

Ce que doit savoir un infectiologue appelé en néonatalogie

Pr Marine BUTIN, réa néonat, Lyon

Pr Christèle Gras Le Guen, pédiatre infectiologue Nantes

Pr Camille Bréhin, pédiatre infectiologue Toulouse

DES infectiologie

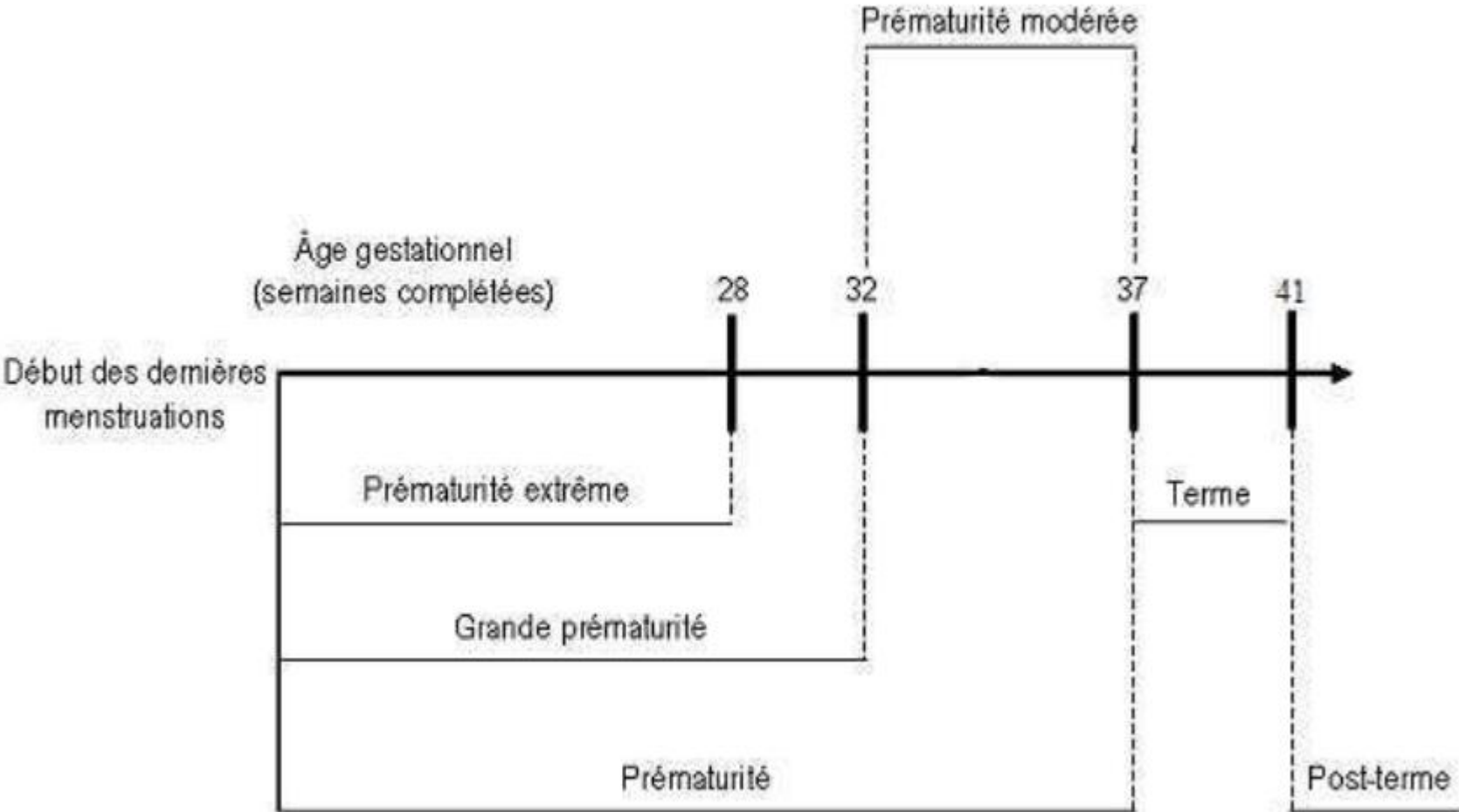
Mars 2025

OBJECTIFS DU COURS

A L'ISSUE DE CETTE PRÉSENTATION VOUS SEREZ CAPABLE DE :

- Identifier et différencier les 2 types d'infection néonatale (précoce et tardive)
- Prescrire des examens diagnostiques en connaissant leurs limites
- Choisir l'anti-infectieux adéquat en fonction de l'épidémiologie bactérienne et des spécificités des patients

CONTEXTE: UN NOUVEAU-NÉ N'EST PAS UN ADULTE EN MINIATURE



CONTEXTE : IMMUNOLOGIE NEONATALE



Grossesse = paradoxe immunologique

- Mère : greffe semi-allogénique.
Expression **HLA-G**
- Foetus : tolérance immunitaire envers Ag maternels non transmis (=profil « Th2 »)

Tolérance immunitaire entre la mère et le foetus



A la naissance :

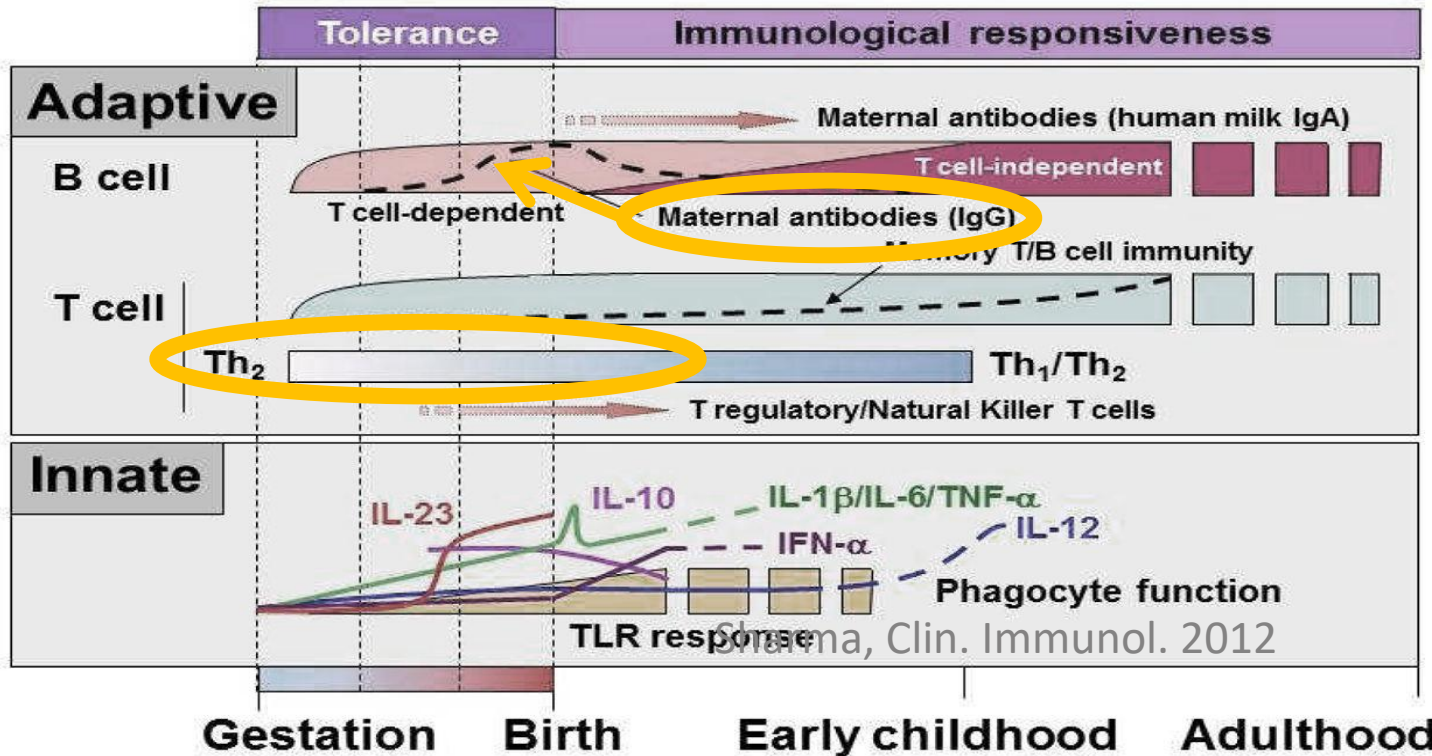
- colonisation bactérienne peau et muqueuses
- **cytokines pro-inflammatoires et défense contre les pathogènes**
- Équilibre Th1/Th2

Systeme immunitaire tolérant devient défensif

CONTEXTE : IMMUNOLOGIE NEONATALE

Grossesse = paradoxe immunologique

A la naissance :

