



Thèse

2005

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

Sepsis à "staphylocoque epidermidis" chez les grands prématurés :  
situation à Genève, entre 1995 et 2002

---

Karam, Oliver Laurent

**How to cite**

KARAM, Oliver Laurent. Sepsis à 'staphylocoque epidermidis' chez les grands prématurés : situation à Genève, entre 1995 et 2002. Doctoral Thesis, 2005. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:345

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:345>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:345](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:345)

**Université de Genève**

**Faculté de Médecine  
Section de Médecine Clinique  
Département de pédiatrie**

**Thèse préparée sous la direction du Professeur Michel Berner**

---

**SEPSIS A *STAPHYLOCOQUE EPIDERMIDIS*  
CHEZ LES GRANDS PREMATURES  
*Situation à Genève, entre 1995 et 2002***

Thèse  
Présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

**Oliver KARAM**

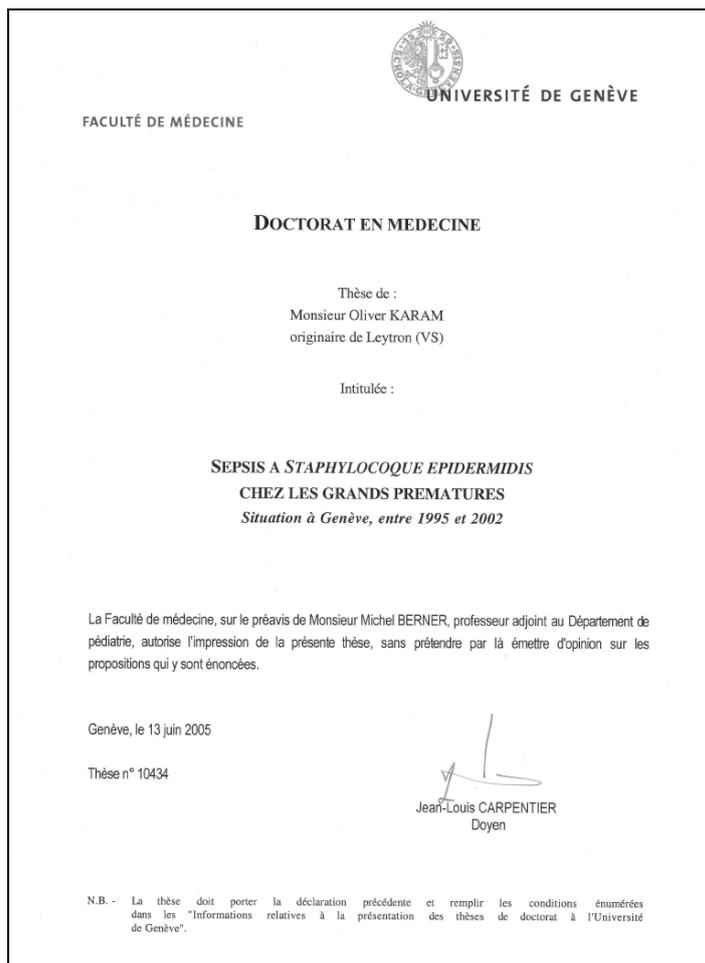
de

Leytron (VS)

**Thèse n° 10434**

**Genève**

**2005**



## Résumé

Les grands prématurés, nés à moins de 32 semaines d'aménorrhée, sont particulièrement à risque de développer une infection systémique nosocomiale, dont le germe le plus fréquent est le *Staphylocoque epidermidis*.

Cette étude rétrospective, sur une période de huit ans, analyse les facteurs de risques, le tableau clinique et le pronostic de 32 enfants qui ont présenté un sepsis à *Staphylocoque epidermidis*.

Cette étude retrouve les principaux facteurs de risques d'un sepsis : âge gestationnel et petit poids de naissance, présence de cathéters, nutritions parentérales. Cliniquement, le sepsis correspond à une péjoration d'un syndrome brady-apnéique survenant après 10 jours de vie, avec un syndrome inflammatoire modéré. La morbidité est légère, mais la mortalité est de 15%, les décès survenant exclusivement chez les enfants avec une défaillance d'au moins un organe.

