stérilisation des hémocultures).

La prise en charge optimale des contaminations à CoNS était l'arrêt des antibiotiques après 36 à 48h, maximum 3 jours (10,25). Si la perception clinico-biologique était forte, il semblait consensuel de poursuivre 5 jours, même en l'absence d'arguments bactériologiques supplémentaires (25).

2.4 Méthodes de réalisation et d'analyse des hémocultures

2.4.1 Méthodes de prélèvement des hémocultures en néonatalogie à l'hôpital Jeanne de Flandre

Le protocole de prélèvement des hémocultures au CHRU de Lille était établi par le Service de Gestion du Risque Infectieux et des Vigilances. Il n'était pas modifié au cours de l'étude. Il incluait en théorie une déterision de la peau à la chlorhexidine alcoolique (Biseptine[®]), un séchage, une désinfection de la peau par le même produit, suivi d'un temps de pose de 30 secondes, et l'usage d'un gant stérile lors du prélèvement fait par une aiguille épicroânienne à ailette. Les volumes à prélever recommandés étaient fonction de l'âge ou du poids de l'enfant : 1 à 2 ml pour les nouveau-nés. Chez l'enfant grand prématuré, il était recommandé d'introduire entre

0,5 et 1 ml de sang minimum (26). En pratique, le volume prélevé pour une hémoculture avec cette technique se situait entre 0,2 et 0,5 ml. Les hémocultures étaient ensuite transmises au laboratoire par un système pneumatique automatisé.

2.4.2 Méthode d'analyse des hémocultures et de réalisation des antibiogrammes

Au CHRU la méthode d'analyse des prélèvements bactériologiques était issue du Référentiel en Microbiologie médicale (méthodologie de référence) (27). Celle-ci n'était pas modifiée sur la durée de l'étude.

Après réception au laboratoire, les flacons d'hémoculture étaient mis à l'étuve à une température de 35° Celsius et gardées jusque 5 jours maximum. La méthode de détection de la positivité au CHRU de Lille était le système BacT/Alert® utilisant la méthode colorimétrique. Chaque flacon possède un détecteur au dioxyde de carbone (couleur verte). Lors de la pousse d'une bactérie à un seuil de 10^7 /ml, la production de CO₂ acidifie le pH, et le détecteur devient jaune. Toutes les 10 minutes, la variation de couleur du détecteur est interprétée par réflectométrie. Lorsque ces hémocultures étaient positives, un examen direct était pratiqué. Elles étaient ensuite ensemencées sur un milieu de culture adapté (gélose au sang pour le staphylocoque).

2.4.3 Antibiogramme

Pour l'antibiogramme, deux techniques étaient disponibles au CHRU : les bandelettes d'E-test® ou le système automatisé VITEK®.

Le comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM) (27) proposait une liste standardisée des antibiotiques à tester pour le staphylocoque :

pénicilline G, oxacilline, gentamicine, érythromycine, pristinamycine, fluoroquinolones (ofloxacin), acide fusidique, cotrimoxazole, rifampicine, fosfomycine, vancomycine, teicoplanine. Une liste complémentaire était également proposée avec la kanamycine, la tobramycine, le linézolide et les nitrofuranes. Ces recommandations étaient suivies dans le cadre de l'analyse de la sensibilité des staphylocoques au CHRU de Lille.

2.4.4 Antibiotype

Le CA-SFM établissait que deux souches de staphylocoque étaient différentes lorsque la résistance aux antibiotiques de la liste standard passait de résistant à sensible, ce qui définissait une différence majeure. Les différences mineures entre intermédiaire et sensible ou intermédiaire et résistant n'étaient pas considérées.

2.4.5 Gestion des résultats

La positivité d'une hémoculture était transmise par téléphone au service. Après 24 heures, l'identification de la bactérie était disponible sur le logiciel de résultats de laboratoire. A H48, l'identification définitive et l'antibiogramme étaient disponibles via l'informatique.

2.5 Déroulé de l'étude et variables étudiées

Le total des hémocultures réalisées chez les enfants au CHRU de Lille pour les années 2013 et 2014 a été fourni par l'unité de bactériologie du laboratoire. Cette base de données informatique Excel[®] incluait les noms et prénoms du patient, leur date de naissance, le numéro de séjour, et la date de prélèvement, le service de prélèvement, le résultat, et la bactérie retrouvée si positive ainsi que les

antibiogrammes. Les hémocultures positives à CoNS et les hémocultures stériles de la néonatalogie (réanimation et soins intensifs) étaient ensuite sélectionnées puis triées afin de ne garder que les VLBW satisfaisant les critères d'inclusion. Après exclusion des hémocultures réalisées dans le cadre d'infections autres, il ne restait donc dans notre base, que les hémocultures réalisées dans le cadre d'une suspicion d'infection secondaire. Les hémocultures positives à CoNS étaient séparées selon l'existence de plusieurs hémocultures positives au même microorganisme et avec le même antibiotype. Pour permettre l'anonymisation des données, il était affecté à chaque épisode un numéro spécifique composé d'un nombre et deux lettres (unique pour chaque enfant), ainsi que le numéro de l'épisode (par exemple 0001-XX-01).

Une fiche de recueil standardisée était mise en place. Chaque épisode était ensuite analysé de façon rétrospective à partir des dossiers médicaux sous format papier des patients de la néonatalogie et du logiciel Sillage[®].

Les données cliniques n'étaient peu ou pas reportées dans les dossiers, notamment les événements aigus (malaises, teint). La dysrégulation thermique se définissait comme toute température $< 36^{\circ}\text{C}$ ou $> 38^{\circ}\text{C}$, et l'intolérance alimentaire comme l'apparition de signes digestifs nécessitant une diminution de plus de 50% de la ration alimentaire. La dysglycémie était la survenue d'une anomalie de la glycémie capillaire $< 0,45$ ou $> 1,8$ g/L, ou d'une hyperglycémie $> 1,6$ g/L avec la nécessité d'une diminution des apports glucidiques, conformément aux pratiques du service.

Les données concernant les paramètres vitaux et les médicaments étaient issues des feuilles de prescription/surveillance journalières en date de l'épisode pris en considération. La biologie était recueillie à partir de la pancarte de chaque enfant/épisode. Cette pancarte était remplie de façon quotidienne par le personnel médical du service à partir du logiciel de résultats de laboratoire. L'anamnèse était

obtenue grâce aux courriers des enfants et au dossier médical (pathologies intercurrentes, âge gestationnel, poids).

Les facteurs associés au risque d'infection néonatale tardive en général ont été recherchés dans la littérature. Ainsi les données autour des apports nutritionnels ont été identifiés : la présence d'un cathéter central, sa position et son type, son ancienneté, l'âge de la première nutrition entérale, l'absence de reprise du poids de naissance, l'âge de l'autonomie alimentaire. La corticothérapie post natale et la ventilation mécanique étaient également retrouvées comme significativement associés à l'infection néonatale tardive en général (10,28–30). Sur le plan biologique, la CRP positive, initialement ou à 48 heures d'évolution ainsi que les anomalies des leucocytes et les plaquettes ont aussi été associés à l'existence d'un processus infectieux dans la littérature. Ces facteurs de risque étaient donc relevés sur la fiche de recueil standardisée mise en place (2,10,31).

Celle-ci incluait par ailleurs les données démographiques : numéro d'identification, sexe, âge gestationnel, poids et lieu de naissance, existence d'un retard de croissance ; les données liées à la grossesse : simple ou multiple, mode d'accouchement, type de prématurité, existence d'une maturation par corticothérapie anténatale, d'une antibiothérapie anténatale.

Les données anamnestiques étaient également relevées pour chaque épisode : âge post natal, poids au moment de l'épisode, les données relatives à l'état nutritionnel, l'existence d'autres prothèses actuelles ou précédentes, la notion d'antibiothérapie actuelle ou ancienne, un traitement par corticoïdes, et le secteur d'hospitalisation au moment du prélèvement.

Les pathologies intercurrentes étaient relevées : canal artériel persistant, hypertension artérielle pulmonaire, chirurgie, cardiopathie, dysplasie broncho-pulmonaire, hémorragie intra ventriculaire. On rapportait également les données cliniques : ventilation et besoins en oxygène, température, fréquence cardiaque, et l'apparition d'une défaillance hémodynamique.

Des données concernant l'hémoculture étaient recueillies : nombre d'hémocultures réalisées, nombre d'hémocultures positives pour chaque épisode, date de prélèvement, rapidité de la détection de la positivité. Les paramètres biologiques à la phase initiale (H0, signes cliniques) et 48-72 heures après étaient également relevés. Les prises en charge thérapeutiques proposées étaient enfin recueillies : ablation d'un matériel, antibiothérapie, ainsi que le devenir du patient : le jour de sortie définitive, de sortie de réanimation, décès éventuel, la date de l'autonomie alimentaire, l'existence de séquelles telle que la dysplasie broncho-pulmonaire, le portage de bactéries multi-résistantes, l'apparition d'une rétinopathie du prématuré, et la survenue de sepsis à d'autres micro-organismes.

2.6 Aspects règlementaires

Cette étude rétrospective n'induisait pas de modification dans les protocoles de prise en charge habituels des patients hospitalisés. Cette recherche était conforme au protocole, aux bonnes pratiques, et aux dispositions législatives en vigueur. Seules les données strictement nécessaires aux finalités de cette étude étaient recueillies, à partir des dossiers médicaux. La charte du CHRU de Lille stipulait aux patients et leurs parents la possibilité d'utiliser les données cliniques à des fins de recherche dans le cadre du soin courant. Une déclaration simplifiée auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) via l'intranet du CHRU de Lille, selon une méthodologie de référence, était effectuée, (compte tenu de la

constitution d'un fichier informatisé contenant des informations personnelles et conformément aux dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). L'accord de la CNIL était obtenu sous la référence DEC2015-75.

2.7 Analyses statistiques

Les logiciels SAS® et R (32,33) étaient utilisés pour les analyses. Seul le premier épisode par patient était considéré.

2.7.1 Analyse de l'échantillon par groupe d'assignation, épidémiologie

Nous avons étudié chaque situation de façon séparée : les patients présentant une infection avérée selon la définition bactériologique, ceux présentant une infection probable, ceux n'étant pas infectés, et ceux ayant une contamination probable.

Les caractéristiques de l'échantillon étaient décrites selon l'appartenance à chacune de ces catégories. Nous exprimons les résultats des variables quantitatives en moyenne, écart type, intervalles de confiance (IC) à 95% et les résultats des variables qualitatives en pourcentages, odds ratio et IC95%.

La prévalence des hémocultures positives à CoNS était calculée chez les enfants de moins de 32 SA ou moins de 1500g.

La résistance aux antibiotiques (mécilline, gentamicine, vancomycine, teicoplanine, linézolide, ofloxacine, fosfomycine) était exposée selon le type de CoNS. Les pratiques étaient également décrites, ainsi que les éléments cliniques retrouvés lors de ces épisodes, et le devenir des patients.

2.7.2 Analyse globale de l'échantillon et facteurs de risque

Seuls deux groupes étaient considérés : les enfants non infectés (hémocultures stériles ou contamination probable), et les enfants avec une infection (avérée ou probable) à CoNS.

Nous utilisons une procédure de gestion des données manquantes par imputation multiple (34,35). Les variables associées à l'infection à CoNS ont été analysées en comparant ces deux groupes.

En analyse univariée nous avons utilisé la méthode du Chi² pour les variables qualitatives. Le Fisher était utilisé lorsque les effectifs étaient insuffisants. Pour les variables quantitatives nous utilisons le test t de Student, les groupes étant strictement indépendants. Le seuil de significativité retenu était 5%. Nous incluons dans le modèle multivarié les variables dont le seuil de significativité allait jusque 10%.