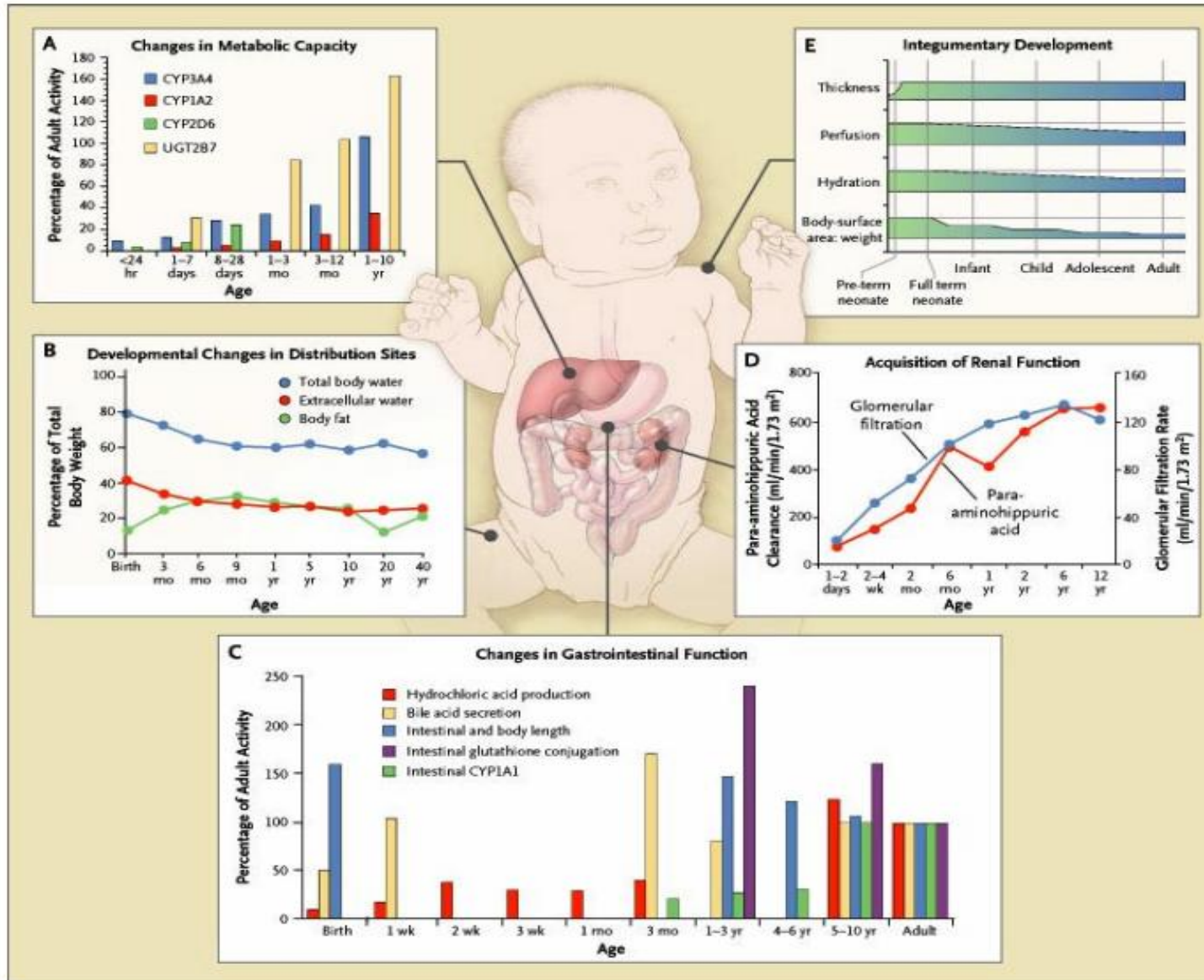


Phénomène adaptatif, progressif
Vulnérabilité immunologique du nouveau-né

Tolerance entre la mère et le fœtus

Le système immunitaire tolérant devient défensif

CONTEXTE: UN NOUVEAU-NÉ N'EST PAS UN ADULTE EN MINIATURE



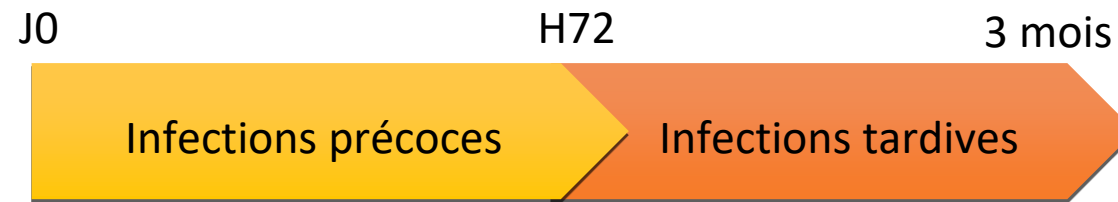
CONTEXTE : LA NEONATOLOGIE

**Progrès majeurs en réa néonatal, amélioration de la survie de nouveau-nés de plus en plus vulnérables, et développement de techniques invasives
→ Risque infectieux+++**



CONTEXTE

PATHOLOGIE INFECTIEUSE FRÉQUENTE EN PÉRIODE NÉONATALE
DEUX CADRES NOSOLOGIQUES



Early-onset Sepsis

Bacteria enter in the amniotic fluid

Premature rupture of membranes

Use of Prenatal Medicines

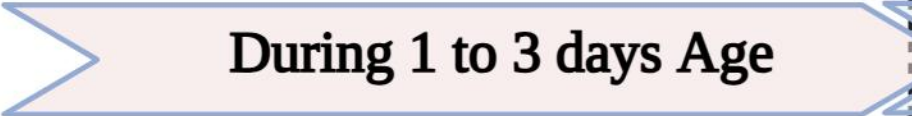
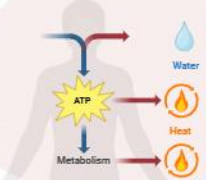
Endometritis

Body Temperature

Neonatal Sepsis

Pathogens transmitted from the mother placenta that is already infected

During 1 to 3 days Age



Early-onset Sepsis

Bacteria enter in the amniotic fluid

Premature rupture of membranes

Use of Prenatal Medicines

Endometritis

Body Temperature

Late-onset Sepsis

Premature neonates

Neonates that are fully dependent mother for nutrition

During birth contamination occur

Neonatal Intensive Care Unit

Pathogens transmitted from the environment during and after birth

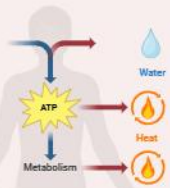
Neonatal Sepsis

During 1 to 3 days Age

During 3 to 30 days Age



Pathogens transmitted from the mother placenta that is already infected

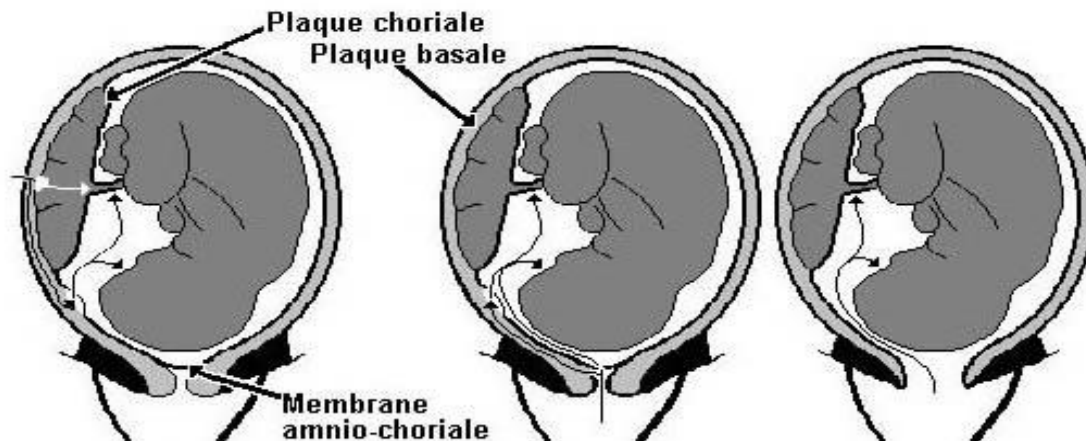


INFECTIONS PRECOCES

Infections précoces

11

ANCIENNEMENT APPELÉES MATERNO-FŒTALES : TRANSMISSION PRE/PERNATALE
(OU ÉVENTUELLEMENT POST NATALE VIA LAIT/CONTACT)



Contamination
hématogène (placenta)

Contamination basse
(membranes intactes ou non)