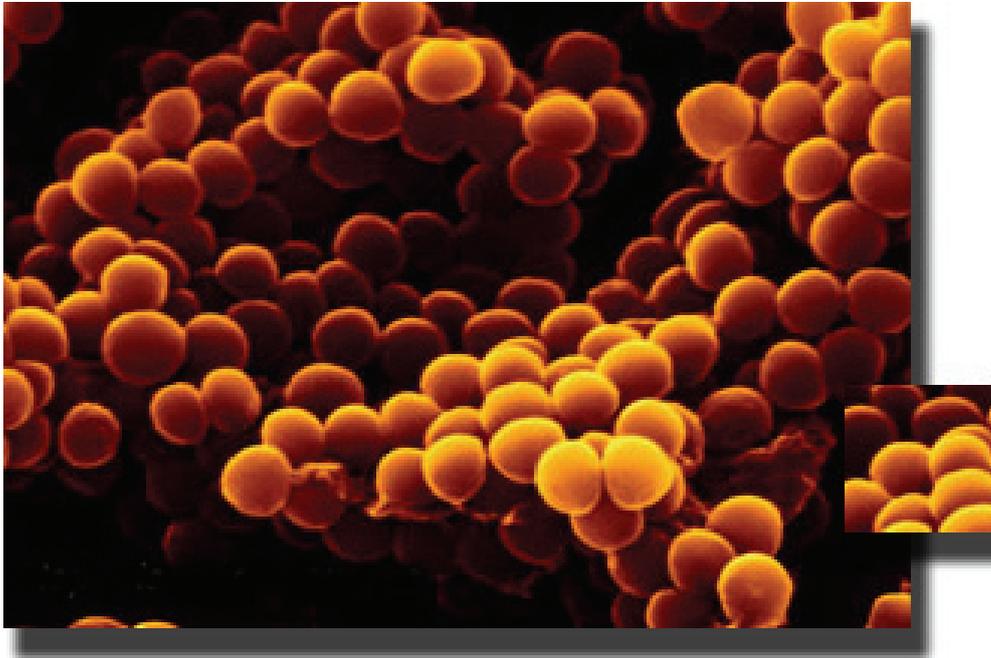
Cette étude démontre l'importance de la prévention primaire du sepsis et de la connaissance du tableau clinique, indispensable au diagnostic précoce.

**Mots-clé :** Prématurés, sepsis, infection nosocomiale, Staphylocoque epidermidis, épidémiologie, facteurs de risque, tableau clinique, syndrome brady-apnéique, paramètres inflammatoires, défaillance d'organes, pronostic, mortalité

## Table des matières

<b>Imprimatur et résumé</b>		<b>2</b>
<hr/>		
<b>1</b>	<b>Introduction</b>	
<hr/>		
1.1	Sepsis chez les grands prématurés	5
1.2	Microbiologie	7
1.3	Présentation de cas	7
1.4	Buts de l'étude	8
<b>2</b>	<b>Méthode</b>	
<hr/>		
2.1	Etude rétrospective	10
2.2	Critères d'inclusion et d'exclusion	10
2.3	Paramètres mesurés	10
2.4	Récolte et analyse des données	12
<b>3</b>	<b>Résultats</b>	
<hr/>		
3.1	Caractéristiques de la population	14
3.2	Facteurs de risque	16
3.3	Contexte du sepsis	18
3.4	Tableau clinique	20
3.5	Examens de laboratoire	22
3.6	Traitement	24
3.7	Evolution	24
<b>4</b>	<b>Discussion</b>	
<hr/>		
4.1	Epidémiologie	27
4.2	Aspects cliniques	29
4.3	Biais de l'étude	33
4.4	Propositions	34
<b>5</b>	<b>Conclusions</b>	
<hr/>		
	Conclusions	36
<b>6</b>	<b>Annexes</b>	
<hr/>		
	Remerciements	39
	Bibliographie	39