Pour les variables à inclure dans l'analyse multivariée, l'hypothèse de log-linéarité était testée pour les variables quantitatives continues selon la méthode graphique. Lorsqu'elle n'était pas vérifiée, les seuils alors utilisés pour la dichotomisation étaient sélectionnés selon la méthode des courbes ROC (*Receiver Operating Characteristics*, indice de Youden) et/ou selon la littérature.

Nous testions la corrélation entre les variables selon la méthode de Pearson pour les variables quantitatives et le test du Kappa pour les variables qualitatives. Lorsque deux variables étaient corrélées entre elles, nous avons sélectionné la plus pertinente des deux sur le plan clinique, à savoir le dosage de contrôle plutôt que le dosage initial pour une variable biologique.

Devant l'importance de l'âge gestationnel dans ce type de population sur le plan physiopathologique, nous avons souhaité l'inclure dans notre procédure multivariée en tant que variable d'ajustement.

La méthode statistique utilisée pour l'analyse multivariée était une régression logistique pas-à-pas descendante. Le seuil de sortie des variables dans l'analyse multivariée était à 10%. Dans notre modèle nous souhaitions tester plusieurs seuils de CRP, conformément à la littérature existante (10mg/L et 15mg/L) (2,10,15,36). Une courbe ROC était tracée afin d'évaluer la performance des différents seuils cités ci-dessus.

Pour répondre à la problématique de la prédiction, la méthode statistique utilisée était le score diagnostic obtenu grâce à la régression logistique.

RESULTATS

La première étape était descriptive par groupe d'assignation avec 4 catégories : infection certaine, infection probable, contamination probable et absence d'infection. Lors de la deuxième étape, analytique, nous avons regroupé les catégories "infection probable" et "infection certaine" d'une part en « infection », et "contamination probable" et "absence d'infection" d'autre part en « absence d'infection ». La description globale de l'échantillon puis l'analyse inférentielle utilise le regroupement de ces catégories.

3.1 Identification de la population d'intérêt

En 2013 et 2014, 2597 enfants étaient admis dans les services de réanimation et soins intensifs néonataux. Un total de 3341 hémocultures était réalisé sur la période d'étude, dont 817 chez les enfants ayant les critères d'inclusion.

Au total, 210 enfants suspects d'infection étaient inclus, dont 71 présentaient au moins un bilan bactériologique négatif, et 47 présentaient au moins une infection avérée à CoNS. Quarante vingt douze enfants (44%) étaient concernés par l'existence d'une seule hémoculture positive lors de leurs bilans. L'âge gestationnel moyen était de 28 SA ($\pm 2,6$) et le poids de naissance moyen à 1044 grammes (± 349).

Les 47 enfants infectés à CoNS correspondaient à 131 hémocultures positives. Les 71 enfants du groupe non infecté avaient eu 132 hémocultures stériles. Les 92 enfants du groupe avec une seule hémoculture positive à CoNS correspondaient à 119 hémocultures positives (ils présentaient parfois un bilan de H48 avec des hémocultures positives à un CoNS différent). La prévalence des hémocultures positives à CoNS chez les VLBW dans notre échantillon était de 486/1824 (26,6%).

Les diagrammes de flux de la population source, des patients éligibles, et des patients analysés sont représentés dans les figures 1 et 2.

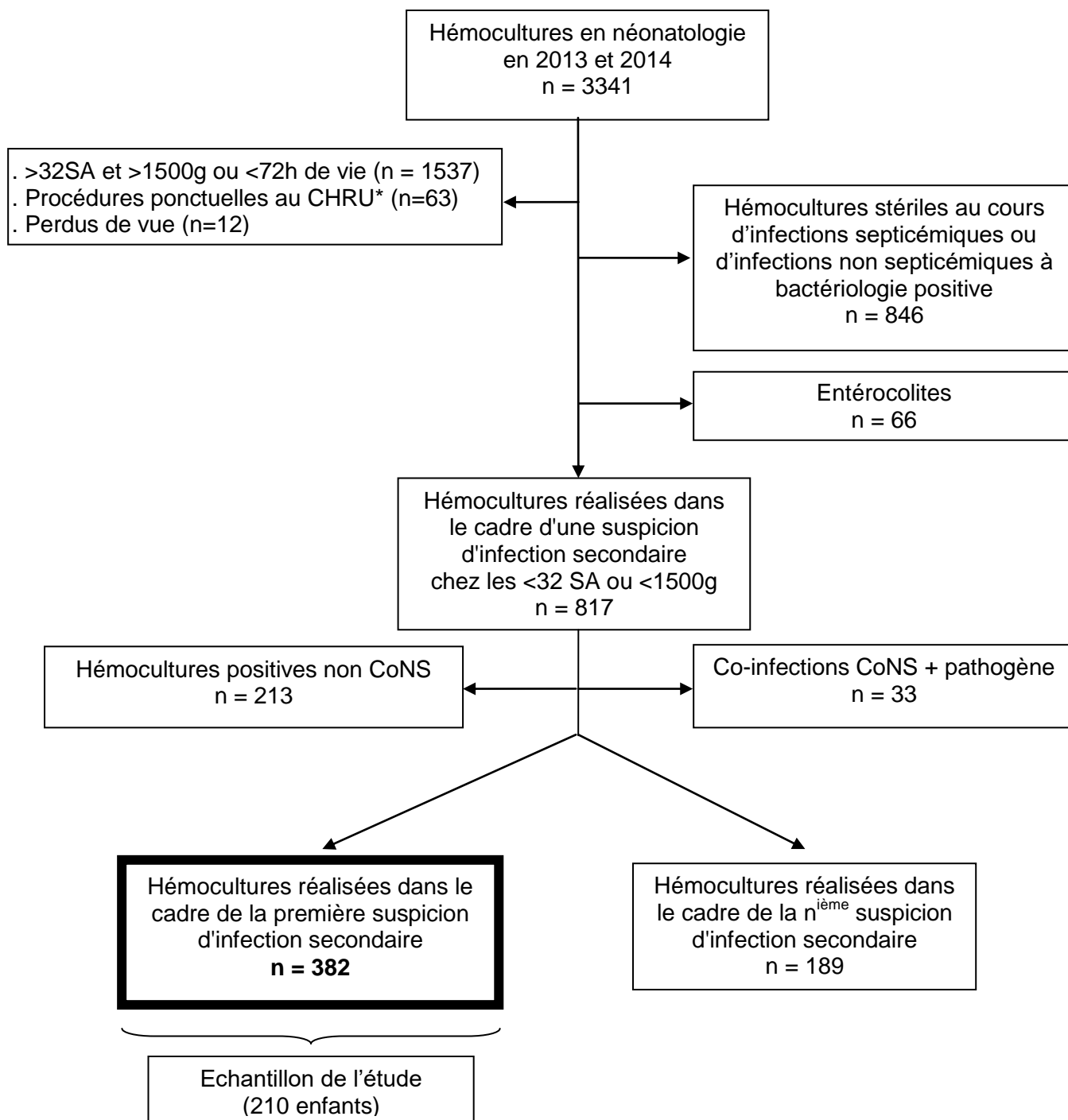


Figure 1 : Diagramme de flux : population source, patients éligibles

* chirurgie de canal artériel ou procédures chirurgicales autres programmées, pour lesquelles les enfants étaient ensuite retransférés dans leur centre d'origine

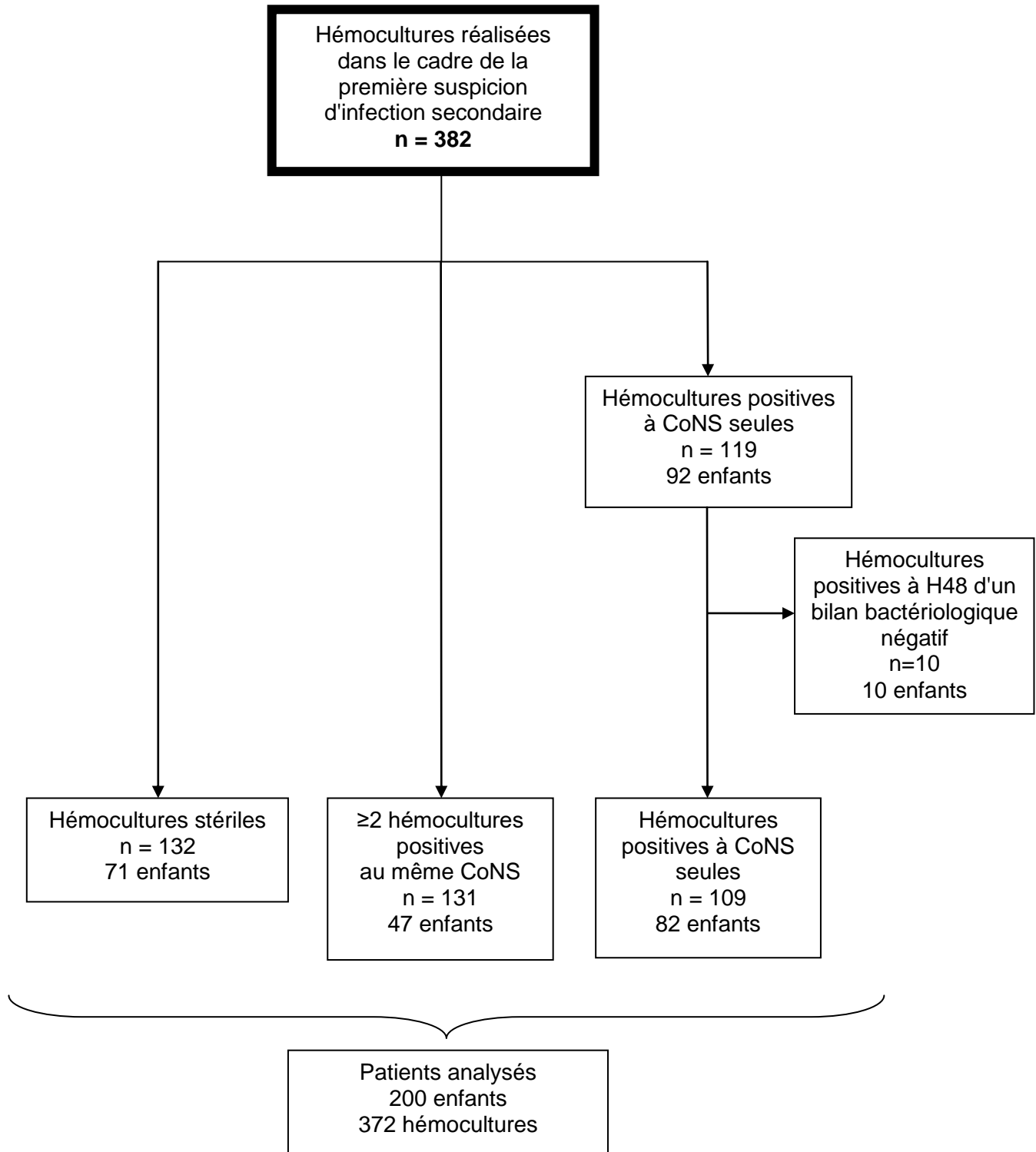


Figure 2 : Diagramme de flux, patients analysés

3.2 Analyse descriptive de la population

3.2.1 Epidémiologie bactérienne

Parmi les 129 enfants avec une hémoculture positive à CoNS (47 infections vraies, 44 infections probables et 38 contaminations probables) 126 avaient une hémoculture mono-microbienne. Parmi eux, *S. epidermidis* était retrouvé dans 70,6% (n=89) des cas, suivi en fréquence par *S. haemolyticus* 12,7% (n=16). Une minorité des septicémies était due à *S. hominis* (n=10), *S. capitis* (n=10) et *S. warneri* (n=1). Un antibiogramme de *S. epidermidis* classé en infection probable était manquant. Aucune des souches retrouvées n'était résistante à la vancomycine ni au linézolide. Le tableau 1 résume le profil de sensibilité des CoNS les plus fréquemment retrouvés lors de ces épisodes.