Contacts physiques,
allaitement



INFECTIONS PRECOCES

J0

H72

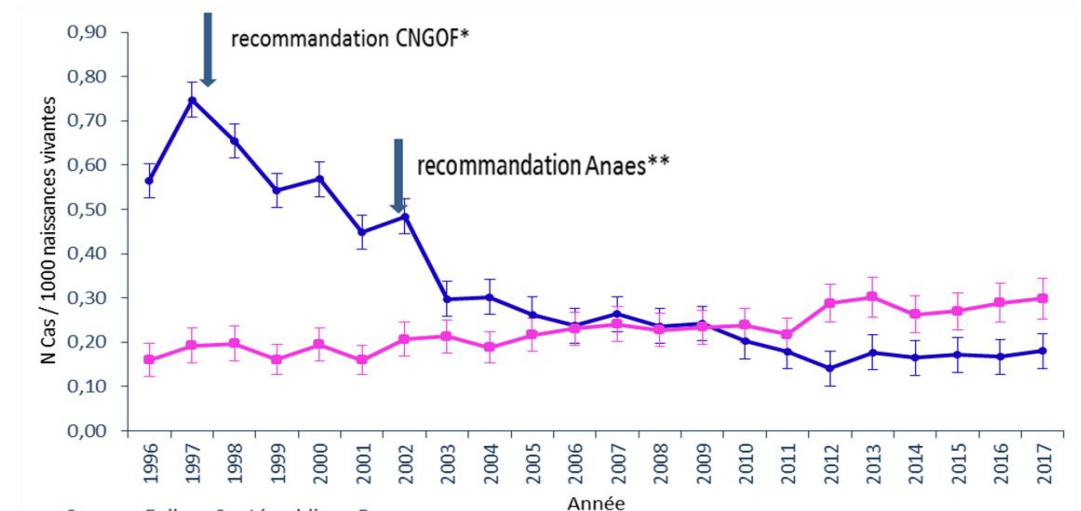
Infections précoces

12

BACTÉRIES VIRULENTES : *E. COLI* ET SGB

PROPHYLAXIE PER PARTUM CIBLÉE CONTRE LE SGB, POSSIBLE ET EFFICACE

→ PATHOLOGIE DEVENUE RARE++



Source : Epibac, Santé publique France

*Collège national des gynécologues et obstétriciens français

**Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

— INP : Nouveau-nés âgés <7 jours

— INT : Nouveau-nés âgés 7-89 jours

Epibac Santé Publique France, 2017

INFECTIONS TARDIVES

H72

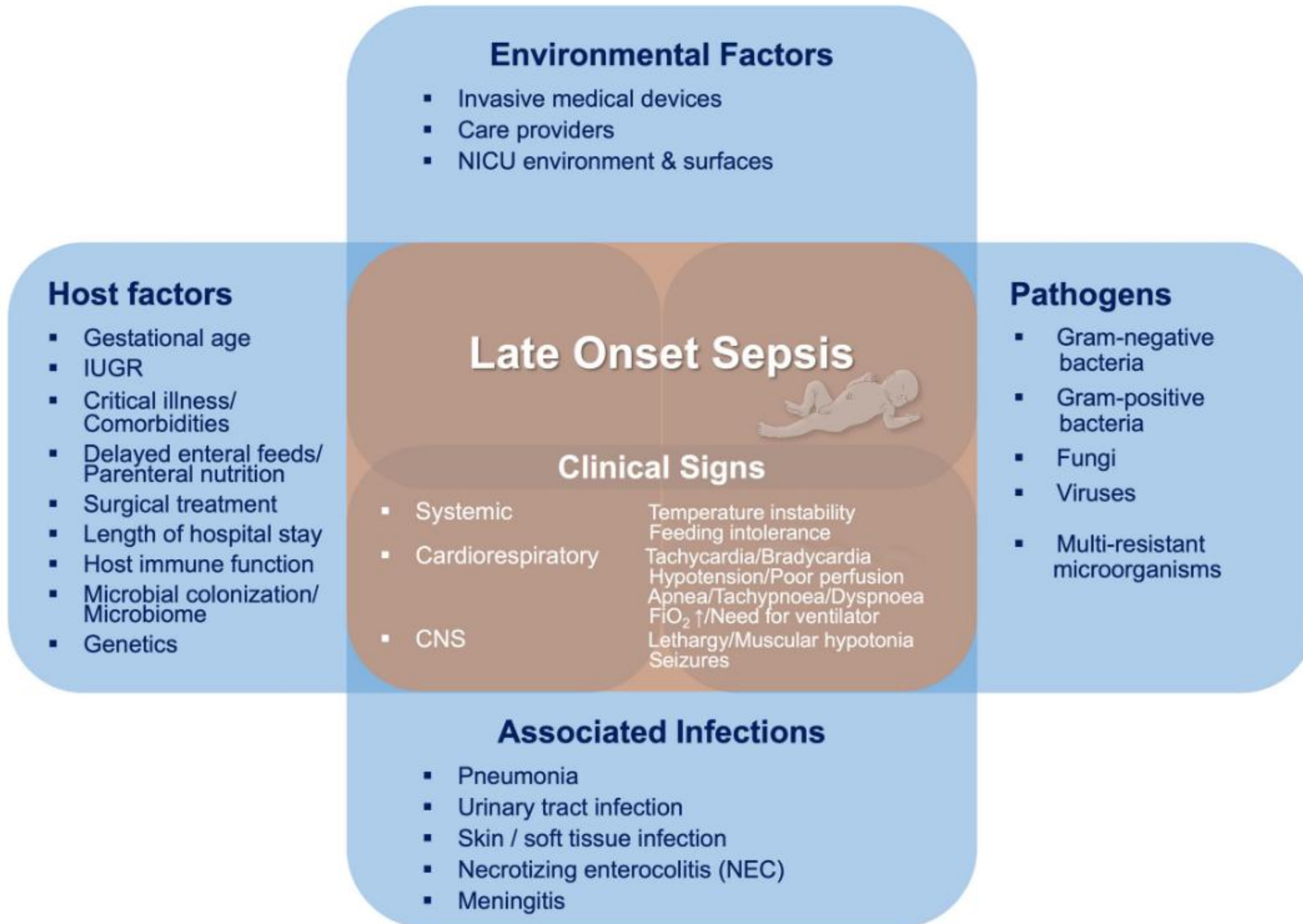
3 mois



= Late onset sepsis

NOSOCOMIALES EN RÉANIMATION NÉONATALE

FRÉQUENTES CHEZ NOUVEAU-NÉS PRÉMATURÉS++++



INFECTIONS TARDIVES

H72

3 mois

Infections tardives

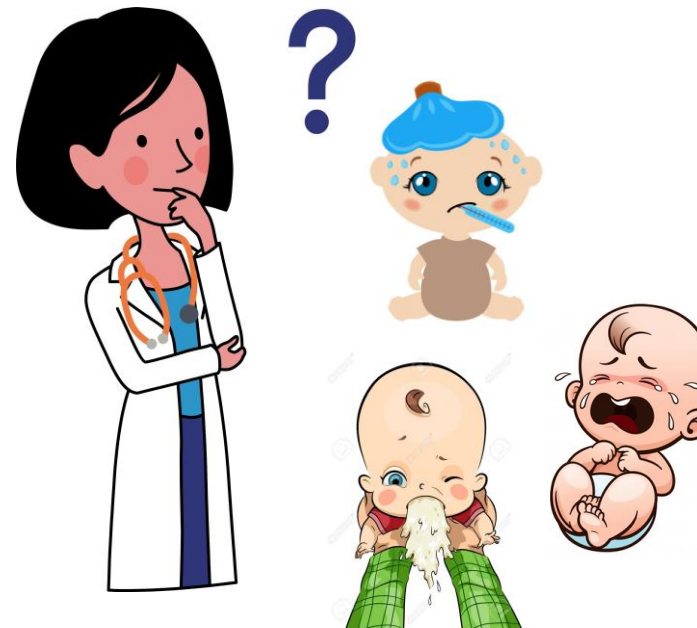
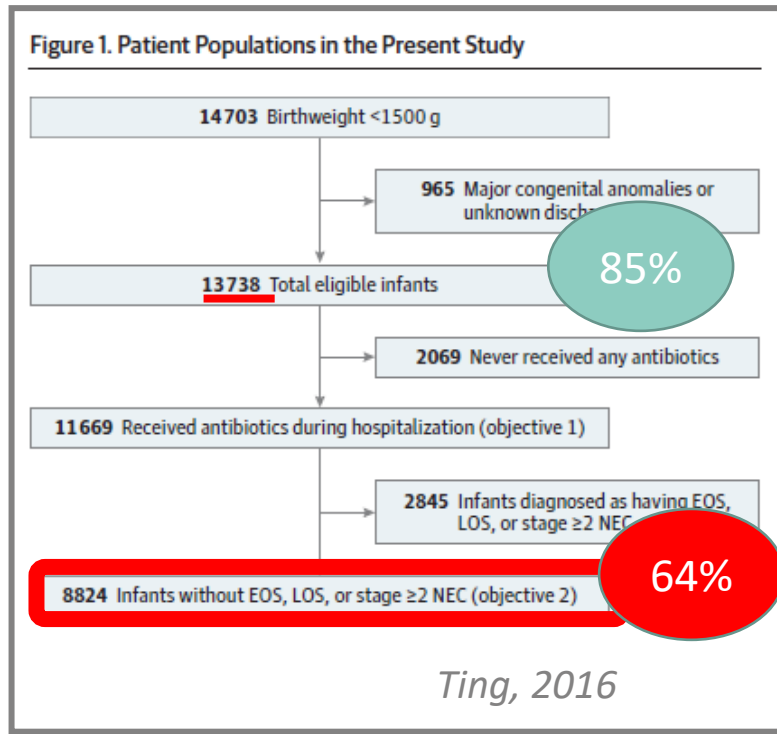
15

BACTÉRIES OPPORTUNISTES COMMENSALES : SCN++

Organism	n (%)
Gram-positive bacteria*	2916 (76.8)
<i>Staphylococcus</i> , coagulase-negative*	2020 (53.2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	408 (10.7)
Group B <i>Streptococcus</i>	69 (1.8)
Other streptococci*	138 (3.6)
Other gram-positive bacteria	281 (7.4)
Gram-negative bacteria*	597 (15.7)
<i>E coli</i>	171 (4.5)
<i>Klebsiella</i> species	151 (4.0)
<i>Enterobacter</i> species	102 (2.7)
<i>Pseudomonas</i> species	85 (2.2)
<i>Serratia</i> species	44 (1.2)
Other gram-negative bacteria	44 (1.2)
Fungi*	284 (7.5)
<i>C albicans</i> *	172 (4.5)
<i>Candida parapsilosis</i>	73 (1.9)
Other fungi	39 (1.0)
Total	3797

ANTIBIOTHÉRAPIE

Antibiothérapie excessive+++ car signes cliniques peu spécifiques et inconstants



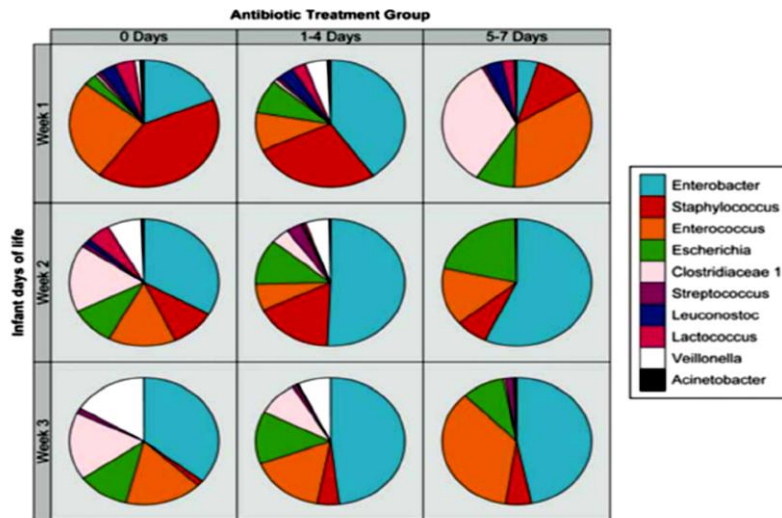
	Total n = 172 (%)
Classification of EOGBS infection	
Sepsis	156 (90.7)
Bacteremia	16 (9.3)
Clinical signs present	
Cardiovascular	
Yes	133 (77.3)
No	39 (22.7)
Temperature instability	
Yes	39 (22.7)
No	133 (77.3)
Don't know	0 (0)
Respiratory	
Yes	150 (87.2)
No	22 (12.8)
Hematological score	
Yes (≥3)	60 (34.9)
No (<3)	104 (60.5)
No blood test	8 (4.7)
Timing of onset of clinical signs of infection	
0-6 h	138 (80.2)
>6-24 h	18 (10.5)
>24-48 h	6 (3.5)
>48 h	2 (1.2)
No symptoms	8 (4.7)
Median time (h)	1.2
Range (h)	0-100.3
Time of first antibiotic dose	
0-6 h	75 (43.6)
>6-24 h	61 (35.5)
>24-48 h	24 (14.0)
>48 h	12 (7.0)
No antibiotics	0 (0)
Median time (h)	7.0
Range (h)	.3-110.8

+ indicates positive; -, negative.

ANTIBIOTHÉRAPIE

Risques liés à cet excès d'antibiotiques : modification de la flore et effets sur la santé à long terme
 → Importance de l'épargne antibiotique à cet âge clé de la vie où la flore se met en place

Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter



Early Life Exposure to Antibiotics and the Subsequent Development of Eczema, Wheeze, and Allergic Sensitization in the First 2 Years of Life: The KOALA Birth Cohort Study



Ischa Kummeling, MSc^a, Foekje F. Stelma, MD^{a,b}, Pieter C. Dagnelie, PhD^c, Bianca E. P. Snijders^a, John Penders, MSc^a, Machteld Huber, MD^d, Ronald van Ree, PhD^e, Piet A. van den Brandt, PhD^a, Carel Thijs, MD^{a,c}

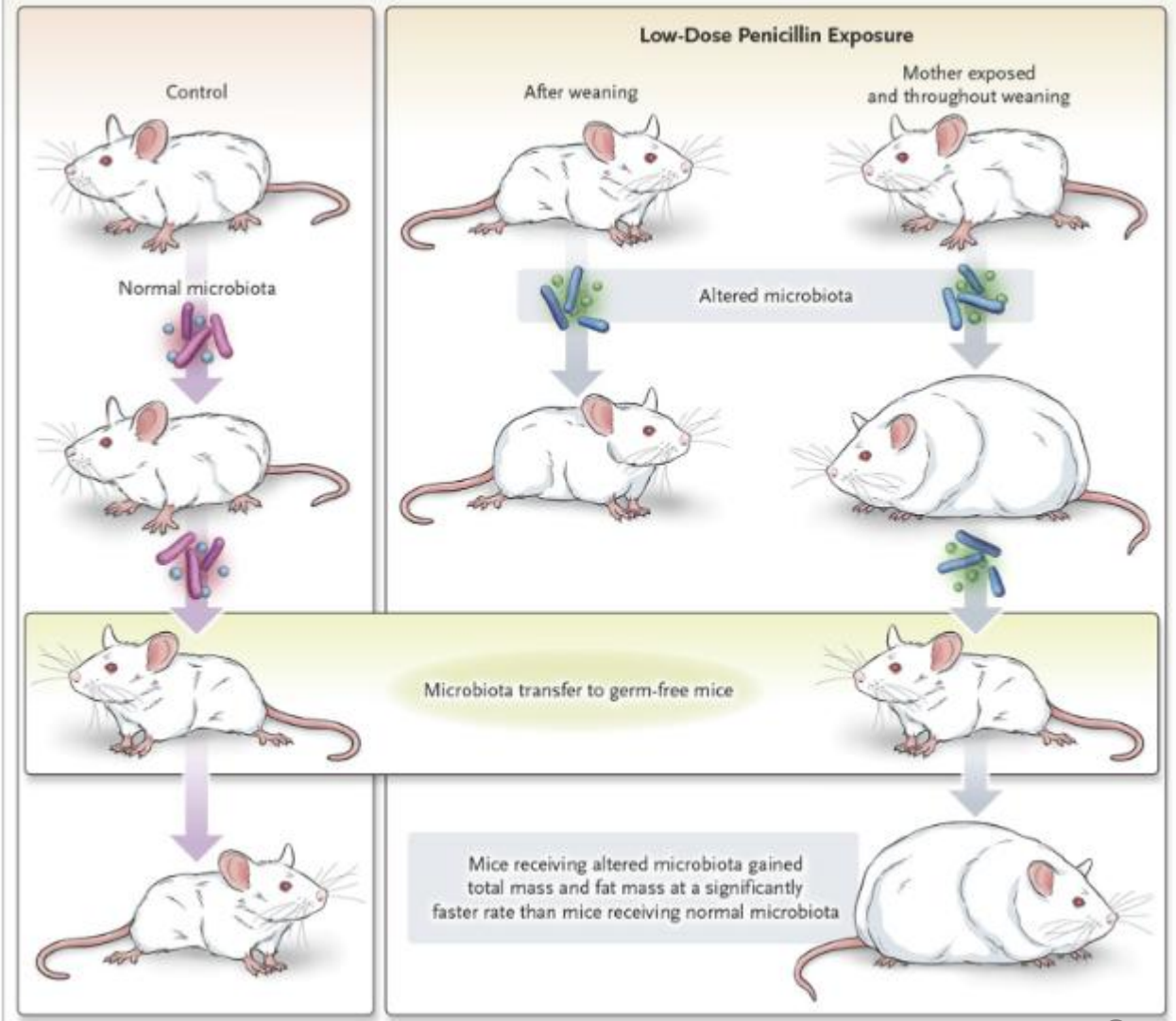
Cohorte Danoise
 9 886 enfants (7-16 ans)
 33% exposés aux ATB pendant la grossesse