# 1 INTRODUCTION



## 1.1 Sepsis chez les grands prématurés

La fréquence et la sévérité des infections bactériennes en période néonatale sont plus importantes qu'à n'importe quelle autre période de la vie. Parmi la population néonatale, les patients les plus à risque sont ceux dont l'importance des soins et des interventions qu'ils nécessitent contribuent à la probabilité d'une infection bactérienne. Les grands prématurés, c'est-à-dire les enfants nés à moins de 32 semaines de gestation ou ceux pesant moins de 1500g, sont ainsi particulièrement à risque de développer une infection grave au cours de leur hospitalisation. De plus, alors qu'un nouveau-né, et d'autant plus un prématuré, ne manifeste pas les signes cliniques classiques d'un sepsis, le diagnostic précoce de cette pathologie est primordial en raison de la mortalité et morbidité qui en découlent.

Les infections bactériennes néonatales sont classiquement divisées en deux catégories :

1. Il y a tout d'abord les sepsis qui se développent pendant les 72 premières heures de vie, et que l'on considère comme une infection congénitale, due à des germes colonisant le tractus vaginal maternel. Ces sepsis sont qualifiés dans la littérature comme "*early-onset*".
2. Les sepsis développés après les trois premiers jours de vie sont des infections nosocomiales, étant donné qu'ils proviennent de germes acquis pendant l'hospitalisation. Ce sont les "*late-onset*" sepsis.

Les germes responsables de ces deux catégories de sepsis néonataux sont donc en principe différents.

Les germes responsables des sepsis néonataux ont évolué au cours du temps. Alors que dans les années 50, les germes les plus fréquents étaient le *Staphylocoque aureus* et l'*Escherichia coli*, les *Streptocoques* du groupe B ont progressivement remplacés le *Staphylocoque aureus* et sont devenus le germe le plus fréquent, responsable principalement de *early-onset* sepsis. Avec l'augmentation de l'équipement des prématurés (voies veineuses centrales et périphériques, cathéters ombilicaux artériels et veineux, drains), la prévalence du *Staphylocoque epidermidis* a aussi augmenté, pour devenir

actuellement le germe responsable d'environ la moitié des sepsis néonataux : 52% des *early-onset* (13 sur 25) et 54% des *late-onset* (47 sur 87), à Genève, sur la période étudiée.

Alors qu'un nouveau-né à terme a un risque estimé à moins de 0.5% de développer un sepsis congénital, un grand prématuré a un risque de 17%<sup>1</sup> à 30%<sup>2</sup> de développer une infection nosocomiale. Les facteurs de risque pour une infection nosocomiale néonatale ont été largement étudiés<sup>1-5</sup>. L'âge gestationnel est le facteur de risque le plus important<sup>1-5</sup>, 46% des prématurés de moins de 25 semaines développant un sepsis, contre 10% des enfants nés entre 29 et 32 semaines, et moins de 2% pour un enfant né à plus de 32 semaines. On retrouve par ailleurs un cathétérisme ombilical, une ventilation mécanique, une alimentation parentérale<sup>5</sup>, mais aussi certaines pathologies néonatales<sup>2</sup>, comme un canal artériel persistant, une dysplasie broncho-pulmonaire et surtout une entérocolite nécrosante.

Les critères nécessaires pour définir une infection bactérienne dans la population pédiatrique ont été adaptés des critères adultes, et sont maintenant bien déterminés<sup>6,7</sup>. Une infection est une réponse inflammatoire à des micro-organismes. Un syndrome de réponse inflammatoire systémique (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) est la réponse clinique à une infection, qui se manifeste par au moins deux des critères suivants :

- température > 38° ou < 36
- tachycardie (augmentation de la fréquence cardiaque de plus de 2 déviations standard de la norme pour l'âge)
- tachypnée (augmentation de la fréquence respiratoire de plus de 2 déviations standard de la norme pour l'âge)
- perturbation du nombre de leucocytes (> 12000/mm<sup>3</sup>, < 4000/mm<sup>3</sup> ou neutrophiles non-segmentés > 10%)

Un sepsis est défini par la présence documentée d'un germe dans les hémocultures avec la présence clinique d'un SIRS. Un sepsis sévère est un sepsis avec la dysfonction d'au moins un système. Un choc septique est un

sepsis avec une hypotension réfractaire au remplissage vasculaire.