Tableau 1 : profil de sensibilité aux antibiotiques des souches fréquentes de CoNS identifiées

Profils de Sensibilité	CoNS <i>unique</i> (n=124) n (%)	S. <i>epidermidis</i> (n=88) n (%)	S. <i>haemolyticus</i> (n=16) n (%)	S. <i>hominis</i> (n=10) n (%)	S. <i>capitis</i> (n=10) n (%)
Oxacilline	13 (11)	9 (10)	0 (0)	3 (30)	1 (10)
Gentamicine	32 (26)	24 (27)	0 (0)	7 (70)	1 (10)
Ofloxacin	47 (38)	30 (34)	0 (0)	7 (70)	10 (100)
Vancomycine	124 (100)	88 (100)	16 (100)	10 (100)	10 (100)
Teicoplanine	71 (57)	35 (40)	16 (100)	10 (100)	10 (100)
Linézolide	124 (100)	88 (100)	16 (100)	10 (100)	10 (100)
Fosfomycine	77 (62)	77 (87)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

CoNS : staphylocoque à coagulase négative

3.2.2 Etude de l'échantillon : analyse descriptive par groupe

Le groupe des patients avec une seule hémoculture positive à CoNS ne satisfaisant pas le gold standard pour la définition d'absence ou de présence d'une infection, nous avons donc reclassé ces enfants selon le statut "infection probable" ou

"contamination probable", grâce à l'analyse de deux experts en néonatalogie. Ceux-ci ont examiné les 82 fiches-patients de façon indépendante (figure 3). La concordance entre les deux experts était bonne, selon le critère de Landis et Koch ($\kappa=0,72$) (37). Il existait 23 discordances. Ces situations étaient revues conjointement par deux pédiatres infectiologues, ce qui permettait de reclasser ces enfants dans l'une ou l'autre des catégories.

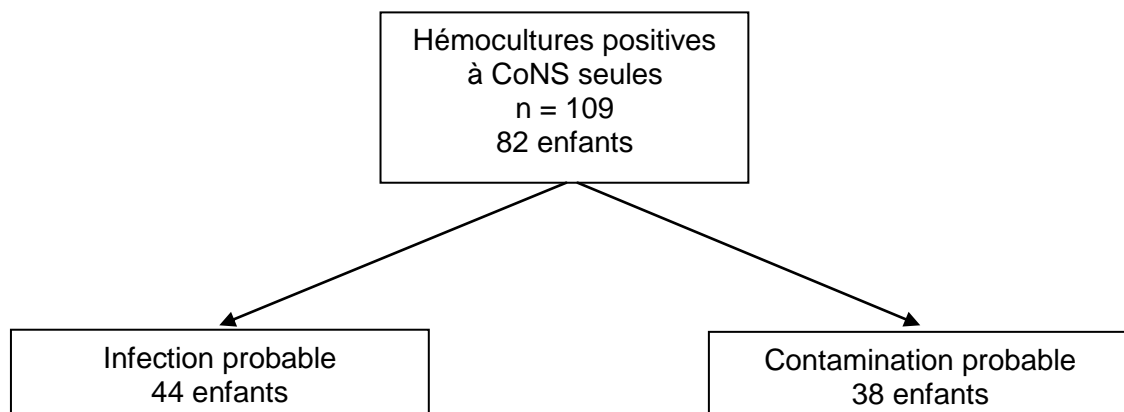


Figure 3 : Classification des enfants du groupe n'ayant qu'une seule hémoculture positive par avis d'experts.

Les 4 groupes ont été décrits en termes de délai de survenue, de bactériologie, et de thérapeutique. Les résultats sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Description des quatre groupes

Variables	Infection à CoNS			
	Non (n=109)		Oui (n=91)	
	Non infecté n=71	Contamination probable n=38	Infection probable n=44	Infection certaine n=47
Age à l'hémoculture (j) moy (ET)	9,1 (6,6)	13,0 (10,3)	12,1 (6,8)	13,2 (9,7)
Délai de positivité de l'hémoculture (h) moy (ET)	-	22,7 (14,0)	16,0 (3,7)	15,5 (3,1)
Antibiothérapie curative n (%)	35 (49%)	34 (89%)	44 (100%)	46 (98%)
Bithérapie d'emblée n (%)	27 (77%)	19 (56%)	40 (91%)	32 (70%)
Arrêt du céfépime à la réception de la bactériologie n (%)	23 (85%)	17 (89%)	40 (100%)	32 (100%)
Durée de vancomycine (j) moy (ET)	4 (1,8)	7,2 (2,3)	9 (2,3)	9 (4,3)
Prise en charge optimale n (%)	57 (80)	8 (21)	38 (86)	38 (81)

Moy : moyenne ; ET : écart type ; j : jours ; h : heures

Dans le groupe des enfants non infectés, un bilan bactériologique de contrôle était effectué dans 45% des cas (n=32).

Dans le groupe des enfants infectés de façon certaine, il y avait en moyenne 3 hémocultures positives par épisodes ($\pm 1,1$). De la teicoplanine était administrée en relai de la vancomycine pour 25% (n=12) des enfants infectés sur une durée moyenne de 4,5 jours (extrêmes : 2-11). Le linézolide était utilisé en relai lors de 2 épisodes.

Trois épisodes étaient traités par une bithérapie associant la vancomycine à un autre anti-staphylococcique. Il n'y avait pas d'homogénéité de pratique quant à l'initiation de la bithérapie, sa poursuite, ni à la molécule utilisée.

Dans 19,8% des cas (n=18) le cathéter central était retiré dans le cadre de l'infection (probable ou certaine), dans un délai moyen de 6 jours après la première

hémoculture positive ($\pm 2,5$). Il était alors envoyé en culture dans 94% des cas (n=17) et il était positif pour 18% d'entre eux (n=3).

L'infection était persistante dans 22% des épisodes infectieux (n=20) selon la définition proposée par Benjamin et coll. (≥ 3 hémocultures positives). En considérant la définition temporelle proposée par Mermel et coll., il existait 24/91 cas d'infection persistante (26%) (21,22).

Au sein du groupe n'ayant qu'une seule hémoculture positive (n=82 enfants) le praticien avait effectué deux hémocultures avant la mise en route de l'antibiothérapie dans 37% des cas (n=20). Six de ces situations étaient reclassées dans le groupe "infection probable", les 14 autres dans le groupe "contamination probable".

Au sein des épisodes n'ayant qu'une seule hémoculture positive, le délai de positivité de l'hémoculture était statistiquement supérieur dans le groupe "contamination" par rapport au groupe "infection probable" ($p < 0,01$). Notre médiane de positivité se situait à 16,1 heures (extrêmes : 7,9-97,8).

Au sein des enfants recevant une antibiothérapie curative (n=159 enfants), une vancocinémie était dosée dans 57% des cas (n=89). Elle était dans la cible de traitement dans 52% des épisodes (n=46).

3.3 Etude analytique globale de l'échantillon

3.3.1 Caractéristiques de l'échantillon

Dans cette partie nous avons regroupé les catégories "infection certaine" et "infection probable" en un seul groupe "infecté" (n=91) ; et d'autre part les catégories "contamination probable" et "absence d'infection" en un groupe "non infecté" (n=109). Les caractéristiques de notre échantillon étaient présentées dans les

tableaux 3 et 4. L'analyse univariée de ces caractéristiques était effectuée afin d'observer la comparabilité des deux groupes d'intérêt selon le statut infecté ou non. Au seuil de significativité de 5%, il y avait une proportion plus importante de retard de croissance intra-utérin dans le groupe infecté ($p=0,04$). La méthode de gestion des données manquantes (imputation multiple) a été nécessaire pour les variables "prématurité spontanée", "corticothérapie anténatale" et "hémorragie intra-ventriculaire".

Tableau 3 : caractéristiques de l'échantillon, variables binaires

Variables	Effectif n	DM imputées n (%)	Infection n=91	
			OR (IC 95%)	p
Sexe masculin	200	0 (0)	0,8 (0,4-1,3)	0,31
RCIU	200	0 (0)	2,0 (1,0-3,8)	0,04
Grossesse gémellaire	200	0 (0)	1,8 (1,0-3,4)	0,06
Naissance par césarienne	200	0 (0)	1,2 (0,7-2,1)	0,51
Naissance au CHRU	200	0 (0)	1,3 (0,6-2,7)	0,50
Hospitalisation hors réanimation	200	0 (0)	1,2 (0,7-2,1)	0,54
CAOR	200	0 (0)	1,0 (0,4-2,5)	0,93
HTAP	200	0 (0)	0,5 (0,1-2,5)	0,37
Chirurgie récente	200	0 (0)	2,4 (0,9-6,4)	0,07
DBP	200	0 (0)	1,2 (0,3-4,3)	0,77
HIV	197	3 (1,5)	1,0 (0,6-1,5)	0,89
Corticothérapie anténatale	185	15 (7,5)	1,1 (0,8-1,5)	0,56
Prématurité spontanée	199	1 (0,5)	0,9 (0,7-1,1)	0,30
Antibiothérapie anténatale	190	10 (5)	1,1 (0,8-1,5)	0,53

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; CHRU : centre hospitalier régional et universitaire ; CAOR : canal artériel ouvert et retentissant ; DBP : dysplasie broncho-pulmonaire ; RCIU : retard de croissance intra utérin ; OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance ; HIV : hémorragie intra-ventriculaire

Tableau 4 : caractéristiques de l'échantillon, variables quantitatives

Variables	Effectif n	Infection		p
		Non (n=109) Moy (\pm ET)	Oui (n=91) Moy (\pm ET)	
Age gestationnel	200	28,6 (2,5)	28,1 (2,6)	0,16
Poids de naissance	200	1076 (341)	1007 (356)	0,17

ET : écart type ; Moy : moyenne.

3.3.2 Etude des caractéristiques cliniques

L'European Medicines Agency proposait des critères cliniques à visée diagnostique des infections néonatales tardives (36). Certains paramètres tels que l'apparition de malaise, de bradycardies, et les informations relatives à la coloration de la peau n'étaient pas reportés dans les dossiers médicaux. Nous avons relevé les autres critères proposés et avons observé leur distribution dans notre échantillon. Les résultats sont présentés dans le tableau 5. A noter qu'aucune cassure de la diurèse n'a été observée dans l'échantillon.

Tableau 5 : comparaison des caractéristiques cliniques des épisodes d'infection versus absence d'infection (données manquantes non imputées)

Variables	Effectif n	Données manquantes n (%)	Infection		p
			Non (n=109) n (%)	Oui (n=91) n (%)	
Besoins en O₂ augmentés	170	30 (15,0)	24 (23,8)	36 (42,9)	<0,01
Intolérance alimentaire	182	18 (9,0)	47 (47,0)	40 (48,8)	0,93
Dysrégulation thermique	183	17 (8,5)	24 (23,8)	17 (20,7)	0,76
Tachycardie > 160/min	184	16 (8,0)	46 (45,1)	40 (48,8)	0,73
PAM < 30 mm Hg	186	14 (7,0)	3 (3,0)	4 (4,7)	0,82
Support inotrope	200	0 (0,0)	9 (8,3)	8 (8,8)	1,00
Dysglycémie	185	15 (7,5)	20 (22,0)	27 (34,2)	0,11
Hyperlactacidémie	133	67 (33,5)	13 (18,6)	13 (20,6)	0,94

O₂ : oxygène ; PAM : pression artérielle moyenne ; mm Hg : millimètres de mercure

3.3.3 Prise en charge

La conduite à tenir thérapeutique était optimale pour 141 épisodes (70,5%). Il existait une différence significative de prise en charge entre les deux groupes au seuil de 5% (60,2% dans le groupe non infecté contre 86,4% dans le groupe infection prouvée ; $p < 0,01$). Le caractère inapproprié était lié dans la majorité des cas à une poursuite au delà de 36 heures à 4 jours des enfants non infectés.