Table 4. Prevalence ratios (PR) of overweight^a and obesity^a, according to trimester of exposure, and the dose-response relation of the number of prenatal antibacterial prescriptions, among 9886 schoolchildren examined during 2002-2013 who were born in the Aalborg municipality of Denmark

	Overweight			Obesity		
	Cases	Crude PR (95% CI)	Adjusted ^b PR (95% CI)	Cases	Crude PR (95% CI)	Adjusted ^b PR (95% CI)
Trimester of exposure^c						
Never exposed	467	1.00 (referent)	1.00 (referent)	183	1.00 (referent)	1.00 (referent)
First trimester	139	1.14 (0.95-1.37)	1.09 (0.91-1.31)	66	1.37 (1.04-1.81)	1.29 (0.98-1.70)
Second trimester	129	1.58 (1.31-1.90)	1.39 (1.11-1.73)	50	1.54 (1.13-2.09)	1.27 (0.87-1.85)
Third trimester	131	1.47 (1.22-1.76)	1.43 (1.17-1.76)	55	1.56 (1.15-2.08)	1.23 (0.86-1.76)
No. of prescriptions^d						
Never exposed	467	1.00 (referent)	1.00 (referent)	183	1.00 (referent)	1.00 (referent)
1	170	1.23 (1.04-1.45)	1.19 (1.00-1.40)	72	1.31 (1.01-1.72)	1.26 (0.96-1.65)
2	65	1.34 (1.05-1.72)	1.26 (0.98-1.62)	24	1.25 (0.82-1.90)	1.13 (0.74-1.73)
≥3	39	1.57 (1.16-2.14)	1.49 (1.10-2.02)	20	2.00 (1.28-3.13)	1.78 (1.14-2.79)



Quels sont les effets de la dysbiose à moyen et long terme



SITUATION CLINIQUE N°1



19

Vous êtes appelé par l'interne de salle de naissance qui souhaite évoquer avec vous la situation d'un nouveau né à terme. Grossesse sans particularité, PV non réalisé chez la mère, la maman est arrivée en travail avec de la fièvre, accouchement rapide après une seule dose d'antibiothérapie, liquide méconial, Apgar 7/7/10/10, examen clinique normal à H1.

Faut il mettre sous antibiotiques? Faire un bilan? Surveiller? Ne rien faire?

INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES

STRATIFICATION DU RISQUE ET CONDUITE A TENIR

FDR liés à la mère

- Portage vaginal de strepto B
- Infection urinaire à strepto B pdt grossesse
- ATCD infection néonatale à strepto B ET absence d'antibioprophylaxie adéquate

FDR liés à l'enfant

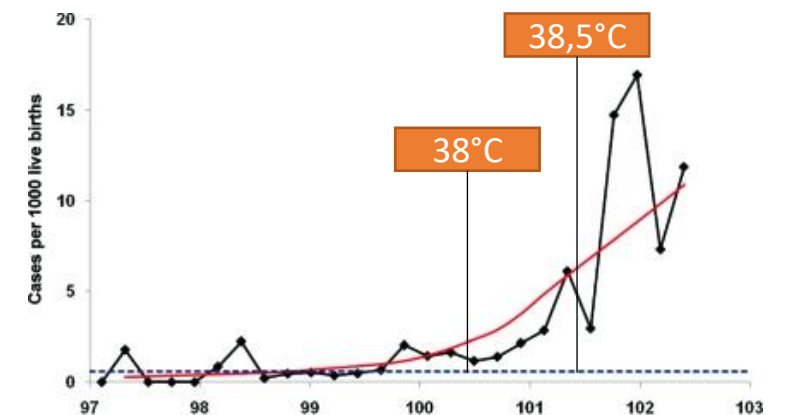
- Prématurité <34SA



FDR liés à l'accouchement

- RPM>12h
- Fièvre maternelle

HAS 2017 : Facteurs "tachycardie foetale", "LA teinté" et "chorioamniotite" remplacés par "**fièvre maternelle**" (*surrogate marker*).



INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES

STRATIFICATION DU RISQUE ET CONDUITE A TENIR

Recommandations HAS 2017

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

Facteurs de risque anténatals

- colonisation maternelle SGB (grossesse actuelle, culture ou PCR ou bactériurie)
- Antécédent infection néonatale SGB (grossesse antérieure)
- Rupture membranes > 12 h
- Prématurité spontanée inexplicquée < 37 SA

GROUPE A
Risque « bas »

1 facteur de risque anténatal +
Antibiothérapie per partum adéquate

Surveillance simple en maternité

INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES

STRATIFICATION DU RISQUE ET CONDUITE A TENIR

Recommandations HAS 2017

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

Facteurs de risque anténatals

- colonisation maternelle SGB (grossesse actuelle, culture ou PCR ou bactériurie)
- Antécédent infection néonatale SGB (grossesse antérieure)
- Rupture membranes > 12 h
- Prématurité spontanée inexplicée < 37 SA

GROUPE A
Risque « bas »

GROUPE B
Risque « intermédiaire »

1 facteur de risque anténatal +
Antibiothérapie per partum adéquate

Facteur de risque anténatal + Antibiothérapie per
partum inadéquate
OU
Hyperthermie maternelle > 38° + AB adéquate

Surveillance simple en maternité

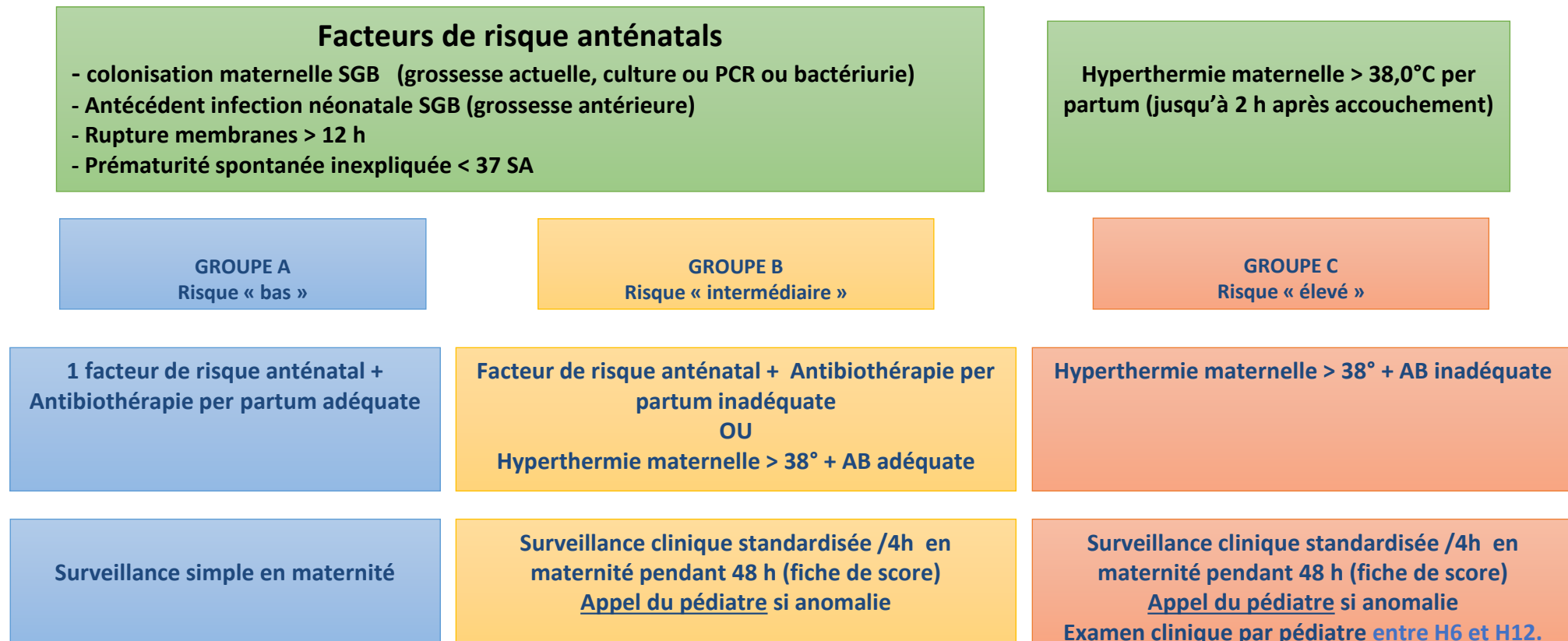
Surveillance clinique standardisée /4h en
maternité pendant 48 h (fiche de score)
Appel du pédiatre si anomalie

INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES

STRATIFICATION DU RISQUE ET CONDUITE A TENIR

Recommandations HAS 2017

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

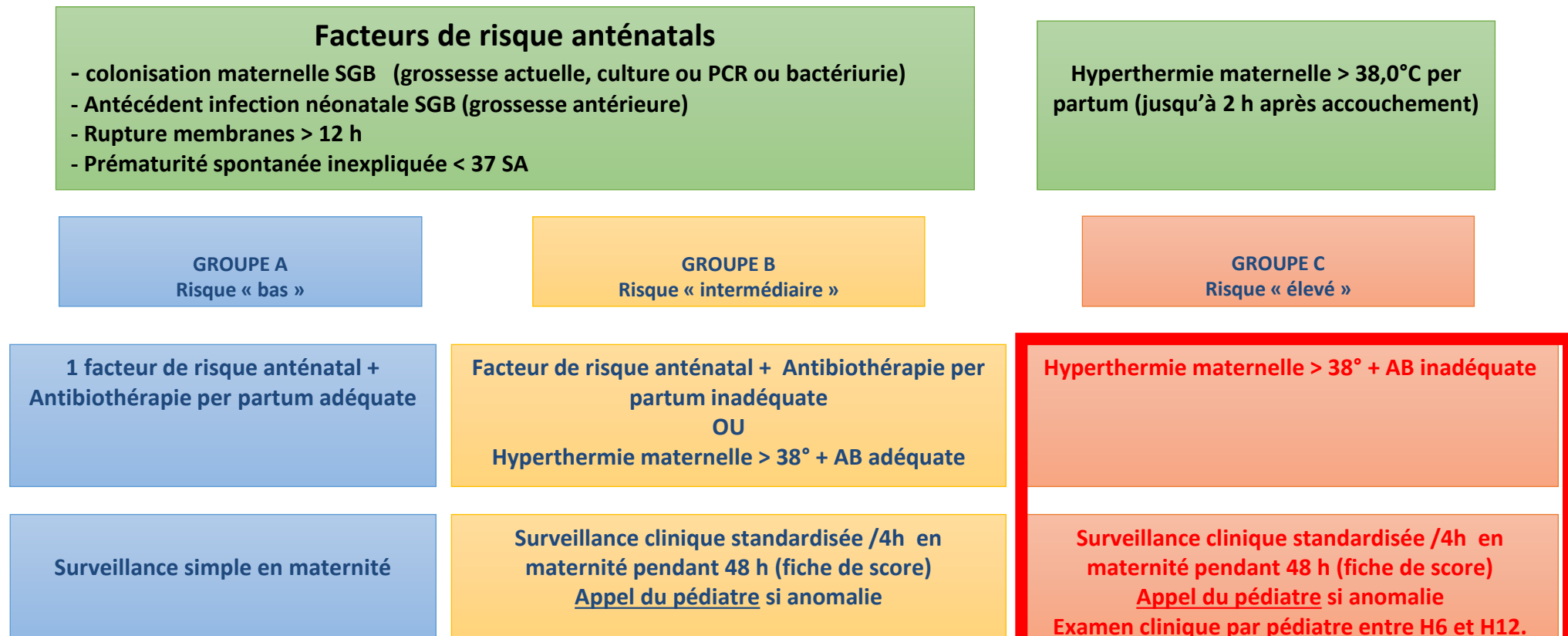


INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES

STRATIFICATION DU RISQUE ET CONDUITE A TENIR

Recommandations HAS 2017

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



INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES

STRATIFICATION DU RISQUE ET CONDUITE A TENIR

Il n'est plus recommandé de prélever une NFS ou d'effectuer un dosage de la CRP à la naissance dans la démarche diagnostique de l'INBP (Grade B).