Par contre, aucune définition précise d'un sepsis néonatal n'est disponible, étant donné la grande variabilité de la présentation clinique. Par ailleurs, la reconnaissance d'un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* est rendue plus complexe par le fait que ce germe soit souvent considéré comme un contaminant des hémocultures.

La présentation clinique d'un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* est souvent non-spécifique, et comprend des troubles de la thermorégulation et de la perfusion, ainsi que des diminutions de la fonction respiratoire et des anomalies du système nerveux central<sup>8</sup>. Classiquement, on décrit une péjoration du nombre d'apnées et de bradycardies.

Les examens paracliniques utilisés dans un contexte d'une suspicion de sepsis sont les plus souvent une formule sanguine complète (FSC) et un dosage de la C-reactive protein (CRP). Ces examens permettent d'identifier la présence d'une éventuelle réaction inflammatoire, qui serait un des critères nécessaires pour un SIRS.

Un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* peut être secondaire à un foyer infectieux localisé<sup>9</sup>. Le plus souvent, il s'agit d'une entérocolite nécrosante (2.3%) ou d'une atteinte cutanée (1.1%). Les autres infections (pneumonies, méningites, infections urinaires) sont plus rares.

Par contre, un sepsis néonatal, qu'il soit à *Staphylocoque epidermidis* ou à un autre germe, peut se compliquer de plusieurs pathologies. En effet, la dissémination vasculaire du germe peut provoquer une colonisation d'un organe, et conduire à une méningite ou une pneumonie. Le jeu des toxines et de la réaction inflammatoire peut, par des mécanismes complexes, conduire à une défaillance fonctionnelle d'organes primaires non-infectés, et nécessiter un support médical, que ce soit une aide respiratoire, une dialyse, une transfusion ou une perfusion d'amines.

L'évaluation d'une dysfonction d'organes chez les prématurés a fait l'objet de plusieurs scores (SNAP<sup>10</sup>, CRIB, PIM<sup>11</sup>, PELOD<sup>12</sup>) qui ont cependant principalement été élaborés pour déterminer la probabilité de décès. Les

paramètres mesurés ne déterminent pas vraiment la fonction de l'un ou l'autre système. De plus, ces critères ne sont pas adaptés spécifiquement à la population des grands prématurés, tant du point de vue des valeurs des examens de laboratoires que des signes cliniques. Des tentatives récentes<sup>12 13</sup> d'adapter ces paramètres à cette population attendent des études de validation.

La probabilité de décès d'un patient avec un sepsis est directement proportionnelle au nombre de systèmes défaillants. Alors que les grands prématurés ont en moyenne une mortalité de 7 à 11%<sup>2 5</sup>, ceux qui ont développé un sepsis néonatal, tous germes confondus, ont une mortalité globale de 17 à 18%. Cependant, il semble que les enfants ayant développé un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* ont un taux de mortalité qui n'est pas augmenté par rapport à ceux qui ne développent pas de sepsis<sup>5</sup>.

Dans 75% des cas, le décès attribué à un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* survient plus de 7 jours après le début<sup>5</sup>. Seuls 18% des enfants décèdent dans les trois premiers jours, alors qu'ils sont 71% à décéder dans cette période en cas d'infection par une bactérie Gram négatif.

Sans traitement, la mortalité d'un sepsis néonatal est évalué à environ 60%. Pour cette raison, en cas de suspicion de sepsis, le risque lié à un traitement, qui pourrait s'avérer par la suite inutile, est nettement plus faible que le risque de ne pas traiter. Ainsi, le traitement est initié plusieurs jours avant de connaître le germe responsable. Il faut donc baser l'antibiothérapie sur l'épidémiologie locale. Le traitement généralement recommandé<sup>14</sup> pour un late-onset sepsis est une combinaison d'amoxicilline et d'un aminoglycoside, voire de Vancomycine et de ceftazidime. En cas d'hémocultures positives, la durée recommandée du traitement varie entre 10 et 15 jours.