3.3.4 Devenir

Dans notre échantillon, seuls cinq cas de décès survenaient, sans relation avec une cause infectieuse. Huit enfants (4%) devenaient porteurs de bactéries multi-résistantes (l'information était manquante pour neuf individus). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ($p = 0,46$). L'âge de l'autonomie

alimentaire n'était pas statistiquement différent en analyse univariée au seuil de 5% ($p = 0,28$) : 32,6 jours chez les infectés versus 28,5 jours chez les non infectés.

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant l'apparition d'un sepsis ultérieur à un autre pathogène non CoNS ($p=0,61$). Les principales séquelles de la prématurité étaient étudiées dans le tableau 6. Aucune d'entre elles n'était de distribution significativement différente entre les deux groupes.

Tableau 6 : analyse univariée du devenir, variables qualitatives

Variables	Effectif N	DM n (%)	Infection		p
			Non (n = 109) n (%)	Oui (n = 91) n (%)	
DBP	153	47 (23,5)	35 (40,2)	26 (39,4)	1,00
ETF anormale	194	16 (8,0)	31 (30,1)	26 (32,1)	0,90
ROP	110	90 (45,0)	11 (16,9)	10 (22,2)	0,65

DBP : dysplasie broncho-pulmonaire à 36 semaines d'aménorrhée ; ROP : rétinopathie du prématuré ; ETF : échographie transfontanellaire; DM : données manquantes.

3.4 Etude des facteurs de risque de bactériémie à CoNS

Dans cette partie nous avons gardé le regroupement des catégories "infection certaine" et "infection probable" en une seule (groupe infecté) ; et d'autre part les catégories "contamination probable" et "absence d'infection" en un groupe "non infecté".

3.4.1 Variables associées à l'infection à CoNS en analyse univariée

Les résultats sont présentés dans les tableaux 7, 8 et 9. Au seuil de significativité de 5%, l'ancienneté du cathéter était significativement associée à l'existence d'une infection prouvée ($p<0,01$), de même que l'âge à l'hémoculture ($p=0,03$). Sur le plan biologique, la CRP élevée, initiale et de contrôle à H48 ($p< 0,01$), étaient des

variables significativement associées à l'existence d'une infection prouvée, de même que les plaquettes initiales et de contrôle ($p=0,02$ et $p<0,01$ respectivement). Les polynucléaires neutrophiles étaient dichotomisés selon la littérature (16,38,39) : une neutropénie $<1500/\text{mm}^3$ ou une polynucléose $>18000/\text{mm}^3$ étaient considérées comme pathologiques.

Tableau 7 : analyse univariée des facteurs de risque d'infection à CoNS, variables quantitatives, sans données manquantes.

Variables	Effectif N	DM n (%)	Infection		p
			Non (n=109) Moy (\pm ET)	Oui (n=91) Moy (\pm ET)	
Age à l'hémoculture (j)	200	0 (0)	10,3 (8,2)	13,1 (9,7)	0,03
Nombre de jours de KTC (j)	200	0 (0)	6,9 (5,6)	8,9 (6,3)	<0,01
Durée de ventilation (j)	200	0 (0)	2,8 (3,8)	3,5 (4,5)	0,24
Délai de mise en route de la nutrition entérale (j)	180	**	2,8 (3,0)	2,3 (2,3)	0,21

DM : données manquantes ; Moy : moyenne ; ET : écart-type ; j : jours ; KTC : cathéter central
 ** dans n=20 cas (10%) les données sont postérieures à l'apparition du syndrome infectieux : elles ne sont donc pas considérées comme manquantes.

Tableau 8 : analyse univariée des facteurs de risque d'infection à CoNS, variables quantitatives, avec données manquantes imputées.

Variables	Effectif N	DM n (%)	Infection		p
			Non (n=109) Moy (IC95)	Oui (n=91) Moy (IC95)	
CRP H0 (mg/L)	199	1 (0,5)	7,7 (4,9-10,4)	22,1 (22,1-22,1)	<0,01
CRP H48 (mg/L)	168	32 (19,0)	5,5 (4,0-7,1)	20,5 (15,9-25,1)	<0,01
Plaquettes H0 ($10^3/\text{mm}^3$)	184	16 (8,0)	220 (197-244)	180 (156-203)	0,02
Plaquettes H48 ($10^3/\text{mm}^3$)	152	48 (24,0)	235 (213-258)	159 (139-179)	<0,01

DM : données manquantes ; Moy : moyenne ; IC95 : intervalle de confiance à 95% ; H0 : à la phase initiale des signes cliniques ; H48 : 48 heures après le début des signes cliniques

Tableau 9 : analyse univariée des facteurs de risque d'infection à CoNS, variables binaires (données manquantes imputées)

Variables	Effectif	DM	Infection n=91	
	n	n (%)	OR (IC 95%)	p
Neutrophiles initiaux**	153	47 (23,5)	1,0 (0,7-1,4)	0,89
Neutrophiles de contrôle**	128	72 (36,0)	0,9 (0,5-1,5)	0,61
Corticothérapie en cours	196	4 (2,0)	1,4 (0,9-2,2)	0,16
Rattrapage du poids de naissance	168	32 (16,0)	1,2 (0,9-1,6)	0,20
Ventilation mécanique actuelle	200	0 (0,0)	0,8 (0,4-1,8)	0,59
Présence d'un cathéter central	200	0 (0,0)	9,1 (1,1-72,4)	0,04

OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance; DM : données manquantes

** variable dichotomisée selon les seuils issus de la littérature (<1500 ou >18000/mm³)

3.4.2 Variables introduites dans le modèle multivarié

Pour le modèle multivarié, les variables dont le seuil de significativité allait jusque 10% ont été considérées. Il s'agissait de la présence d'un cathéter central (p=0,01), l'existence d'un RCIU (p=0,04), la grossesse gémellaire (p=0,06), la chirurgie récente (p=0,06), l'âge à l'hémoculture (p=0,03), le nombre de jours de cathéter (p=0,02), les deux dosages de CRP (p<0,01), et les plaquettes (initiales p=0,02 et de contrôle p<0,01).

L'hypothèse de log-linéarité était testée pour les variables continues significatives dans l'analyse univariée, et était vérifiée pour les variables suivantes : CRP initiale et de contrôle, ainsi que le nombre de jours de cathéter (après log-transformation). Nous avons dichotomisé les autres variables quantitatives continues et significatives. Concernant le dosage des plaquettes (initial et de contrôle), nous n'avons gardé que le dosage des plaquettes de contrôle, étant donné que la valeur du p était davantage

significative ($p=0,02$ initialement versus $p<0,01$ au contrôle) et le pouvoir discriminant meilleur (AUC [*area under the curve*] =0,61 versus AUC=0,72 respectivement). Et ce malgré le nombre plus important de données manquantes (8% versus 24% respectivement). De plus ces deux variables étaient modérément corrélées ($kappa=0,52$). En dichotomisant selon le seuil à $173\ 000/mm^3$ permettant d'optimiser la sensibilité et la spécificité à partir de la courbe ROC, l'OR était à 0,5 (IC95%=0,3-0,6). Ce seuil de $173\ 000/mm^3$ étant dans les valeurs normales pour le dosage des plaquettes, le seuil de la thrombopénie ($<150\ 000/mm^3$) (40,41) a été choisi pour la suite de l'analyse, avec une perte de spécificité mais un gain en sensibilité assumé et voulu. Cependant la perte d'information était minime car les indices de Youden (construit à partir de la courbe ROC) étaient proches pour les deux seuils (0,39 pour $173\ 000/mm^3$ et 0,36 pour $150\ 000/mm^3$). L'analyse univariée montrait un OR à 2,2 et un IC95% à [1,6-3,0] ($p<0,01$).

Le nombre d'enfants non concernés par la présence d'un cathéter était faible à 5% ($n=11$), et par ailleurs, l'information "présence" ou "absence" de cathéter, était contenue dans la variable "nombre de jours de cathéters". Nous avons donc gardé cette dernière variable, par rapport à la première. De plus, l'âge à l'hémoculture était fortement corrélé au nombre de jour de cathéter ($\rho=0,75$ et $p<0,01$), nous avons donc exclu de notre modèle l'âge à l'hémoculture pour éviter les problématiques liées à la multi-colinéarité des variables entre elles.

De même, concernant la CRP, en raison d'une corrélation statistique forte entre H0 et H48, ($\rho=0,72$ et $p<0,01$), nous n'avons gardé que le dosage de contrôle pour l'analyse multivariée. Ce paramètre permettait, malgré le nombre plus important de données manquantes, de bénéficier de la cinétique physiologique de l'augmentation de ce marqueur en phase inflammatoire en cas d'infection. De plus,

dans notre échantillon, le seuil optimisant la sensibilité et la spécificité était bas, à 5mg/L. La courbe ROC de la figure 4 illustre la sensibilité en fonction de la spécificité pour la variable CRP aux seuils de 5, 10 et 15mg/L.

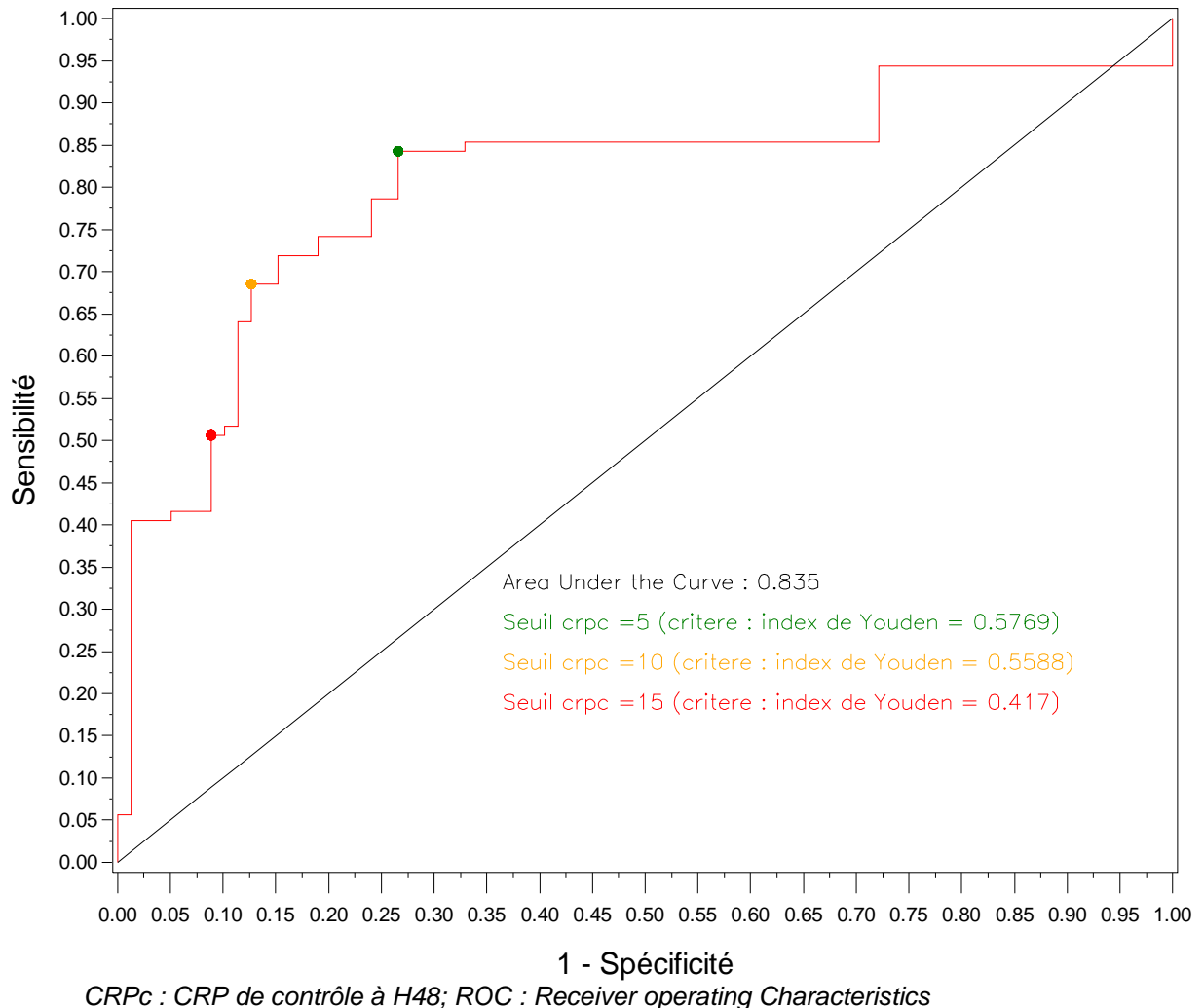


Figure 4 : Courbe ROC de la variable CRP de contrôle avec les différents seuils testés.