Il n'est pas recommandé d'effectuer de dosage de la CRP ou de la PCT à la naissance lors de l'instauration d'une antibiothérapie chez un nouveau-né suspect d'INBP (Grade B).

Il est recommandé d'effectuer un dosage de la CRP à l'instauration d'une antibiothérapie chez un nouveau-né suspect d'INBP lorsque celle-ci est débutée après 12 heures de vie (Grade C).

La réalisation d'un dosage de la CRP 24 et 48 heures après le début de l'antibiothérapie peut être utile pour conforter la décision d'arrêter une antibiothérapie chez un nouveau-né pour lequel l'hémoculture est négative à 48 heures (Grade C).

Le résultat du dosage de la PCT au sang de cordon chez un nouveau-né à risque d'INBP n'intervient pas dans l'indication d'une antibiothérapie postnatale (Grade AE).

Le dosage de la PCT chez un nouveau-né suspect d'INBP asymptomatique ou symptomatique n'est pas recommandé (Grade B).



RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

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

Aucune place pour biomarqueurs chez les nouveau-nés asymptomatiques

INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES

STRATIFICATION DU RISQUE ET CONDUITE A TENIR

Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study

N. Joram • J.-B. Muller • S. Denizot • J.-L. Orsonneau •
J. Caillon • J.-C. Rozé • C. Gras-Le Guen

Sensitivity	0.92	(0.75–0.98)
Specificity	0.97	(0.96–0.98)
Negative predictive value	0.99	(0.99–0.99)
Positive predictive value	0.28	(0.2–0.36)
Positive likelihood ratio	32	(24–41)
Negative likelihood ratio	0.08	(0.02–0.3)

La PCT au cordon a une bonne VPN mais une mauvaise VPP : ne doit pas être utilisée pour décider d'instaurer une ATB, peut éventuellement être utilisée (hors recommandations) pour aider à stratifier le risque

SITUATION CLINIQUE N°2



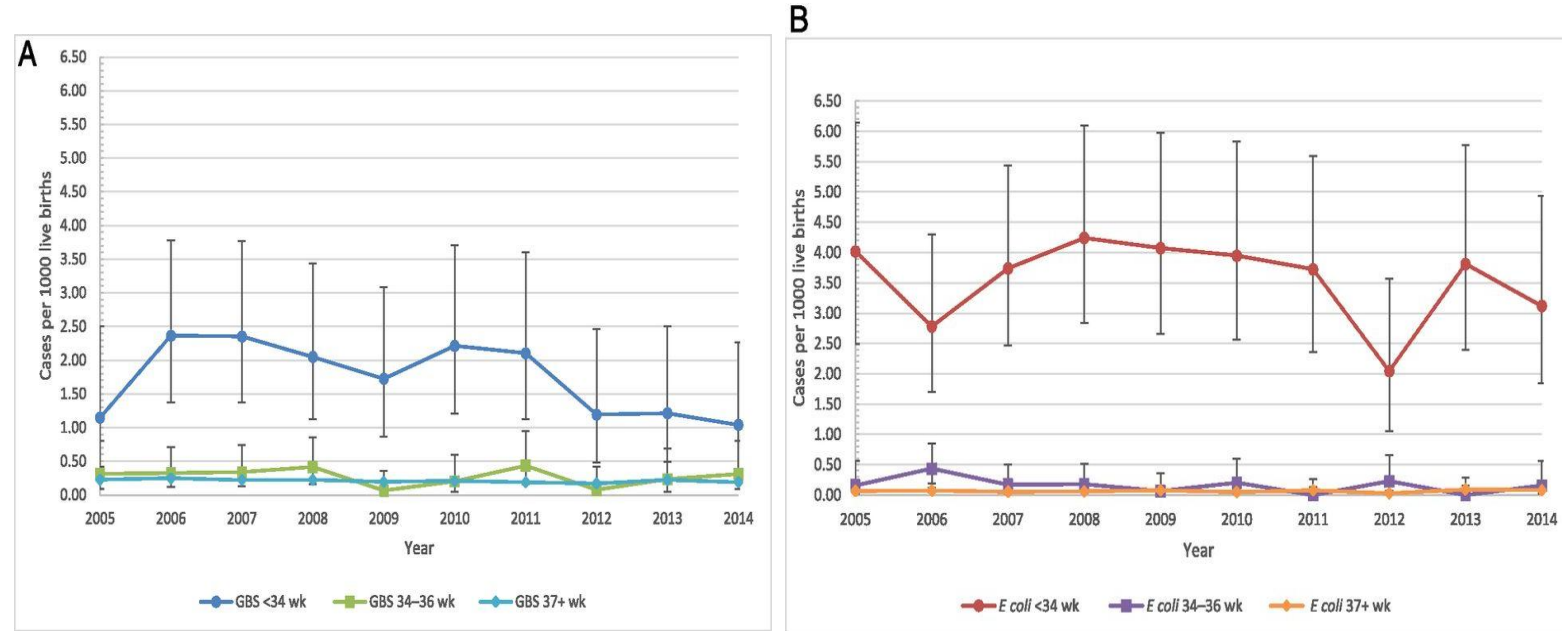
27

2h plus tard vous êtes rappelé par l'interne car il vient d'accueillir un prématuré né à 28sa. Grossesse sans particularité, PV strepto B+, la maman est arrivée en travail avec de la fièvre, CRP 120 mg/L, accouchement rapide après une seule dose d'antibiothérapie, liquide clair, Apgar 8/9/10/10, poids 1200g. Le nouveau-né est transféré en réa, mis sous CPAP, hémodynamique stable, comportement adapté.

Quel bilan? Antibiothérapie?

INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES

EPIDEMIOLOGIE



Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014, Schrag et al, Pediatrics, 2016

- Infections plus fréquentes chez prématuré
- SGB plus fréquent chez terme
- *E. coli* plus fréquent chez prématuré

INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES

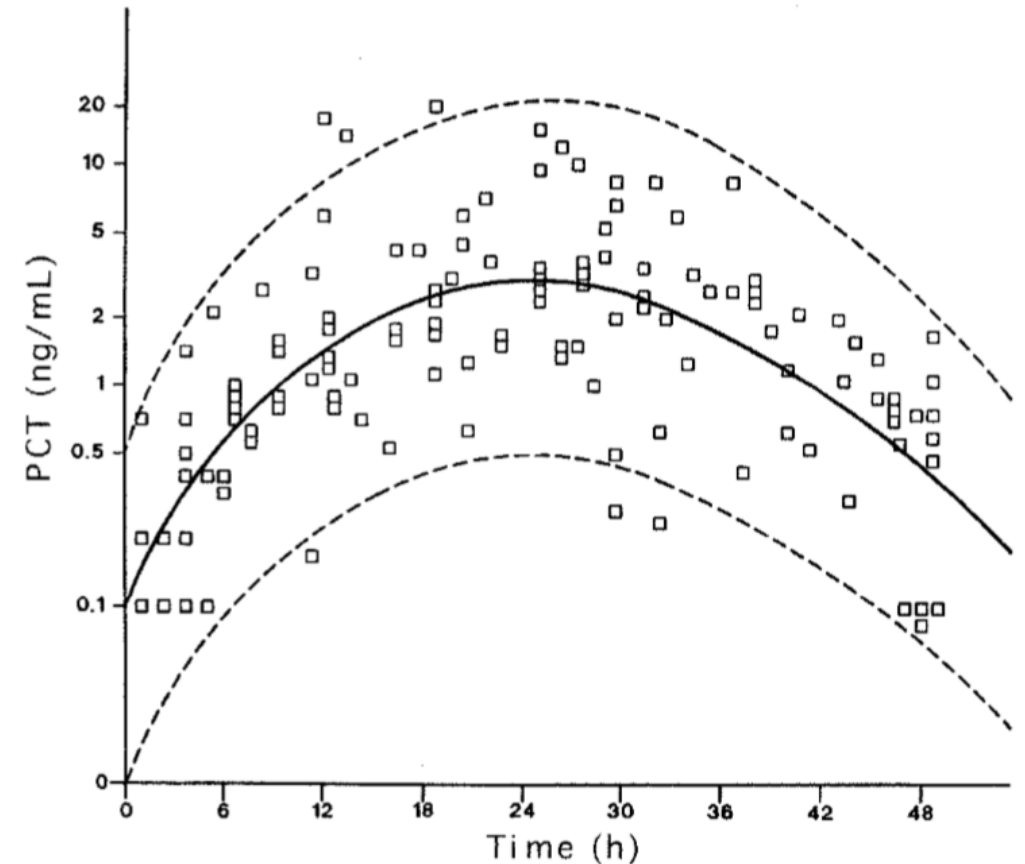
PCT EN POST NATAL

Reliability of Procalcitonin Concentrations for the Diagnosis of Sepsis in Critically Ill Neonates

Claudio Chiesa, Alessandra Panero, Naila Rossi,
Michele Stegagno, Maria De Giusti, John F. Osborn, and
Lucia Pacifico

Clinical Infectious Diseases 1998;26:664–72

- Pic physiologique pendant 48-72h
- Difficultés d'interpréter (seuils??)
- Utilisation pratique restreinte



INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES

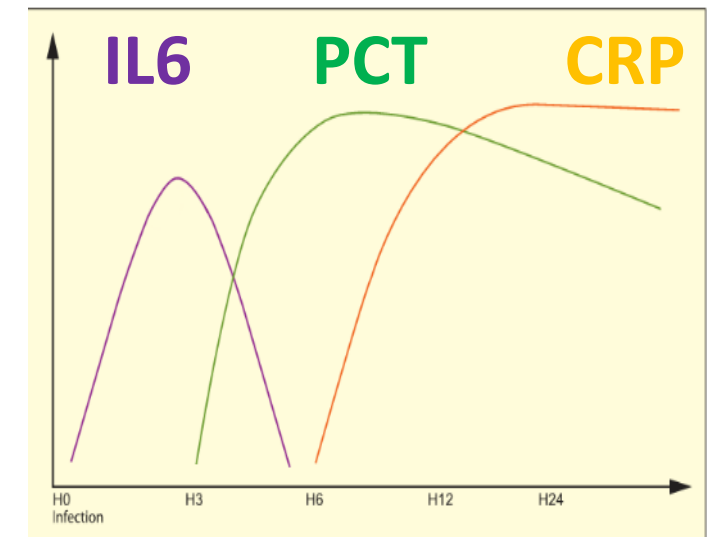
CRP

Serial Serum C-Reactive Protein Levels in the Diagnosis of Neonatal Infection

William E. Benitz, MD; Michael Y. Han, BS; Ashima Madan, MD; and Pramela Ramachandra, MD

TABLE 4. Performance of C-Reactive Protein Measurements in Diagnosis of Neonatal Bacterial or Fungal Infection*

	CRP #1	CRP #2	CRP #2 and #3
Early-onset episodes n	1002	982	987
Proven sepsis			
Sensitivity	35.0% (30.2–40.6)	78.9% (72.0–86.4)	88.9% (80.8–94.3)
Specificity	90.0% (88.1–91.9)	78.4% (75.8–81.0)	73.8% (71.1–76.6)
Positive predictive value	6.7% (1.9–11.4)	6.7% (3.4–10.0)	6.0% (3.1–8.8)
Negative predictive value	98.6% (97.8–99.3)	99.5% (99.3–99.6)	99.7% (99.5–99.9)