## 1.2 Microbiologie du *Staphylocoque epidermidis*

Le *Staphylocoque epidermidis* est une bactérie de la famille des *Micrococcaceae*, qui comprend les *Planococcus*, *Stomatococcus*, *Micrococcus* et *Staphylococcus*<sup>15</sup>. Les *Staphylocoques* sont des bactéries cocci gram positifs non-motiles de 0.5 à 1.5 µm de diamètre. Ce sont des anaérobies facultatifs, qui produisent de la catalase, une enzyme qui transforme le peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène. Les différentes espèces de *Staphylocoques* (principalement *Staphylocoque aureus*, *Staphylocoque epidermidis* et *Staphylocoque saprophyticus*) se distinguent par leurs propriétés morphologiques et biochimiques. Alors que le *Staphylocoque aureus* possède deux formes de coagulases, qui permet de convertir le fibrinogène en fibrine, et donc de former des agrégats, le

*Staphylocoque epidermidis* est dépourvu de cette enzyme. Il est ainsi qualifié de *Staphylocoque coagulase négative*. Le *Staphylocoque epidermidis* forme des colonies blanchâtres en 24 heures, sur un milieu d'Agar enrichi en sang, avec une hémolyse partielle du milieu. Contrairement au *Staphylocoque aureus*, le *Staphylocoque epidermidis* ne produit pas de fermentation si le milieu contient du mannitol. Par ailleurs, le *Staphylocoque epidermidis* ne contient pas de protéine A, une protéine de surface présente sur le *Staphylocoque aureus* qui le protège de l'opsonisation et de la phagocytose. Ainsi, la définition du *Staphylocoque epidermidis* est un coque Gram positif qui produit de la catalase mais pas de coagulase<sup>8</sup>.

## 1.3 Présentation de deux cas de sepsis

*Rodrigo est né en 1996, d'une mère qui présente un cancer mammaire métastatique, avec une atteinte pulmonaire. Pour conduire cette grossesse, la mère de Rodrigo a décidé d'arrêter toute chimiothérapie. Ceci a conduit à une insuffisance respiratoire, qui s'est progressivement décompensée. Dans ce contexte, la mère devant être intubée, on pratique à la 25<sup>ème</sup> semaine une césarienne. L'adaptation est bonne, avec un apgar de 5/9/9 et un pH au cordon de 7.21. Le poids de naissance est de 790 grammes.*

*La mère de Rodrigo décède quelques heures plus tard, d'une insuffisance respiratoire.*

*En raison d'une péjoration progressive de la détresse respiratoire, Rodrigo est intubé après 12 heures de vie. A 6 jours de vie, Rodrigo présente une péjoration digestive, avec des signes radiologiques de perforation intestinale. Une laparotomie est pratiquée, qui ne montre pas de signe d'entérocolite nécrosante, mais la présence d'une perforation iléale, nécessitant une résection-anastomose. Malgré cette intervention, Rodrigo développe une instabilité hémodynamique. Le bilan biologique s'avère pathologique, avec un déviation gauche importante (neutrophiles non-segmentés à 40%) et une CRP légèrement augmentée à 25. Les hémocultures montrent la présence de *Staphylocoque epidermidis*. Rodrigo est traité*

*par Vancomycine, Gentamicine et Metronidazol.*

*A 11 jours de vie, après une amélioration transitoire, on assiste à une brusque péjoration clinique, conduisant à une bradycardie extrême nécessitant un massage cardiaque externe de 3 minutes. Malgré l'introduction de Dopamine et d'Adrénaline, l'état clinique reste médiocre. Une nouvelle laparotomie montre un lâchage de l'anastomose, raison pour laquelle on pratique une iléostomie. Parallèlement, on assiste à une insuffisance rénale aiguë, avec une créatinine plasmatique à 340. On débute alors une dialyse péritonéale.*

*A 15 jours de vie, l'hémodynamique se péjore encore, avec cliniquement de nouveaux signes de péritonite, une péjoration des paramètres biologiques et une CIVD. Dans ce contexte, on décide d'adopter une attitude de soutien, et Rodrigo décède peu après.*