Devant l'importance de l'âge gestationnel sur le plan physiopathologique dans ce type de population, nous avons également forcé cette variable dans notre modèle malgré un p à 0,16 lors de l'analyse univariée, en tant que variable d'ajustement.

3.4.3 Variables associées à l'infection à CoNS en analyse multivariée.

Les résultats sont présentés dans les tableaux 10 et 11.

Les variables introduites dans le modèle étaient donc : le nombre de jours de cathéter (log-transformée), le RCIU, la grossesse gémellaire, la chirurgie récente, la CRP de contrôle, les plaquettes de contrôle dichotomisées au seuil de 150 000/mm³.

Quatre modèles étaient testés, utilisant la CRP de contrôle de façon continue (log-transformée), et à différents seuils : 5, 10 et 15 mg/L (2,10,15,36). Lorsque nous regardions la qualité globale du modèle selon le critère d'AIC (critère d'information d'Akaike), les deux meilleurs modèles étaient ceux avec la CRP en continu (AIC=170) et celui avec le seuil à 5 mg/L (AIC=176). Les deux modèles les plus performants selon le compromis entre l'aire sous la courbe du modèle (pouvoir discriminant) et le test de Hosmer Lemeshow (calibration) étaient celui avec la CRP en continu (après log-transformation), et celui avec la CRP dichotomisée au seuil de 10 mg/L (AIC=178).

Ce premier modèle (tableau 10) était calibré ($p=0,71$ au test de Hosmer Lemeshow). Son pouvoir discriminant était bon avec une aire sous la courbe ROC à 0,853.

Tableau 10 : variables associées à l'infection à CoNS en analyse multivariée : modèle 1 (CRP continue)

Variables	β	ORa	IC95	p
CRP H48 [£]	1,3	3,6	2,3-5,7	<0,01
Nombre de jours de cathéter [£]	0,5	1,7	1-2,9	0,06
Plaquettes <150 000/mm ³	1,1	2,9	1,3-6,5	0,01
Chirurgie récente	*			
Grossesse gémellaire	*			
RCIU	*			

ORa : odds ratio ajusté ; β : coefficient ; IC95 : intervalle de confiance à 95% ; RCIU : retard de croissance intra-utérin

*Variables exclues du modèle multivarié

£ après log-transformation

Le deuxième modèle (tableau 11) était calibré (p=0,62 au test de Hosmer Lemeshow). Son pouvoir discriminant était bon également avec une aire sous la courbe ROC à 0,840.

Tableau 11 : variables associées à l'infection prouvée à CoNS en analyse multivariée : modèle 2 (CRP au seuil de 10 mg/L)

Variables	β	ORa	IC95	p
CRP H48 >10mg/L	2,3	9,5	4,1-21,9	<0,01
Nombre de jours de cathéter [£]	0,6	1,8	1,1-3,1	0,03
Plaquettes <150 000/mm ³	1,5	4,3	2,0-9,1	<0,01
Chirurgie récente	*			
Grossesse gémellaire	*			
RCIU	*			

ORa : odds ratio ajusté ; β : coefficient ; IC95 : intervalle de confiance à 95% ; RCIU : retard de croissance intra-utérin

*Variables exclues du modèle multivarié

£ après log-transformation

Lorsque nous ajustons ces deux modèles avec la variable "âge gestationnel", la variable "nombre de jours de cathéter" sortait dans les deux cas (p=0,34 et p=0,16

respectivement). Les résultats sont exposés dans les tableaux 12 et 13. La calibration et le pouvoir discriminant de ces deux modèles étaient aussi bons.

Tableau 12 : variables associées à l'infection à CoNS en analyse multivariée : ajustement sur l'âge gestationnel (CRP continue) : modèle 3

Variables	β	ORa	IC95	p
CRP H48 [£]	1,5	4,7	2,8-7,8	<0,01
Plaquettes <150 000/mm ³	0,5	3,1	1,5-8,6	<0,01
Age gestationnel	-0,3	0,8	0,6-0,9	<0,01
Grossesse gémellaire	*			
Nombre de jours de cathéter [£]	*			
Chirurgie récente	*			
RCIU	*			

ORa : odds ratio ajusté ; β : coefficient ; IC95 : intervalle de confiance à 95% ; RCIU : retard de croissance intra-utérin

*Variables exclues du modèle multivarié

£ après log-transformation

Tableau 13 : variables associées à l'infection à CoNS en analyse multivariée : ajustement sur l'âge gestationnel (CRP au seuil de 10mg/L) : modèle 4

Variables	β	ORa	IC95	p
CRP H48 >10mg/L	2,6	14,1	5,8-34,5	<0,01
Plaquettes <150 000/mm ³	0,6	4,4	2,1-9,3	<0,01
Age gestationnel	-0,2	0,8	0,7-0,9	<0,01
Nombre de jours de cathéter [£]	*			
Chirurgie récente	*			
Grossesse gémellaire	*			
RCIU	*			

ORa : odds ratio ajusté ; β : coefficient ; IC95% : intervalle de confiance à 95 ; RCIU : retard de croissance intra-utérin

*Variables exclues du modèle multivarié

£ après log-transformation

3.4.4 Scores de prédiction

Pour la construction des scores, nous avons choisi les deux premiers modèles ne prenant pas en compte l'âge gestationnel en raison de la perte d'information générée par l'exclusion de la variable "nombre de jours de cathéters", ce facteur étant le principal facteur de risque issu de la littérature pour les infections à CoNS avec effet-dose (10).

Le premier score s'écrit :

$$\text{Logit}(\pi(X)) = -2,97 + 1,3\log(\text{CRPc}) + 0,5\log(\text{KTJ}+1) + 1,1(\text{PQTc})$$

Avec : CRPc la CRP de contrôle à H48, KTJ le nombre de jours de cathéter, et PQTc le dosage des plaquettes de contrôle à H48, dichotomisées au seuil 150 000/mm³.

Le deuxième score s'écrit :

$$\text{Logit}(\pi(X)) = -1,23 + 2,3.\log(\text{CRPc}^*) + 0,6.\log(\text{KTJ}+1) + 1,5.(\text{PQTc})$$

Avec : CRPc* la CRP de contrôle à H48 dichotomisée au seuil 10mg/L, KTJ le nombre de jours de cathéter, et PQTc le dosage des plaquettes de contrôle dichotomisées au seuil 150 000/mm³.

3.4.5 Comparaison des scores

Les seuils discriminants pour les scores étaient discutés dans le tableau 14. Nous testions pour chaque score le seuil optimisant la sensibilité et la spécificité (seuil 1). Dans un second temps nous recherchions les seuils permettant l'optimisation de la sensibilité : seuils 2 et 3.

Tableau 14 : comparaison des scores en fonction des seuils

		Valeur du seuil	Se (%)	Spe (%)	RVP	RVN
Score 1	<i>Seuil 1</i>	0,33	88	72	3,1	0,2
	<i>Seuil 2</i>	0,25	90	69	2,9	0,1
	<i>Seuil 3</i>	0,14	97	28	1,3	0,1
Score 2	<i>Seuil 1</i>	0,42	79	78	3,6	0,3
	<i>Seuil 2</i>	0,20	91	42	1,6	0,2
	<i>Seuil 3</i>	0,16	97	20	1,2	0,2

Se : sensibilité ; Spe : spécificité ; RVP : rapport de vraisemblance positif ; RVN : rapport de vraisemblance négatif

DISCUSSION

4.1 Résultats principaux

Sur les deux années de recueil, 26,6% des hémocultures faites en néonatalogie dans la population des grands prématurés étaient positives à CoNS (486/1824). En comparant les groupes « infection prouvée et probable » et « absence d'infection » (hémocultures négatives ou contamination), la CRP de contrôle, le nombre de jours de cathéter et la thrombopénie $<150\ 000/\text{mm}^3$ étaient les trois variables significativement et indépendamment associées à l'infection avérée à CoNS, chez les enfants de moins de 32 SA ou de moins de 1500g, dans notre modèle multivarié (respectivement ORa = 3,6 ; IC95% = 2,3-5,7 ; ORa = 1,7 ; IC95% = 1,0-2,9 ; ORa = 2,9 ; IC95% = 1,3-6,5). Le score construit avec la CRP à H48 en variable continue avait, au seuil de 0,25, des RVP et RVN respectivement à 2,9 et 0,1.

4.1.1 Epidémiologie analytique

Il n'existait pas d'étude récente s'intéressant spécifiquement aux facteurs associés à l'infection tardive à CoNS. Stoll et coll. mettaient en évidence dans leur étude une forte liaison entre les caractéristiques nutritionnelles et le risque de développer une infection néonatale tardive, quel que soit le microorganisme (10). En effet, en analyse multivariée (avec ajustement sur l'âge gestationnel et le centre), la présence d'un cathéter, son type et sa durée étaient étudiés sur une cohorte de 1615 enfants dont 1313 étaient infectés. Ils mettaient en évidence un effet-dose selon la durée de chaque caractéristique. Le non-rattrapage du poids de naissance et un âge élevé à l'obtention de l'autonomie alimentaire étaient également liés significativement au risque de développer une infection secondaire. La durée de ventilation mécanique était aussi très liée au risque de développer une infection tardive (OR >3 au delà de

7 jours, $p < 0,01$), résultat que nous n'avons pas retrouvé dans notre échantillon en analyse univariée. Cette étude publiée il y a 15 ans retrouvait également une association entre canal artériel persistant, dysplasie broncho-pulmonaire, entérocolite ulcéro-nécrosante et infection à CoNS. Dans notre échantillon, nous excluons les entérocolites en cours et récentes, et les autres facteurs n'étaient pas retrouvés comme significatifs. Nous n'avons pas inclus les données relatives au délai de première nutrition entérale dans l'analyse multivariée car celle-ci n'apparaissait pas comme significative dès l'étape univariée.

Hornik et coll. dans une large étude sur les infections néonatales montraient que parmi 99 796 enfants VLBW après 3 jours de vie, 12 190 d'entre eux présentaient 14 628 épisodes d'infection tardive. Les facteurs de risque étaient étudiés et montraient en analyse multivariée que l'âge gestationnel et l'exposition aux antibiotiques en anténatal étaient significativement liés aux LOS (2). Les variables incluses dans cette analyse multivariée étaient : l'âge gestationnel, le sexe féminin, le score d'Apgar, l'exposition anténatale aux antibiotiques, la nécessité d'une ventilation le premier jour de vie, et le statut *out born* (c'est à dire la naissance dans un centre autre que celui de référence, n'ayant pas de service pour grands prématurés). Notre étude ne montrait pas d'association significative avec l'antibiothérapie anténatale en analyse univariée. De plus cette variable était soumise à un biais de classement important, car issue des courriers médicaux des enfants concernés : la durée, les dosages, les indications et les molécules n'étaient pas détaillées de façon systématique, et l'information parfois absente.