- Marqueur retardé : peu sensible à T0 du sepsis
- Peu spécifique : inhalation LAM, extraction...
- Bonne VPN (++ dosages répétés)

INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES

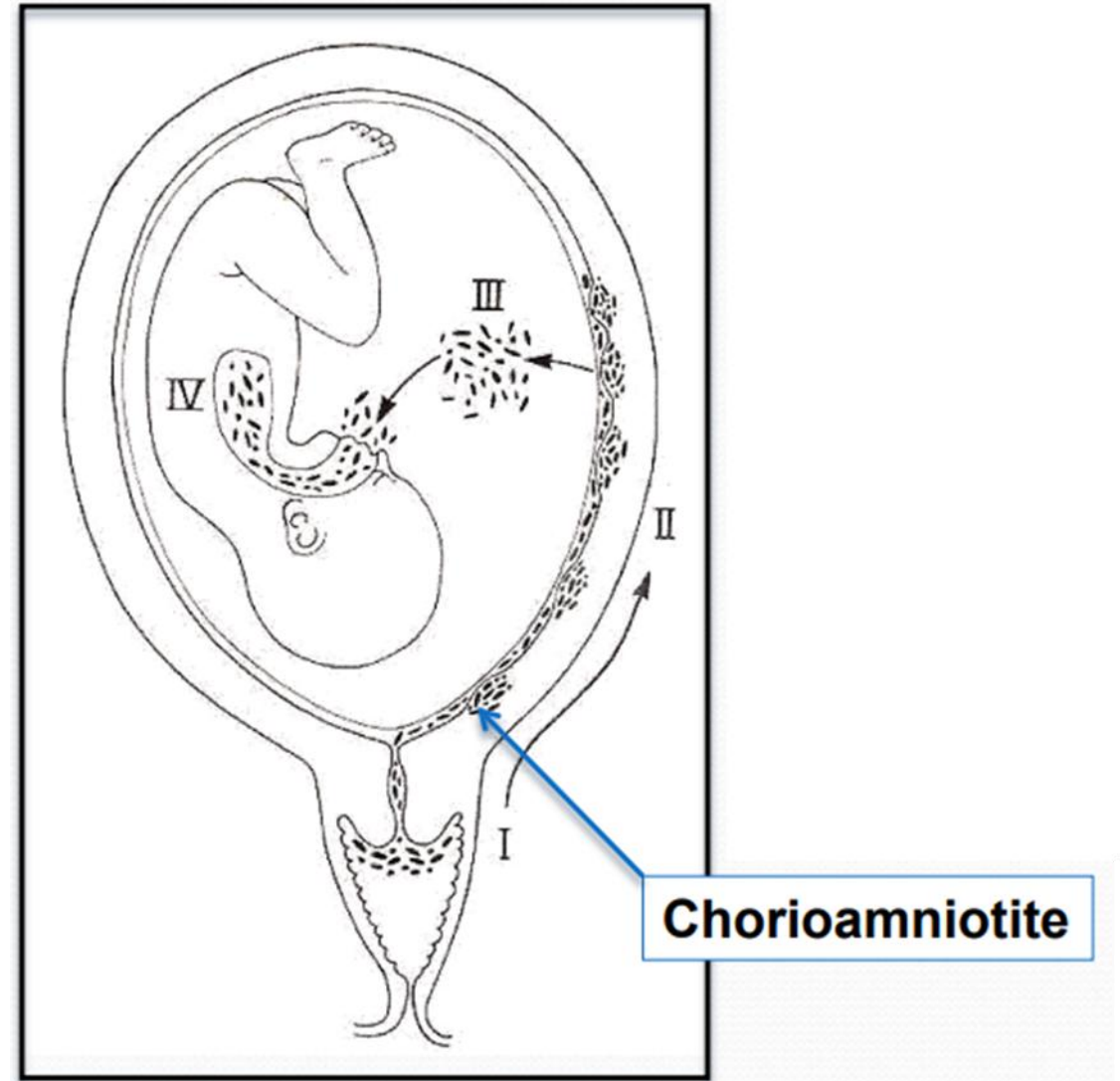
31

CHORIOAMNIOTITE

Diagnostic **histologique** donc a posteriori+++

Sur le plan clinique, suspicion devant l'association d'au moins 3 signes suivants:

- hyperthermie maternelle $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$
- tachycardie maternelle ≥ 100 bpm
- hyperleucocytose maternelle $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$
- liquide amniotique teinté ou nauséabond
- tachycardie fœtale ≥ 160 bpm



HÉMOCULTURE: EXAMEN DE RÉFÉRENCE POUR INBP

- **INDICATIONS:** Nné avec signes cliniques d'INBP ou de sepsis avant ATB probabiliste. (Grade A).
- Flacon pédiatrique (vol mini 1 ml cible de 2 ml) (Grade C).
- L'introduction des hémoc dans l'automate sans délai (Grade B).
- Pas d'hémoculture chez les nouveau-nés asymptomatiques, nés à terme ou prématurés ≥ 34 SA (Grade B):
- En revanche, ces nouveau-nés nécessitent une surveillance clinique standardisée durant les premières 48 heures (Grade C).



Liquide Céphalo Rachidien

- Risque de méningite en cas de bactériémie: 25%
- Seules 35% des méningites sont bactériémiques
- Ponctions traumatiques 10-30%: interprétation complexe

May et al, 2005; Garges et al 2006

- Indications PL inchangées

- AEG, symptômes neurologiques, sepsis néonatal, bactériémie à germe pathogène)
- Réponse partielle à l'antibiothérapie H48
- Une valeur élevée isolée de CRP n'est pas une indication de PL

CDC 2010, Polin 2012

- Indication différée selon l'état clinique du Nné, ne doit pas retarder l'ATB
- Place des technique de biologie moléculaire +++ (grade B)

CULTURE PLACENTAIRE

- Contributif en cas de listeriose surtout (en + hémocultures maternelles)

COP, 2014

- En cas de fièvre maternelle, notion d'exposition à la listéria, anomalies placentaires macroscopiques (Grade C)
- ECBU maternel
- Prélèvement vaginal per partum

SITUATION CLINIQUE N°2

Pas de recommandations françaises sur antibiothérapie du prématuré à risque infectieux

Recommandations chez le bébé à terme symptomatique (HAS 2017) :

Amox Aminosides pour couvrir SGB en 1ere intention

C3G uniquement si signes de gravité ou BGN identifié

Donc chez le prématuré on peut adapter les reco :

Cibler la bactérie la plus probable (si PV connu cibler le PV, si PV inconnu alors on peut cibler *E. coli* car plus fréquent à ce terme)

Si signes de gravité (instabilité hémodynamique ou pathologie respiratoire plus sévère que celle attendue à ce terme, C3G)

Si signes neurologiques mettre à dose méningée

STOP antibio si hemoc neg à H36-H48

Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis

Steven Kwasi Korang¹, Sanam Safi¹, Chiara Nava², Adrienne Gordon³, Munish Gupta⁴,
Gorm Greisen⁵, Ulrik Lausten-Thomsen⁶, Janus C Jakobsen^{1 7}

Affiliations + expand

PMID: 33998666 PMID: PMC8127574 DOI: 10.1002/14651858.CD013837.pub2

Main results: We included five RCTs (865 participants). All trials were at high risk of bias. The certainty of the evidence according to GRADE was very low. The included trials assessed five different comparisons of antibiotics. We did not conduct any meta-analyses due to lack of relevant data. Of the five included trials one trial compared ampicillin plus gentamicin with benzylpenicillin plus gentamicin; one trial compared piperacillin plus tazobactam with amikacin; one trial compared ticarcillin plus clavulanic acid with piperacillin plus gentamicin; one trial compared piperacillin with ampicillin plus amikacin; and one trial compared ceftazidime with benzylpenicillin plus gentamicin. None of the five comparisons found any evidence of a difference when assessing all-cause mortality, serious adverse events, circulatory support, nephrotoxicity, neurological developmental impairment, or necrotising enterocolitis; however, none of the trials were near an information size that could contribute significantly to the evidence of the comparative benefits and risks of any particular antibiotic regimen. None of the trials assessed respiratory support or ototoxicity. The benefits and harms of different antibiotic regimens remain unclear due to the lack of well-powered trials and the high risk of systematic errors.

Authors' conclusions: Current evidence is insufficient to support any antibiotic regimen being superior to another. Large RCTs assessing different antibiotic regimens in early-onset neonatal sepsis with low risk of bias are warranted.

INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES

TRAITEMENT

StreptoB
100% S-peniG

Antibiotic	No. (%) of the isolates with indicated response ^a		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
Penicillin G ^b	100	-	-
Ampicillin ^b	100	-	-
Clindamycin ^b	96.7	-	3.3
Erythromycin ^b	90.2	-	9.8
Vancomycin ^b	100	-	-
Tetracycline ^b	71.0	-	29.0
Rifampicin ^c	96.8	1.6	1.6
Trimethoprim-sulfametoxazol ^c	46.8	-	53.2
Nitrofurantoin ^d	98.3	1.6	-
Gatifloxacin ^b	98.4	-	1.6
Levofloxacin ^b	93.5	4.8	1.6
Ciprofloxacin ^d	64.5	32.3	3.2
Quinupristin-dalfopristin ^b	100	-	-
Linezolid ^b	100	-	-

^an= 62; ^bClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) breakpoint for *Streptococcus* spp. other than *Streptococcus pneumoniae* (12); ^cCLSI breakpoint for *S. pneumoniae* (12); ^dCLSI breakpoint for *Enterococcus* spp. (12).

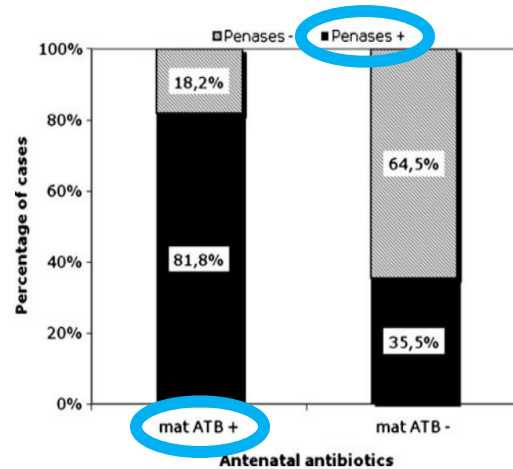


Fig. 1 Maternal antibiotic exposure and LONI due to penicillinases (Penases) producing *E. coli*. $p=0.01$. *MatATB+* infants exposed to maternal antibiotic treatment, *MatATB-* infants non exposed to maternal antibiotic treatment, *Penases+* penicillinases producing *E. coli*, *Penases-* penicillinases non-producing *E. coli*

Didier, Eur J Pediatr, 2012

E. coli
50% R-amox
++ si ATB maternelle

- Adaptation selon flore maternelle connue (PV)
- Choix thérapeutique de 1e intention (en dehors de cas particuliers)
 - **Péni G/amoxicilline** (couvre strepto B) + **aminosides** (couvre *E. coli*)
 - **C3G uniquement si signes de gravité clinique ou en 2e intention si BGN avéré ou si méningite**
 - **TriATB uniquement si Listeria possible (contexte maternel ou épidémique)**

SITUATION CLINIQUE N°3



37

L'antibiothérapie est rapidement arrêtée car l'hémoculture d'entrée est stérile, l'évolution est simple avec un sevrage de la CPAP, relais par lunettes, une alimentation bien tolérée permettant une ablation du CVO à J4 sans relais de perfusion. A J14, vous êtes rappelé à propos de ce même enfant car il présente une entérocolite ulcéro-nécrosante avec rectorragies, intubation sur la douleur, un remplissage, CRP 56 mg/L. A noter dernière coproculture à J11 négative.