*Agatta est née en 1995, à la suite d'une grossesse sans particularité jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine, où apparaissent un oligamnios et une menace d'accouchement prématuré, nécessitant une tocolyse. A la 25<sup>ème</sup> semaine, on diagnostique une infection génitale à *Ureaplasma*. En raison d'une souffrance fœtale aiguë, une césarienne est pratiquée d'urgence*

à 26 semaines 4/7. Agatta a une adaptation initialement bonne, avec un apgar de 5 à une minute de vie, puis de 7 à 5 minutes, et des pH au cordon de 7.13 et 7.28. Son poids de naissance est de 900 grammes. En raison d'une insuffisance respiratoire, Agatta est intubée à 12 minutes de vie. Elle bénéficie en plus d'un traitement antibiotique (Ampicilline et Gentamicine) au vu du risque infectieux, pour une durée de 3 jours.

Après 8 jours, Agatta est extubée, et mise sous CPAP nasale. Le lendemain, elle présente un syndrome brady-apnéique, raison pour laquelle elle est mise sous Caféine. En raison d'une péjoration de ce syndrome, on prélève un bilan sanguin qui s'avère normal, et on introduit de

l'Ampicilline et de la Gentamicine. Bien que les hémocultures soient négatives après 72 heures et que l'état clinique ne s'améliore pas de façon significative, l'antibiothérapie est maintenue pour une durée totale de 7 jours. Après son arrêt, Agatta présente toujours autant d'apnées, de désaturations et de bradycardies, malgré la Caféine. Trois jours plus tard, un nouveau bilan sanguin et urinaire est prélevé. La formule et la CRP sont normales, mais les hémocultures et la culture d'urine sont positives pour un *Staphylocoque epidermidis*. Dans ce contexte, on renonce à traiter, estimant qu'il s'agit d'une contamination. L'évolution du syndrome brady-apnéique est lentement favorable.

---

## 1.4 Buts de l'étude

---

### **Evaluer l'épidémiologie des sepsis à *Staphylocoque epidermidis* chez les grands prématurés**

Alors que le *Staphylocoque epidermidis* est connu pour être le germe principalement retrouvé dans les sepsis chez les grands prématurés, sa prévalence dans notre institution n'avait pas encore été étudiée.

### **Etudier le tableau clinique d'un sepsis à *Staphylocoque epidermidis***

Un sepsis est suspecté cliniquement dans un contexte de péjoration de l'état de l'enfant, mais le diagnostic différentiel est large. Nous avons donc étudié la variation des paramètres cliniques, comme les signes vitaux, l'instabilité hémodynamique ou thermique, induite par un sepsis à *Staphylocoque epidermidis*.

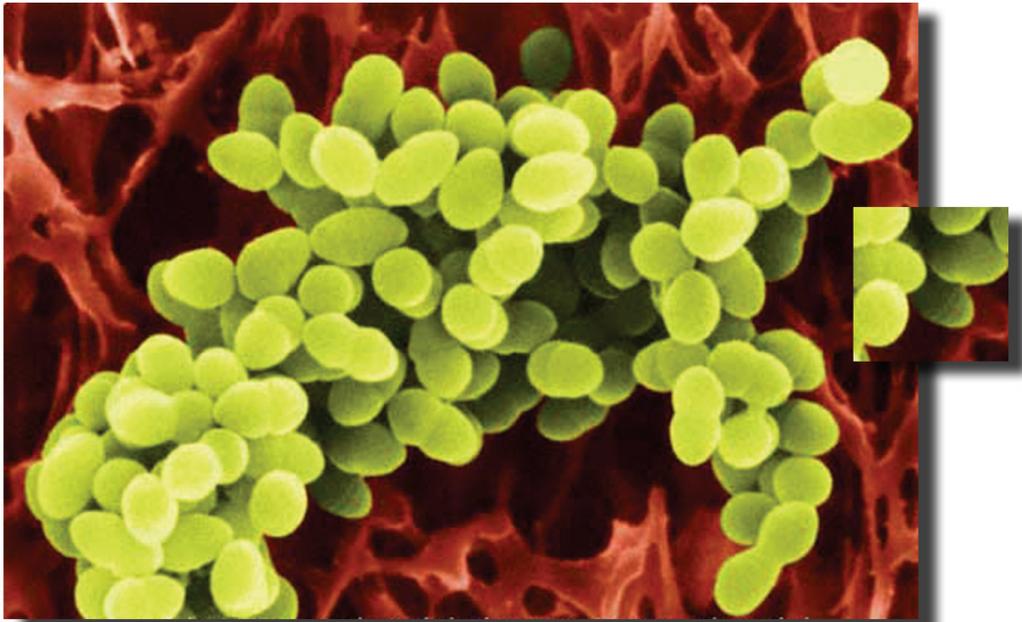
### **Evaluer l'apport des examens paracliniques dans le diagnostic d'un sepsis à *Staphylocoque epidermidis***