Nous retrouvions dans notre échantillon le RCIU et la grossesse gémellaire comme variables associées à l'infection à l'étape univariée, mais ces variables n'étaient plus significatives dans l'analyse multivariée. La gémellarité n'était pas un facteur

classiquement retrouvé dans la littérature (2,42). Les articles anglo-saxons exposant majoritairement leurs données en termes de poids (VLBW), avec un ajustement sur l'âge gestationnel, le facteur "retard de croissance" apparaissait donc peu. Le RCIU était cependant cité dans une étude prospective sur les LOS staphylococciques comme significativement associé à la présence de l'infection (43).

Le réseau de surveillance français NEOCAT pour les bactériémies liées aux cathéters centraux en néonatalogie (29) montraient que chez tous les nouveaux nés porteurs d'un cathéter central pour une nutrition parentérale, l'âge gestationnel, la durée de ventilation mécanique, la durée de cathétérisme, le siège du cathéter et le fait d'avoir un cathéter artériel étaient des facteurs de risque de bactériémie. Le CoNS était identifié dans 91% des cas.

Les paramètres liés à la nutrition parentérale n'étaient pas détaillés dans notre étude. En effet, tous les enfants inclus étaient soumis à une nutrition parentérale, et sur cathéter central dans 94,5% des cas (n=11). Le soluté perfusé était dès le premier jour de vie enrichi en lipides, donnée que des études anciennes avaient rapporté comme statistiquement associée à l'infection néonatale tardive à CoNS. Cependant ces études effectuées au début des années 1980 utilisaient une définition plus large des infections à CoNS, avec une seule hémoculture positive après 48 heures de vie pour le diagnostic de LOS à CoNS (44).

4.1.2 Facteurs biologiques

La CRP initiale était dans la littérature un marqueur spécifique mais peu sensible de l'infection (respectivement 93% et 60%) (15,45), particulièrement chez les plus jeunes pour des raisons d'immaturation hépatique. Par ailleurs, lors de la présentation clinique de l'infection, elle était souvent négative, sa production débutant 6 à 8

heures après le dommage tissulaire et sa demi vie étant de 19 heures. A 24-48 heures, les performances de ce marqueur étaient meilleures avec une sensibilité allant jusque 84% (15,45). Il n'y avait pas de seuil validé dans l'infection néonatale tardive, cependant il était consensuel de la considérer positive au delà de 10-15 mg/L (10,30,36). Lors des infections à cocci gram positif, l'élévation de la CRP était moins constante, Pourcyrous et coll. rapportaient une modification à la présentation initiale dans uniquement 42% des cas (31), et 68% à 24 heures. Chez *S. epidermidis* particulièrement l'élévation de la CRP n'était détectable que dans 38% des cas initialement et 55% à 24 heures. La chirurgie notamment abdominale, l'inhalation méconiale, les pathologies intestinales et particulièrement l'entérocolite, étaient des causes d'augmentation de la CRP même en l'absence de septicémie associée (10,15). Ce facteur apparaissait très associé à l'infection prouvée dans notre échantillon, à la phase initiale ainsi qu'au contrôle à H48 en analyse univariée. Le seuil optimisant la sensibilité et la spécificité était bas pour les deux dosages (5 mg/L). Le seuil à 10 mg/L issu de la littérature (10,30,45) permettait au sein de l'analyse multivariée un bon compromis entre la performance de notre modèle et la perte d'information induite par la dichotomisation.

La littérature était discordante concernant le compte absolu des neutrophiles dans le cadre du diagnostic des LOS, avec des seuils variables et donc des sensibilités et spécificités également très variables (allant de 17 à 100% et de 31 à 100% respectivement) (15). Les normes chez l'enfant VLBW dépendaient de l'âge gestationnel, l'âge postnatal, et le contexte clinique et obstétrical (hémorragie intraventriculaire, hypertension et fièvre maternelle, asphyxie périnatale). Ces études conduites par Mouzinho et coll. et Manroe et coll. étaient anciennes mais avec un

grand nombre de patients inclus. Elles étudiaient les valeurs normales en situation physiologique chez les VLBW (39,46). Ces études ne permettaient pas d'apporter une réponse quant à l'utilisation de ce paramètre dans le diagnostic des LOS chez les VLBW. Nous n'avons donc pas utilisé l'analyse des globules blancs. D'autres rapports récents montraient une association entre hyperleucocytose importante ($>20\ 300/\text{mm}^3$) ou leucopénie ($<6800/\text{mm}^3$) et risque d'infection en ajustant sur l'âge gestationnel, mais les sensibilités étaient mauvaises, ainsi que les valeurs prédictives positives (16). Il en était de même pour le compte absolu des neutrophiles ($>18\ 000/\text{mm}^3$). Une forte proportion de leurs patients avait une numération formule normale en contexte de sepsis, possiblement en lien avec une hétérogénéité dans leur cohorte de VLBW en termes d'âge gestationnel.

Le compte absolu des neutrophiles, bien que largement utilisé dans la pratique clinique, n'était pas un bon indicateur en raison de la fréquence des anomalies retrouvées dans la première semaine de vie dans cette population (16)(38). De plus, la réponse physiologique à l'infection à cocci gram positif n'est classiquement pas la même que dans les infections à gram négatif, limitant l'interprétation de ce paramètre lors des infections à CoNS (47). Dans la littérature anglo-saxonne, le rapport des neutrophiles immatures sur total était un paramètre largement utilisé, avec un seuil validé à 0,2 au dessus duquel le risque d'infection augmente (16,39,46). Dans notre échantillon nous n'avons pas eu accès à ce paramètre. Un compte absolu des neutrophiles pathologique (neutropénie $<1500/\text{mm}^3$ (38) ou polynucléose neutrophile $>18000/\text{mm}^3$ (16)) n'était pas significatif au sein de l'analyse univariée.

Les taux de plaquettes à H0 et H48 étaient dans notre étude liés à l'existence d'une infection à CoNS en analyse univariée. Hornik et coll. rapportaient dans leur

étude une association forte, que d'autres avaient déjà mise en évidence, entre thrombopénie sévère $< 100\ 000/\text{mm}^3$ et infection à CoNS (16). De plus il était rapporté que la thrombopénie profonde était un facteur significativement associé à l'infection persistante à CoNS (20,28). Nous avons identifié ici la thrombopénie (40,41) comme facteur de risque au seuil de $150\ 000/\text{mm}^3$ sur le dosage au contrôle : le diagnostic d'infection ou non étant porté après le bilan de H48, l'intérêt décisionnel était plus important au contrôle pour l'arrêt des antibiotiques.

4.1.3 Modèles multivariés et scores prédictifs

Nous avons testé les variables de façon continue pour la CRP et le nombre de jours de cathéter. Cette méthodologie permettait une perte moindre d'information, mais rendait l'utilisation des scores plus complexe. La CRP était également testée selon trois seuils issus de la littérature (10,30,45), étant donné les performances de ce paramètre et la facilité d'utilisation pour le clinicien d'un critère biologique selon un seuil donné.

Les quatre modèles exposés étaient bien calibrés et discriminants. Les scores issus de ces modèles avaient des performances statistiques satisfaisantes, bien que construits sur une méthodologie rétrospective. Nous n'avons pas pu effectuer de validation interne en raison des difficultés statistiques engendrées par l'imputation multiple. Celle-ci permettait la construction de modèles d'association solides en rétrospectif malgré l'importance des données manquantes, mais rendaient critiquable la validation de scores diagnostiques.

4.1.4 Epidémiologie et analyse descriptive

Il était difficile de dire si notre échantillon était représentatif des infections à CoNS du grand prématuré. L'incidence des infections à CoNS dans la littérature était très variable en fonction des articles. Cette variabilité était expliquée par la grande hétérogénéité de la définition. Nous retrouvions une prévalence des hémocultures positives à CoNS élevée à 26,6% dans notre échantillon, en incluant les contaminations. Les principales études épidémiologiques retrouvaient une prévalence des LOS entre 0,6 et 30%, avec une proportion de CoNS allant de 6 à 80%. *S. epidermidis* était le chef de file de ces infections, dans notre étude comme ailleurs (1). Il existait peu d'étude portant sur l'incidence des contaminations probables chez l'enfant prématuré en raison d'une définition très variable entre contamination et infection à CoNS. Le profil de sensibilité des CoNS était semblable à ce qui était décrit dans la littérature, avec une résistance à l'oxacilline et à la gentamicine élevée (89% et 74% respectivement) (6,20). Nous ne retrouvions aucune souche résistante aux glycopeptides, justifiant l'utilisation de la vancomycine en première intention en cas de LOS avec toutefois un dosage sérique en cours de traitement efficace dans 46% des cas seulement.

Notre étude retrouvait également une proportion non négligeable d'infections persistantes à CoNS (22-26%). D'autres études retrouvaient des proportions supérieures dans des séries sur les infections à CoNS persistantes (jusque 46%) (20,48). Mais les définitions étaient variables selon les études (20,28).

Le délai moyen de positivité de l'hémoculture dans notre échantillon était significativement différent entre le groupe contamination et le groupe infection (22,7 versus 16,0 heures ; $p < 0,01$). Ces chiffres étaient retrouvés dans la littérature dans les infections à CoNS utilisant une définition bactériologique (1 à 2 hémocultures

positives à CoNS) (20). D'autres rapports décrivaient une médiane de positivité plus tardive (à 24-26 heures) que dans notre échantillon (à 16,1 heures ; extrêmes : 7,9-97,8), avec des définitions de LOS à CoNS plus larges (scores clinico-biologiques et/ou jugement du clinicien) (49,50).

4.1.5 Explications physiopathologiques

La physiopathologie de l'infection à CoNS est chez le prématuré multifactorielle : les facteurs liés à l'hôte prennent leurs racines dans l'immaturation du système immunitaire inné de l'enfant de très petit poids de naissance en réponse à l'infection à CoNS (47) (expression diminuée des récepteurs des monocytes, moindre performance antimicrobienne plasmatique, signalétique et réponse des neutrophiles diminuées vis-à-vis des infections à gram positif). Les facteurs liés à la bactérie jouent également un rôle majeur, que la présence d'un cathéter central viendra renforcer : facteurs d'adhésion, production de biofilm, excrétion de protéines altérant la réponse immune de l'hôte (51).

Dans une étude sur la responsabilité des cathéters dans le cadre d'infections à CoNS chez le prématuré, l'équipe de Lepointeur et coll. remettait en doute la responsabilité de la prothèse dans certains cas, par une approche moléculaire (*polymerase chain reaction*), supportant d'autres résultats issus de la littérature : 70% des infections liées au cathéter auraient une pathogénie plurifactorielle où la responsabilité directe de la prothèse serait douteuse. Ils étudiaient pour cela, au sein d'une cohorte de 87 infections à CoNS au sein desquelles 63 cathéters (72,4%) étaient retirés et négatifs à la culture conventionnelle, l'apport de la PCR (*polymerase chain reaction*) dans la recherche de la colonisation de la voie centrale. Leurs résultats montraient que parmi les cultures conventionnelles négatives, seuls 23,5%

des cathéters étaient positifs en PCR, indépendamment de l'espèce de CoNS, du délai de survenue de l'infection par rapport à la pose de la prothèse, et du délai de retrait de celle-ci. Nos résultats montrent également une proportion de culture conventionnelle positive dans moins d'un quart des cas lors des infections persistantes où l'indication du retrait de la prothèse était retenue, corroborant cette hypothèse (52).

4.1.6 Aspects cliniques

Dans notre échantillon, l'analyse univariée des caractéristiques cliniques montrait une association statistiquement significative entre l'augmentation des besoins en oxygène et l'infection prouvée à CoNS. Ce résultat était retrouvé dans la littérature (30,36). Les autres caractéristiques étudiées n'étaient pas réparties de façon différente entre les deux groupes, corroborant l'hypothèse selon laquelle la clinique d'un enfant n'était pas suffisante pour permettre un diagnostic d'infection vraie à CoNS (6,53).