Quelle antibiothérapie?

Quelle durée si hémoculture stérile et bonne évolution clinique?

ENTEROCOLITE ULCERONECROSANTE

L'ECUN n'est PAS une pathologie infectieuse

Elle peut se compliquer d'infection par translocation digestive, ou bien elle peut être la conséquence d'une infection avec troubles hémodynamiques



38

THE JOURNAL OF PEDIATRICS • www.jpeds.com

ORIGINAL
ARTICLES

Concurrent Bloodstream Infections in Infants with Necrotizing Enterocolitis

Matthew J. Bizzarro, MD, Richard A. Ehrenkranz, MD, and Patrick G. Gallagher, MD

410 patients avec ECUN
69 (17%) avec infection concomittante
66% BGN, 12% SCN

	NEC-associated BSI (n = 69)
Monomicrobial	57 (82.6)
Gram-negative	38 (66.7)
<i>E coli</i>	22 (38.6)
<i>Klebsiella spp</i>	10 (17.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (7.0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1.8)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (1.8)
<i>Citrobacter freundii</i>	
Other	
Gram-positive	17 (29.8)
CoNS	7 (12.3)
Group B streptococcus	3 (5.3)
<i>Enterococcus spp</i>	2 (3.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (3.5)
Viridans streptococcus	2 (3.5)
<i>Streptococcus bovis</i>	1 (1.8)
Other	
Fungi	2 (3.5)
<i>Candida albicans</i>	1 (1.8)
<i>Candida parapsilosis</i>	
Yeast not further identified	1 (1.8)
Other	
Polymicrobial	12 (17.4)

ENTEROCOLITE ULCERONECROSANTE



Recommandations Canadiennes

Necrotizing enterocolitis (NEC)

NEC

Ampicillin and gentamicin ± metronidazole or clindamycin; Piperacillin-tazobactam as a single agent

Stage I: 3 days

Stage II: 5-7 days

Stage III 10-14 days

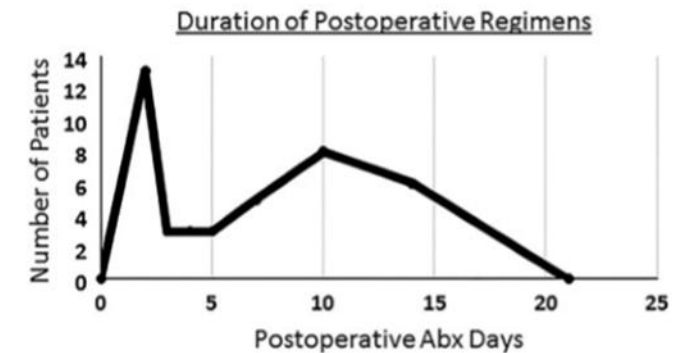
In case of intra-abdominal abscesses, antibiotics should be continued until clinical and radiological responses are established.

Variability in Antibiotic Regimens for Surgical Necrotizing Enterocolitis Highlights the Need for New Guidelines

Brian P. Blackwood^{1,2} Catherine J. Hunter¹ and Julia Grabowski¹

SURGICAL INFECTIONS
Volume 18, Number 2, 2017
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/sur.2016.163

1 centre USA
période 2005-2015
90 patients
22 combinaisons!



ENTEROCOLITE ULCERONECROSANTE

40



Cochrane Database of Systematic Reviews

Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 8.

Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis (Review)

Shah D, Sinn JKH

Authors' conclusions

There was insufficient evidence to recommend a particular antibiotic regimen for the treatment of NEC.



Antibiotics in the medical and surgical treatment of necrotizing enterocolitis. A systematic review

Ester Maria Gill^{1,2*}, Kristine Jung^{1,2}, Niels Qvist^{1,2} and Mark Bremholm Ellebæk^{1,2}

Conclusion

No sufficient evidence was found for any recommendation on the choice of antibiotics, the route of administration or the duration in infants treated for Bell's stage II and III NEC.

SITUATION CLINIQUE N°3

Pas de
recommandations



41

Proposition :

- **Spectre :**

Cibler BGN et anaérobies

C3G métronidazole ou Pip Tazo

Large spectre uniquement si documentation BMR : Meropenem

Aminosides souvent proposée en synergie

Pas d'indication à couvrir CGP en 1ere intention

- **Durée :**

Pas de preuve que continuer au-delà de 48h ait un intérêt

Risque de dysbiose (et ses conséquences) si prolongation non justifiée

ATB prolongée si hémoc +, si chirurgical, au cas par cas selon la clinique

La CRP peut rester élevée, sans critère infectieux

SITUATION CLINIQUE N°4



42

L'évolution est favorable, l'antibiothérapie a été arrêtée au bout de 48h. La CRP s'est négativée à J7 d'évolution de l'entérocolite. Le patient est réalimenté lentement avec une nutrition parentérale en complément sur un KTEC. 5 jours plus tard, il présente une tachycardie, des apnées. L'abdomen reste très souple avec un transit normal. L'interne suspecte une infection néonatale tardive et vous rappelle...

Quel bilan? Quelle antibiothérapie?

INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES

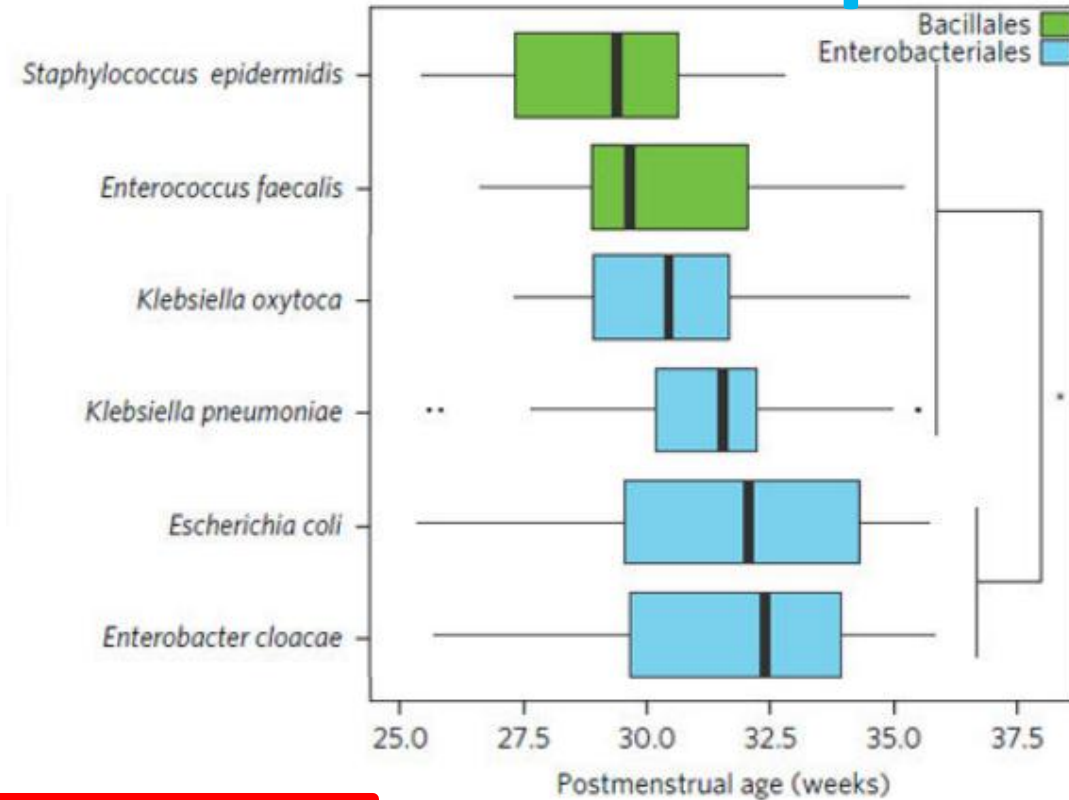
BILAN

- **Hémoculture systématique+++ = Gold standard+++**
 - Impératif avant de débuter une ATB
 - **Faux + (contamination)** : problématique pour bactéries cutanées (staph) → Attention à l'**asepsie++**, **2 flacons si possible**
 - **Faux – (inoculum faible)** : volume recommandé = **2ml (au minimum >1ml)**



Porte d'entrée: KTC?
Digestive?

Modulation du microbiote intestinal chez nouveau-né prématuré



84 enfants prématurés < 32 SA
401 selles

- ✓ Age gestationnel
- ✓ Environnement
- ✓ Alimentation
- ✓ Antibiothérapie

- C3G
- Carbapénèmes
- Ampicilline
- Aminosides

BONNES PRATIQUES POUR LE PRÉLÈVEMENT D'HÉMOCULTURES ET LE VOLUME REQUIS-

45

Désinfection

(peut varier en fonction de l'âge gestationnel)

- Topiques: gluconate de chlorhexidine et dihydrochlorure d'octénidine (iode de povidone plus recommandé chez NNés en raison de l'absorption systémique potentielle et risque d'hypothyroïdie)
- Bonne efficacité de la formule aqueuse de gluconate de chlorhexidine à 1-2%; la composante alcoolique est probablement à l'origine d'une contamination plus faible qu'avec l'iode de povidone à 10 % => Irritation cutanée due au gluconate de chlorhexidine signalée (attribuée au composant alcool)
- Durée de désinfection de la peau + longue (>30 s) plus efficace que durée + courte (10 secondes) pour éliminer la flore cutanée
- Laisser sécher
- Ne pas repalper le site de phlébotomie après l'avoir désinfecté

Sites

- Cultures obtenues à partir d'un site périphérique (ponction artérielle ou veineuse)
- En cas de présence d'un KT central => hémoculture simultanée à partir du KTC
- Croissance de culture et le temps différentiel de positivité entre la culture périphérique et celle du KTC => aide au diagnostic d'une bactériémie sur KTC
- Volume d'hémoculture:
 - 1 ml \approx 63 % de probabilité de détection d'un agent pathogène à 1UFC/mL,
 - 0,5 ml \approx 39 % de probabilité à 1 UFC/mL
 - 3 ml \approx 95 % de probabilité à 1 UFC/mL

INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES TARDIVES

TRAITEMENT

Staph

>90% R-méti pour staph blancs

5% R-méti pour S. aureus

50% R-aminosides

- Choix thérapeutique de 1e intention (en dehors de cas particuliers : connaître son épidémiologie locale+++)
 - **Vancomycine** (couvre la quasi totalité des Gram positifs : staph, strepto)
 - **+/- aminosides** (couvre entérobactéries)
 - Eviter C3G!!

INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES TARDIVES

47

VANCOMYCINE

IV continu++
Dose de charge
Adapter à fonction rénale et
maturation rénale (attention
chez les prématurissimes)



Clinical Utility and Safety of a Model-Based Patient-Tailored Dose of Vancomycin in Neonates

Stéphanie Leroux,^{a,b,c} Evelyne Jacqz-Aigrain,^{a,b,d} Valérie Biran,^e Emmanuel Lopez,^f Doriane Madeleneau,^g Camille Wallon,^f Elodie Zana-Taïeb,^g Anne-Laure Virlouvét,^e Stéphane Rioualen,^e Wei Zhao,^{h,i} on behalf of the VANCO IVC Study Group

Avantage de l'IVC

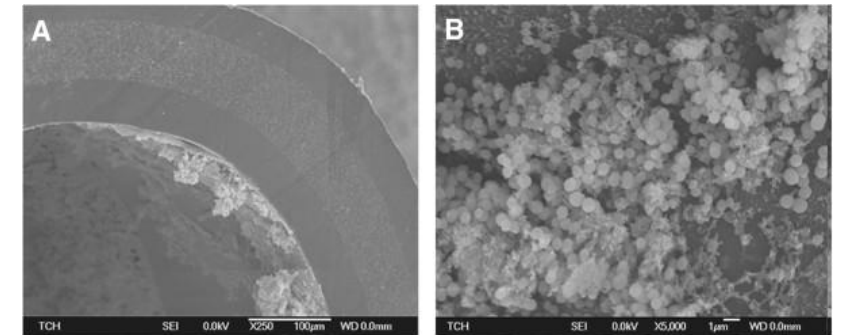
- ATB temps dépendant donc $T > CMI$ +++
- Facilité dosage : systématique vers H48
- Toxicité néphrologique moindre ? (adultes)

Pawlotsky Br J Clin Pharmacol 1998
Plon Arch Dis Child Fetal Neonat ed 2008
Oudin Arch Dis Child Fetal Neonat ed 2011
Jacq-Aigrain. Sem Fetal Neonat Med 2013

INFECTIONS NÉONATALES BACTÉRIENNES TARDIVES

MESURES ASSOCIÉES

- En cas de bactériémie persistante :
 - Optimiser la posologie
 - Retrait du cathéter
 - En cas de toxicité, CMI haute ou résistance : discuter autre molécule
 - Linézolide? Attention toxicité
 - Dapto : quasi pas de données en neonat, et R croisée
 - Place et posologie de la ceftaroline à définir



**Continuous Versus Intermittent Vancomycin Infusions in Infants: A
Randomized Controlled Trial**

Amanda Gwee, Noel Cranswick, Brendan McMullan, Elizabeth Perkins, Srinivas Bolisetty, Kaya Gardiner, Andrew Daley, Meredith Ward, Roberto Chiletti, Susan Donath, Rodney Hunt and Nigel Curtis

Pediatrics 2019;143;

DOI: 10.1542/peds.2018-2179 originally published online January 30, 2019;

49

111 nouveau-né et nourrissons < 90 jours randomisés (exclusion si < 25SA)

109 analysés : 51 groupes IVL et 53 IVC

Âge moyen : 34 SA dans les 2 groupes

Protocole d'administration

Groupe IVL : 15 mg/Kg avec intervalle différent selon AG

Groupe IVC : 15 mg/kg puis IVS selon créatininémie et AG

Dosage avant 4^{ème} dose si IVL ou juste après DC puis 18-30h après IVC

Objectif thérapeutique : 10-20 mg/L si IVL et 15-20 mg/L si IVC

**Objectifs atteints pour 41% du
groupe IVL versus 85% du groupe IVC
au premier dosage**



Clinical Utility and Safety of a Model-Based Patient-Tailored Dose of Vancomycin in Neonates

Stéphanie Leroux,^{a,b,c} Evelyne Jacqz-Aigrain,^{a,b,d} Valérie Biran,^e Emmanuel Lopez,^f Doriane Madeleneau,^g Camille Wallon,^f Elodie Zana-Taïeb,^g Anne-Laure Virlovet,^e Stéphane Rioualen,^e Wei Zhao,^{h,i} on behalf of the VANCO IVC Study Group

- Modélisation de la dose de charge et de la dose IVC selon le poids de naissance, le poids actuel, l'âge post natal et la créatininémie
- Dosage 6 à 24 heures après le début de l'IVC
- Evaluation clinique sur 190 nouveau-nés : pourcentage d'enfants dans la zone thérapeutique (15-25mg/L)
- Âge gestationnel médian : 30SA, APN médian 10 jours
- Posologies moyennes de DC 11.1 mg/kg et IVC 28.3 mg/kg/j

Clinical Utility and Safety of a Model-Based Patient-Tailored Dose of Vancomycin in Neonates

Stéphanie Leroux,^{a,b,c} Evelyne Jacqz-Aigrain,^{a,b,d} Valérie Biran,^e Emmanuel Lopez,^f Doriane Madeleneau,^g Camille Wallon,^f Elodie Zana-Taïeb,^g Anne-Laure Virlovet,^e Stéphane Rioualen,^e Wei Zhao,^{h,i} on behalf of the VANCO IVC Study Group

- Modélisation de la dose de charge et de la dose IVC selon le poids de naissance, le poids actuel, l'âge post natal et la créatininémie
- Dosage 6 à 24 h
- Evaluation clinique (cible thérapeutique 15-25mg/L)
- Âge gestationnel médian : 30SA, APN médian 10 jours
- Posologies moyennes de DC 11.1 mg/kg et IVC 28.3 mg/kg/j

Objectifs atteints pour 72% des nouveau-nés au premier dosage

eutique (15-

L'hémoculture périphérique revient positive en 9h heures à *Staphylococcus epidermidis* dont voici l'antibiogramme

- PENICILLINE R
- OXACILLINE R
- GENTAMICINE R
- ERYTHROMYCINE R
- LINCOMYCINE R
- CIPROFLOXACINE R
- AC FUSIDIQUE R
- COTRIMOXAZOLE R
- RIFAMPICINE R
- FOSFOMYCINE S
- VANCOMYCINE S (CMI 2 mg/L)
- LINEZOLIDE S (CMI 1 mg/L)

12H APRÈS LE DÉBUT DE LA VANCOMYCINE, LA VANCOCINÉMIE EST À 12 MG/L, L'HÉMOCULTURE DE CONTRÔLE EST TOUJOURS POSITIVE EN 12H, LA FONCTION RÉNALE SE MAINTIENT. BONNE HÉMODYNAMIQUE. QUE FAITES-VOUS ?

53

1. Vous retirez le cathéter central
2. Vous changez d'antibiotique
3. Vous refaites une dose de gentamicine
4. Vous augmentez la vancomycine

VOUS AUGMENTEZ LA DOSE, 24H PLUS TARD IL SE DÉGRADE AVEC UNE HYPOTENSION, NÉCESSITÉ DE RECOURS AUX AMINES, ANURIE, LA VANCOCINÉMIE EST À 30 MG/L, LA CRÉATINÉMIE EST À 100MMOL/L. QUE FAITES-VOUS ?

54

1. Vous diminuez la dose IVC
2. Arrêt de la vancomycine
3. Vous faites un dosage 12 à 24h plus tard
4. Vous faites un dosage 36 à 48h plus tard

24H PLUS TARD, LA DIURÈSE A REPRIS SOUS AMINES MAIS LA CRÉATININÉMIE EST TOUJOURS ÉLEVÉE (70 MMOL/L) ET UNE 3ÈME HÉMOCULTURE REVIENT POSITIVE À *S.EPIDERMIDIS*. LA VANCOCINÉMIE EST À 20 MG/L. QUE PROPOSEZ-VOUS ?

55

1. Reprise de la vancomycine en IVC adaptée à la fonction rénale
2. Reprise de la vancomycine IVL (1 dose)
3. Pas de reprise de vancomycine et nouveau contrôle du dosage à 12-24h
4. Changement du cathéter
5. Changement de la vancomycine pour un autre antibiotique

- Vous vérifiez le cathéter par doppler : pas de thrombose
- Vous demandez une ETT : pas d'argument pour une endocardite
- Vous changez le cathéter
- Vous reprenez la vanco en adaptant à la fonction rénale et vous refaites un dosage montrant une vancocinémie à 20mg/L. la créatininémie continue à diminuer mais une 4^{ème} hémoculture revient positive...La situation infectieuse ne semble pas contrôlée sous vancomycine à 10 fois la CMI...
- Vous appelez votre référent antibiotique qui évoque une hétérorésistance à confirmer par macro E-test....

- Vous vérifiez le cathéter par doppler : pas de thrombose
- Vous demandez une ETT : pas d'argument pour une endocardite
- Vous changez le cathéter
- Vous reprenez la vanco en adaptant à la fonction rénale et vous refaites un dosage montrant une vancocinémie à 20mg/L. la créatininémie continue à diminuer mais une 4^{ème} hémoculture revient positive...La situation infectieuse ne semble pas contrôlée sous vancomycine à 10 fois la CMI...
- Vous appelez votre référent antibiotique qui évoque une hétérorésistance à confirmer par macro E-test....
- et vous propose changer d'antibiotique. Parmi les 3 antibiotiques ci-dessous, lequel vous semblerait le plus pertinent ?
 1. Linezolid
 2. Daptomycine
 3. Ceftaroline

LINEZOLIDE

- Pas d'AMM dans cette indication
- Bactériostatique
- Toxicité notamment chez extrême prématuré
 - Acidose lactique
 - Anémie, thrombopénie (surtout pour ttt long)
- Intérêt ttt PO en relai ttt IV (retrait KT)
- 30 mg/kg/j IVC (mais volume ++)
ou 10mg/kg/8h PO

= Pas la meilleure option ici

DAPTOMYCINE

- Pas d'AMM avant 1 an
- Bactéricide
- Concentration dépendant
- Toxicité : CPK
- Quelques case reports en néonatalogie
 - Posologie : 6mg/kg/12h pour nouveau-né (10 à 12 mg/kg/24h chez l'enfant < 12 ans)
- **MAIS** interférence avec surfactant donc pas si alvéolite
- Attention toxicité neurologique < 1 an (modèle animal)

CEFTAROLINE

59

- Céphalosporine 5^{ème} G développée contre SARM
- Efficace sur la grande majorité des SCN (mais vérification labo)
- AMM en pédiatrie dès la naissance
- Peu de données chez prématuré
Case report avec Ceftaroline :
8,5mg/kg/8h chez préma 24SA à J 40 de vie Etude Bradley et al sur 11 patients (≥ 34 SA et > 7j) :
6mg/kg/8h
- Inconvénient = spectre large notamment sur BGN
- DONC option à discuter ici
 - ✓ En « sauvetage », sur avis infectiologique
 - ✓ faire tester ATBG

Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis

Steven Kwasi Korang¹, Sanam Safi¹, Chiara Nava², Gorm Greisen³, Munish Gupta⁴,
Ulrik Lausten-Thomsen⁵, Janus C Jakobsen^{6 7}

Affi **Main results:** We included five RCTs (580 participants). All trials were at high risk of bias, and had very **PM** low-certainty evidence. The five included trials assessed five different comparisons of antibiotics. We did not conduct a meta-analysis due to lack of relevant data. Of the five included trials one trial compared cefazolin plus amikacin with vancomycin plus amikacin; one trial compared ticarcillin plus clavulanic acid with flucloxacillin plus gentamicin; one trial compared cloxacillin plus amikacin with cefotaxime plus gentamicin; one trial compared meropenem with standard care (ampicillin plus gentamicin or cefotaxime plus gentamicin); and one trial compared vancomycin plus gentamicin with vancomycin plus aztreonam. None of the five comparisons found any evidence of a difference when assessing all-cause mortality, serious adverse events, circulatory support, nephrotoxicity, neurological developmental impairment, or necrotising enterocolitis; however, none of the trials were near an information size that could contribute significantly to the evidence of the comparative benefits and risks of any particular antibiotic regimen. None of the trials assessed respiratory support or ototoxicity. The benefits and harms of different antibiotic regimens remain unclear due to the lack of well-powered trials and the high risk of systematic errors.

Authors' conclusions: Current evidence is insufficient to support any antibiotic regimen being superior to another. RCTs assessing different antibiotic regimens in late-onset neonatal sepsis with low risks of bias are warranted.

TAKE HOME MESSAGE

Le nouveau-né n'est pas un enfant en miniature : il a sa propre épidémiologie bactérienne et métabolisme

Installation de la flore en période néonatale et impact sur la santé : importance de l'épargne antibiotique

Signes cliniques peu spécifiques et marqueurs pris en défaut : arrêt antibiotiques précoces si hémoc neg

Cibler les bactéries les plus fréquentes (vanco pour infections tardives)

L'entérococolite n'est pas une pathologie infectieuse

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



Des
questions?