Certains examens de laboratoires, comme une gazométrie, une formule sanguine complète et un dosage de la CRP, sont souvent utilisés pour aider le pédiatre à décider s'il faut introduire un traitement pour une suspicion de sepsis. La validité de ces examens a été évaluée, ainsi que l'apport d'autres examens qui ne sont pas pratiqués de routine.

### **Etudier les conséquences d'un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* à court et moyen terme**

Les atteintes d'organes suite à un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* n'ont pas été encore étudiées, et leur nombre pas encore corrélé à la probabilité de survie. Par ailleurs, alors que la littérature rapporte un taux de complication bas, et un taux de mortalité semblable à celui des autres prématurés, cette étude permet d'évaluer la situation dans notre unité.

## 2 METHODE



## 2.1 Etude rétrospective

Cette étude vise à déterminer l'épidémiologie, le tableau clinique et la prise en charge des sepsis à *Staphylocoque epidermidis*, à Genève. Les paramètres ont été récoltés à partir des

dossiers tant médicaux (obstétricaux et pédiatriques) qu'infirmiers. L'analyse rétrospective de ces données a eu lieu sur une période de 8 ans, c'est-à-dire de 1995 à 2002.

## 2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

### Les critères d'inclusion:

- Patient né et hospitalisé à Genève, dans le service de néonatalogie ou des soins intensifs de pédiatrie
- Age gestationnel inférieur à 32 semaines et/ou poids de naissance inférieur à 1500 grammes
- Hémocultures positives pour un *Staphylocoque epidermidis* (au moins une culture positive)

### Les critères d'exclusion:

- Enfants nés en dehors des HUG
- Enfants sortis des soins intensifs, puis réadmis avant que les hémocultures de soient prélevées.
- Hémoculture positive pour un ou plusieurs autres germes que le *Staphylocoque epidermidis* (signe d'une contamination plutôt que d'une double infection)

## 2.3 Paramètres mesurés

Afin de déterminer les **facteurs de risque** du sepsis, les paramètres suivants ont été évalués :

- Age maternel
- Grossesse actuelle : complications maternelles ou fœtale, durée de la grossesse
- Indications de l'accouchement actuel
- Paramètres à la naissance : poids, taille, périmètre crânien, score d'Apgar et pH du cordon ombilical
- Période néonatale avant le sepsis : infections et traitement antibiotique, équipement (voies artérielles et veineuses, drains)

Les éléments suivants ont été utilisés pour évaluer les **manifestations du sepsis** sur la clinique et les paramètres biologiques :

- Age lors du sepsis
- Symptômes primaires posant l'indication médicale à l'hémoculture
- Temps écoulé entre les premiers symptômes et l'hémoculture
- Temps entre l'hémoculture et la résolution des symptômes
- Suspicion de site d'infection primaire (plaie, infection)

- Nombre de bradycardies, apnées, désaturations et besoins de stimulations
- Paramètres de l'assistance ventilatoire et cardio-vasculaire (CPAP et respirateurs, cardiotoniques)
- Signes vitaux (fréquence cardiaque, tension artérielle, saturation, fréquence respiratoire, température)
- Eléments de laboratoire (gazométrie, formule sanguine et CRP, glycémie)

L'**âge lors du sepsis** a été déterminé comme l'âge au moment du prélèvement des hémocultures. Le **temps** entre les premiers symptômes du sepsis et l'hémoculture a été mesuré en déterminant le temps entre la péjoration clinique et l'heure du prélèvement des hémocultures. La **durée du sepsis** a été définie comme le temps entre les hémocultures et la normalisation de l'état clinique.