4.1.7 Prise en charge

Face à un sepsis à CoNS, étant donné le profil de résistance naturelle de ces bactéries (plus de 80% sont résistants à l'oxacilline), les antibiotiques de choix restaient la vancomycine et la teicoplanine (25), bien que certaines équipes déconseillaient l'utilisation en première intention de la vancomycine pour des questions de sélection de résistances, de difficultés d'utilisation, et de mortalité faible par sepsis à CoNS (10,54,55). Il existait très peu de données publiées concernant la durée optimale de l'antibiothérapie dans le cadre des infections néonatales tardives. Une infection septicémique sans atteinte méningée étant généralement traitée 10

jours (sauf pour le staphylocoque doré) (25). L'objectif de vancocinémie ciblée dans le service était de 15-20 mg/L, tel qu'il était recommandé (55).

Une analyse récente de la littérature concernant le retrait précoce du cathéter versus une attitude conservatrice dans les infections septicémiques en néonatalogie ne permettait pas de proposer une prise en charge standardisée (56). En cas d'infection persistante à CoNS (≥ 3 hémocultures positives ou > 72 heures d'antibiothérapie efficace), il semblait consensuel de retirer le cathéter (21,22). Les indications de la bithérapie rejoignaient ces situations pathologiques, notamment en cas de difficultés d'abord veineux, l'association la plus utilisée étant vancomycine-rifampicine (pratique non observée dans notre échantillon, où il existait pourtant une grande hétérogénéité de prise en charge).

4.1.8 Devenir

La mortalité liée aux infections à CoNS était nulle dans notre échantillon. Ce résultat concordait avec les précédentes études (10,28). Stoll et coll. ne montraient pas de différence significative de mortalité entre les enfants infectés à CoNS et les non infectés (OR = 0,8 ; IC95 = [0,4-1,4]) (10). Ce résultat était renforcé par l'absence de surmortalité en l'absence de traitement empirique par vancomycine dans les infections à CoNS, dans une étude récente de l'équipe d'Ericson et coll. (54). En effet, les CoNS n'étaient pourvoyeurs de sepsis fulminant que dans 1% des cas (57). Dans les études récentes sur l'impact neuro-développemental de la prématurité et de ses co-morbidités, une association entre paralysie cérébrale, mauvais développement psychomoteur et infections à CoNS a été mise en évidence : OR= 1,4 ($p < 0,05$) ; OR=1,3 $p < 0,05$ respectivement (4,5). Nous n'avons pas recueilli de données concernant le développement neurologique ultérieur de ces enfants.

4.2 Forces de l'étude

Il n'existait pas de consensus sur la définition de l'infection avérée à CoNS. Les études traitant des infections néonatales tardives montraient une grande variabilité dans leur définition de ces infections : clinico-biologique, bactériologique (une ou deux hémocultures positives), clinique (notion de sepsis à bactériologie négative), thérapeutique (institution d'un traitement de plus de 5 jours par le clinicien). Les définitions utilisées par un grand nombre de réseaux étaient très sensibles avec l'implication du jugement du clinicien et le critère indirect de l'instauration de la thérapeutique (2,10–14).

Dans notre étude, la définition bactériologique rigoureuse permettait d'avoir une base solide à l'analyse des données liées à ces épisodes infectieux avérés : il s'agissait d'un critère direct, objectif, supporté par la physiopathologie du phénomène et par le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) depuis 2008 (11). Cette définition bactériologique permettait également de s'affranchir de la difficulté du diagnostic clinique de ces infections dans cette population. De plus, effectuer systématiquement deux hémocultures pour le diagnostic d'infection à CoNS réduirait l'usage des antibiotiques de 8,2% dans un étude prospective de l'équipe de Struthers et coll. (58), pratique soutenue par le *Hospital Infection Control Practices Advisory Committee* (HICPAC) du CDC (59).

Dans la littérature, la problématique de la contamination à CoNS versus infection prouvée était une thématique peu traitée : des scores de prédiction pour les infections néonatales tardives ont été élaborés au début des années 2000. Cependant, aucune spécificité n'était accordée à la bactériologie et tous prenaient en compte la composante clinique (17,18). Healy et coll. proposaient d'étudier les

caractéristiques cliniques des enfants avec une infection prouvée versus une contamination probable, dans le cadre d'une étude rétrospective (60). Les marqueurs de la phase aiguë telle que la CRP n'étaient pas effectués en routine. Notre étude permettait, dans un modèle multivarié, d'associer des critères anamnestiques aux critères biologiques, permettant de s'affranchir d'une clinique frustrée et non spécifique.

Les données manquantes étaient nombreuses (jusqu'à 40%), mais concernaient principalement les variables du devenir du patient, sans influence sur l'objectif principal de l'étude. Ces données manquantes concernant l'évolution du patient, étaient dues au grand nombre de transferts d'enfants dans un centre hospitalier de proximité à une étape de leur évolution, et les informations relatives à leur séjour et leur sortie n'étaient pas présentes dans les dossiers médicaux du CHRU. Ces données manquaient dans 36% des cas au maximum pour les variables d'intérêt. Nous avons cependant utilisé une méthode de gestion des données manquantes pour l'analyse inférentielle, nous permettant de nous affranchir de cette limite. Cependant, les résultats étaient globalement inchangés en univarié sans cette procédure, malgré leur nombre important.

4.3 Limites

Au sein de la définition bactériologique de l'infection prouvée à CoNS, notre délai proposé entre deux hémocultures positives au même CoNS (maximum 72 heures), élargissait modérément la définition du CDC de 2008 (11), établie à 48 heures maximum. Ce choix était lié aux pratiques du service : après le bilan initial, le bilan de contrôle était effectué classiquement 48 heures plus tard, mais ce délai pouvait être repoussé entre 48 et 72 heures après le début de l'antibiothérapie, l'enfant étant

généralement traité. Cependant, le CDC proposait une révision des définitions des infections liées au cathéter chez l'enfant de moins d'un an à partir de 2013 : le temps écoulé entre deux hémocultures devenait plus court, de moins de 48 heures. Les pratiques actuelles du service de néonatalogie ne permettait pas d'utiliser cette définition très rigoureuse (12,13), nous nous serions exposés à une sous estimation du taux d'infections prouvées sur le plan bactériologique.

Nous n'avons pas utilisé ici de méthode statistique pouvant traiter les différents épisodes infectieux chez un même enfant au sein de notre objectif principal. D'une part, il existait un biais de sélection dans notre recueil de données : les enfants du groupe infecté pouvant également faire un épisode de suspicion d'infection non prouvée, qui bien qu'étant un événement rare, était possible. Ces épisodes n'étaient pas relevés dans la base de données actuelle. De plus, notre objectif principal était d'optimiser les capacités de prédiction de notre modèle. Or l'utilisation d'une méthode prenant en compte la notion de mesures itératives chez un patient (modèle mixte généralisé par exemple) ne permettait pas de remplir notre objectif principal, contrairement à la régression logistique. Enfin, la faible fréquence de la récurrence nous permettait d'obtenir des résultats tout à fait similaires lors de la comparaison des épisodes entre eux avec un modèle linéaire mixte généralisé, adapté à l'analyse d'une variable à expliquer binaire avec mesures répétées, analyse que nous avons testée au cours d'un précédent travail (données non publiées).

Notre définition de l'infection prouvée à CoNS a pu induire un biais dans l'interprétation de nos résultats. En effet, dans notre centre il existait des pratiques diagnostiques différentes entre le service de réanimation et de soins intensifs, ce dernier pratiquant plus souvent deux hémocultures avant la mise en route de l'antibiothérapie. Ces enfants en soins intensifs étaient par définition moins

gravement malades, et dans un meilleur état nutritionnel. La démarche diagnostique chez ces enfants moins critiques permettait la réalisation de plusieurs bilans biologiques avant la mise en place d'une antibiothérapie. Ainsi nous retrouvions paradoxalement comme facteur de risque un état nutritionnel satisfaisant (bien que de manière non significative), résultat discordant avec la physiopathologie de l'infection néonatale tardive.

Par ailleurs notre définition se heurtait à une difficulté technique : même si l'hémoculture restait le gold standard dans le diagnostic des infections à CoNS, elle n'était malheureusement pas de sensibilité parfaite à ces volumes de sang prélevés. Nous sommes donc exposés à une sous-estimation des infections prouvées à CoNS. De plus, nous avons suivi les recommandations du CA-SFM concernant la définition de la différence entre deux souches de CoNS selon l'antibiogramme. Or le CDC dès 2008 définissait cette différence de façon plus large (deux souches devant être définies comme distinctes si deux antibiotiques au moins étaient différents de façon majeure : R à S ou S à R). Ainsi, nous avons pu sous estimer le nombre d'infections avérées en considérant deux CoNS différents selon le CA-SFM, plutôt que selon les recommandations du CDC (11,27).

La configuration rétrospective et monocentrique de notre étude limitait l'extrapolation des résultats à la population générale des prématurés $\leq 1500\text{g}$ ou ≤ 32 SA du CHRU de Lille.

Sur le plan prédictif, nous avons choisi la méthode du score diagnostique par rapport à l'arbre de décision en raison d'un nombre insuffisant de patients et de la configuration rétrospective de l'étude, rendant cette dernière méthode inutilisable. Le score est en pratique clinique d'utilisation moins facile et instinctive que l'arbre. La constitution d'un score sur une méthodologie rétrospective rend également difficile

l'extrapolation de cet outil dans la population des prématurés $\leq 1500\text{g}$ ou ≤ 32 SA. La validation de cet outil diagnostique n'a pu être effectuée pour les mêmes raisons.

4.4 Perspectives

Ce travail correspondait à la deuxième étape dans la construction d'un outil de prédiction de l'infection à CoNS. Dans un troisième temps, nous tenterions de valider ce score de façon prospective dans la population concernée (validation interne par échantillonnage multiple et performances du score). Nous pourrions comparer d'autres méthodes prédictives telles que l'arbre de décision, dans un échantillon plus important.

En effet, ce score ou arbre diagnostique pourrait permettre de diminuer la prescription antibiotique dans cette population de nouveaux nés, et donc de diminuer la morbi-mortalité liée à une antibiothérapie à large spectre, mais aussi l'impact médico-économique de la surestimation de ces infections prouvées. Cet impact médico-économique pourra également être analysé.

CONCLUSION

La prévalence des hémocultures positives à CoNS était élevée dans notre échantillon. Au total, nous avons pu mettre en évidence des facteurs associés à l'infection prouvée à CoNS en analyse multivariée, à savoir la CRP de contrôle, le taux de plaquettes de contrôle $< 150\ 000/\text{mm}^3$, et l'ancienneté du cathéter central.

Nous avons également pu construire 2 scores prédictifs de l'infection à CoNS : l'utilisation de la CRP en continu permettait d'obtenir de meilleurs résultats.

Un diagnostic plus performant des infections néonatales tardives à CoNS est une première étape vers l'amélioration du pronostic de ces enfants fragiles, dont le devenir neurologique plurifactoriel est particulièrement impacté par ce type d'infections. Une validation prospective de la performance de ce score doit constituer la prochaine étape de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014 Nov 25;
2. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev.* 2012 May;88 Suppl 2:S69–74.
3. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol.* 2010 Jun;37(2):439–79.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA.* 2004 Nov 17;292(19):2357–65.
5. Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CMT, et al. Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection. *Pediatrics.* 2009 Jan;123(1):313–8.
6. Lutsar I, Chazallon C, Carducci FIC, Trafojer U, Abdelkader B, de Cabre VM, et al. Current management of late onset neonatal bacterial sepsis in five European countries. *Eur J Pediatr.* 2014 Aug;173(8):997–1004.
7. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V, Goossens H, et al. The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Jun;32(6):e242–53.
8. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2011 Sep;159(3):392–7.
9. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009 Jan;123(1):58–66.
10. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002 Aug;110(2 Pt 1):285–91.
11. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008 Jun;36(5):309–32.
12. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, Malpiedi PJ, Peterson KD, Pollock DA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, Data Summary for 2012, Device-associated Module. *Am J Infect Control.* 2013 Dec;41(12):1148.

13. Hazamy PA, Haley VB, Tserenpuntsag B, Tsivitis M, Giardina R, Knab R, et al. Effect of 2013 National Healthcare Safety Network definition changes on central line bloodstream infection rates: Audit results from the New York State Department of Health. *Am J Infect Control*. 2015 Mar 1;43(3):280–2.
14. Geffers C, Baerwolff S, Schwab F, Gastmeier P. Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very-low-birthweight infants. *J Hosp Infect*. 2008 Mar;68(3):214–21.
15. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2006 Apr;18(2):125–31.
16. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK, Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Aug;31(8):803–7.
17. Mahieu LM, De Muynck AO, De Dooy JJ, Laroche SM, Van Acker KJ. Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-weighted bedside scoring system (NOSEP score). *Crit Care Med*. 2000 Jun;28(6):2026–33.
18. Okascharoen C, Sirinavin S, Thakkinstian A, Kitayaporn D, Supapanachart S. A bedside prediction-scoring model for late-onset neonatal sepsis. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2005 Dec;25(12):778–83.
19. Schneider B., Dubos F. Facteurs associés à l'infection prouvée à Staphylocoque à coagulase négative en néonatalogie. *Mém Master 2 Pathol Infect Pédiatriques Univ Paris Descartes Non Publ*. 2016 Sep;
20. Khashu M, Osiovič H, Henry D, Al Khotani A, Solimano A, Speert DP. Persistent bacteremia and severe thrombocytopenia caused by coagulase-negative Staphylococcus in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 2006 Feb;117(2):340–8.
21. Benjamin DK, Miller W, Garges H, Benjamin DK, McKinney RE, Cotton M, et al. Bacteremia, central catheters, and neonates: when to pull the line. *Pediatrics*. 2001 Jun;107(6):1272–6.
22. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009 Jul 1;49(1):1–45.
23. Dawson S. Blood culture contaminants. *J Hosp Infect*. 2014 May;87(1):1–10.
24. Gordon A, Jeffery HE. Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD004501.
25. Russell AB, Sharland M, Heath PT. Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2012 Mar 1;97(2):F141–6.

26. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr*. 1996 Aug;129(2):275–8.
27. Société Française de Microbiologie. *Remic : Référentiel en microbiologie médicale*. 4th ed. Société Française de Microbiologie; 2015. 370 p.
28. Anderson-Berry A, Brinton B, Lyden E, Faix RG. Risk factors associated with development of persistent coagulase-negative staphylococci bacteremia in the neonate and associated short-term and discharge morbidities. *Neonatology*. 2011;99(1):23–31.
29. Lacavé L, L'Hériveau F, Carbonne A, Jarno P, Olivier M, Astagneau P. Mise en place d'une surveillance en réseau des bactériémies liées aux cathéters veineux centraux en néonatalogie (NEOCAT). *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 2008 Sep;56(5, Supplement):318.
30. Bekhof J, Reitsma JB, Kok JH, Van Straaten IHLM. Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2013 Apr;172(4):501–8.
31. Pourcyrus M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics*. 1993 Sep;92(3):431–5.
32. Cary, SAS Institute Inc. *SAS 9.1.3 Help and Documentation*. NC: SAS Institute Inc. 2002 2004;
33. Lafaye De Micheaux, Drouilhet, Liquet. *Le logiciel R, Maitriser le langage, Effectuer des analyses statistiques*. Springer. 2010. (Statistiques et probabilités appliquées).
34. Van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R *Journal of Statistical Software* [Internet]. 2011 [cited 2017 Jan 9]. Available from: <https://www.jstatsoft.org/article/view/v045i03>
35. Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. John Wiley & Sons; 2004. 326 p.
36. European Medicines Agency. *Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis* [Internet]. 2010 [cited 2016 Apr 11]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
37. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics*. 1977 Jun;33(2):363–74.
38. Omar SA, Salhadar A, Wooliever DE, Alsgaard PK. Late-onset neutropenia in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2000 Oct;106(4):E55.
39. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sánchez PJ, Risser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. *Pediatrics*. 1994 Jul;94(1):76–82.

40. Pahal GS, Jauniaux E, Kinnon C, Thrasher AJ, Rodeck CH. Normal development of human fetal hematopoiesis between eight and seventeen weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Oct;183(4):1029–34.
41. Chakravorty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2012 Jan;156(2):155–62.
42. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple-gestation births. *J Pediatr.* 2013 Jun;162(6):1120–4, 1124.e1.
43. Makhoul IR, Yacoub A, Smolkin T, Sujov P, Kassis I, Sprecher H. Values of C-reactive protein, procalcitonin, and Staphylococcus-specific PCR in neonatal late-onset sepsis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2006 Oct;95(10):1218–23.
44. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein MF, Platt R. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med.* 1990 Aug 2;323(5):301–8.
45. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics.* 1998 Oct;102(4):E41.
46. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr.* 1979 Jul;95(1):89–98.
47. Power Coombs MR, Kronforst K, Levy O. Neonatal host defense against Staphylococcal infections. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:826303.
48. Patrick CC, Kaplan SL, Baker CJ, Parisi JT, Mason EO. Persistent bacteremia due to coagulase-negative staphylococci in low birth weight neonates. *Pediatrics.* 1989 Dec;84(6):977–85.
49. Guerti K, Devos H, Ieven MM, Mahieu LM. Time to positivity of neonatal blood cultures: fast and furious? *J Med Microbiol.* 2011 Apr;60(Pt 4):446–53.
50. Kumar Y, Qunibi M, Neal TJ, Yoxall CW. Time to positivity of neonatal blood cultures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 Nov;85(3):F182–6.
51. von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis.* 2002 Nov;2(11):677–85.
52. Lepointeur M, Desroches M, Bourrel AS, Aberrane S, Fihman V, L'Hériteau F, et al. Role of the central venous catheter in bloodstream infections caused by coagulase-negative staphylococci in very preterm neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Jun;32(6):622–8.
53. 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 J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2014 Jul;15(6):523–8.

54. Ericson JE, Thaden J, Cross HR, Clark RH, Fowler VG, Benjamin DK, et al. No survival benefit with empirical vancomycin therapy for coagulase-negative staphylococcal bloodstream infections in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Apr;34(4):371–5.
55. Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, van den Anker JN. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013 Feb;18(1):28–34.
56. Vasudevan C, Oddie SJ, McGuire W. Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 20;4:CD008436.
57. Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics*. 2000 Dec;106(6):1387–90.
58. Struthers S, Underhill H, Albersheim S, Greenberg D, Dobson S. A comparison of two versus one blood culture in the diagnosis and treatment of coagulase-negative staphylococcus in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2002 Nov;22(7):547–9.
59. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Am J Infect Control*. 1995 Apr;23(2):87–94.
60. Healy CM, Baker CJ, Palazzi DL, Campbell JR, Edwards MS. Distinguishing true coagulase-negative *Staphylococcus* infections from contaminants in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2013 Jan;33(1):52–8.

Annexe 1 : Fiche épisode remise aux experts pour le groupe n'ayant qu'une seule hémoculture positive

CONTEXTE	
Numéro d'inclusion	
Sexe	
Age Gestationnel	
Poids de naissance	
RCIU	
Corticothérapie anténatale	
type de prématurité	
Délivrance	
Service d'hospitalisation	

ANAMNESE	
Age post natal à l'hémoculture	
Poids actuel	
présence d'un KTC	
Localisation	
Nombre de jours de KTC	
Corticothérapie en cours	
ATB antistaph en cours	
Nb d'hémocultures avant ATB	

CLINIQUE	
CA ouvert retentissant	
HTAP	
Cardiopathie	
DBP	
HIV	
ventil mécanique actuelle	
Durée totale de ventilation	
Augmentation des besoins O ₂	
Intolérance alimentaire	
Dysrégulation thermique	
Tachycardie >160 >30min	
Hypotension <30mmHg	
Support inotrope	
Oligoanurie	
Procédure invasive	
Dysglycémie	
Hyperlactacidémie	

BIOLOGIE INITIALE H0	
CRP	
PLAQUETTES	
LEUCOCYTES	
PNN	
HEMOC INITIALE	
DELAI POSITIVATION	
HEMOC SUPPLEM.	

BIOLOGIE H48	
CRP	
PLAQUETTES	
LEUCOCYTES	
PNN	
HEMOC DE CONTRÔLE	

THERAPEUTIQUE	
ATB CURATIVE	
INSTITUTION IMMEDIATE	
VANCOMYCINE	
CEFEPIME	
AUTRE	

INFECTION	
CONTAMINATION	

AUTEUR : Nom : SCHNEIDER

Prénom : Bénédicte

Date de Soutenance : 27/01/2017

Titre de la Thèse : Construction d'un outil prédictif de l'infection à staphylocoque à coagulase négative chez l'enfant prématuré

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : *Pédiatrie, néonatalogie, infectiologie*

DES + spécialité : DES *Pédiatrie, DESC néonatalogie*

Mots-clés : infection néonatale tardive, staphylocoque à coagulase négative, prématuré

Résumé :

Titre du mémoire : Construction d'un outil prédictif de l'infection à staphylocoque à coagulase négative chez l'enfant prématuré

Introduction : Les infections néonatales tardives sont fréquentes dans les services de néonatalogie, avec une grande fréquence d'identification du staphylocoque à coagulase négative (CoNS). La distinction entre infection et contamination est difficile dans cette population. Notre objectif principal était d'identifier les facteurs associés à l'infection réelle en cas d'hémoculture positive à CoNS chez le grand prématuré et de construire un score prédictif.

Méthodes : Les prématurés ≤ 1500 grammes ou ≤ 32 semaines d'aménorrhée satisfaisant les critères d'inclusion étaient analysés dans une étude rétrospective monocentrique au CHRU de Lille entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2014. Nous avons comparé les enfants avec une infection prouvée ou probable à CoNS (n=91) et les enfants sans infection ou probablement contaminés (n=109). Tous avaient eu un bilan infectieux dans le cadre d'une suspicion clinique de sepsis. L'incidence des hémocultures positives à CoNS a été calculée. Après une analyse univariée des données, nous avons effectué une régression logistique pour identifier les facteurs associés à l'infection et construire un score diagnostique.

Résultats : La prévalence des hémocultures positives à CoNS dans notre échantillon était de 486/1824 (26,6%). 250 hémocultures étaient positives à CoNS chez 129 enfants (1^{er} épisode). Le terme moyen de naissance était 28 semaines d'aménorrhée, l'âge moyen au diagnostic 11,6 jours, le poids moyen 1044 grammes. La CRP de contrôle (odds ratio ajusté [ORa] = 3,6 ; IC95% = 2,3-5,7) ; le nombre de jours de cathéter (ORa = 1,7 ; IC95% = 1,0-2,9) et la thrombopénie $< 150\ 000/\text{mm}^3$ (ORa = 2,9 ; IC95% = 1,3-6,5) étaient significativement associés à l'existence d'une infection à CoNS dans le modèle multivarié. Le score construit avec la CRP à H48 en variable continue avait, au seuil de 0,25, des rapports de vraisemblance positives et négatives respectivement à 2,9 et 0,1.

Conclusion : Des facteurs associés à l'existence d'une infection à CoNS étaient retrouvés et un score de prédiction construit. Ce travail est la première étape pour proposer un outil qui identifierait les infections vraies en cas d'hémoculture positive à CoNS.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Patrick Truffert

Assesseurs : Monsieur le Professeur Stéphane Leteurtre, Monsieur le Professeur François Dubos, Monsieur le Docteur Bruno Grandbastien