La **température** de l'enfant correspond à une mesure cutanée. L'isolette dans laquelle se trouve l'enfant est réglée pour maintenir la température dans la norme. Ainsi, un enfant ne peut devenir hautement fébrile, parce que la température de son environnement sera automatiquement modifiée pour l'en empêcher. Les **signes vitaux** sont relevés le plus souvent en continu, de façon automatique, par le

monitoring placé sur l'enfant. Les valeurs reportées dans le dossier sont une image figée de la situation, à un moment donnée, relevé en général une fois par heure et inscrit dans le cardex infirmier.

Afin d'évaluer les **modifications des paramètres** induites par le sepsis, ceux-ci ont été déterminés à deux moments différents. Le temps considéré comme référence de l'état normal, c'est-à-dire avant que le sepsis ne perturbe l'état clinique et biologique du patient, a été défini à 24 heures avant le prélèvement des hémocultures positives. Ce laps de temps a été déterminé afin de refléter l'état de l'enfant le plus proche possible du sepsis, sans pour autant déjà subir les modifications induites par le sepsis.

Le **nombre d'épisodes** de bradycardies, de désaturations et d'apnées a été comptabilisé sur une période de 8 heures. Ce laps de temps permet de refléter une moyenne sur une période assez longue pour ne pas surévaluer un épiphénomène, sans pour autant prendre les informations sur la dynamique du sepsis. Dans cette étude, une **apnée** est définie, chez un prématuré, comme une absence de respiration pendant plus de 10 secondes. Une **désaturation** est une diminution de la saturation au-dessous de 85%. Une **bradycardie** est un ralentissement du rythme cardiaque en dessous de 80/min. Enfin, une **stimulation** sous-entend la nécessité de toucher l'enfant afin de tenter de terminer la bradycardie, l'apnée ou la désaturation. Le nombre d'apnées, de désaturations, de bradycardies et de stimulations est inscrit dans le cardex infirmier.

Les **examens de laboratoire** sont toujours pratiqués quand on soupçonne cliniquement un sepsis. Le bilan habituel comprend au moins une formule sanguine complète (FSC), un dosage de la C-reactive protein (CRP), une gazométrie et des hémocultures. Malheureusement, des valeurs antérieures récentes ne sont pas toujours disponibles, étant donné que ces examens ne sont pas pratiqués tous les jours. Ainsi, pour certains enfants, on ne dispose pas de valeurs comparatives datant de quelques jours avant le sepsis, raison pour laquelle une comparaison statistique ne peut se faire sur la totalité des 34 enfants.

Une **déviaton gauche**, c'est-à-dire la présence de formes immatures de neutrophiles dans le circulation, peut est définie selon trois critères. Elle est présente si le nombre absolu de

neutrophiles non-segmentés (NNS) est supérieur 1500, si le rapport des neutrophiles non-segmentés (NNS) divisé par le nombre de neutrophiles segmentés (NS) est supérieur à 0.3 ou si un rapport du nombre de NNS divisé par le nombre totaux de neutrophiles supérieur à 0.2.<sup>16</sup>

Le **traitement** a été étudié en déterminant l'antibiothérapie initiale, puis son adaptation en fonction de l'antibiogramme du germe responsable.

Les **répercussions** du sepsis ont été mesurées en évaluant le nombre d'organes atteints (Multi-Organ Faillure). Les critères utilisés pour définir une insuffisance d'un système ont été adaptés à partir de la littérature<sup>12 13</sup>, principalement à partir du score SNAP<sup>10</sup> (Score for Neonatal Acute Physiology) et des critères de Wilkinson<sup>17</sup>, aucune définition reconnue n'étant disponible chez le nouveau-né, contrairement à l'enfant.

Critères de défaillances utilisés :

- Cardio-vasculaire : Hypotension (TAM < 10 mmHg que la normale), besoin d'inotropes, lactates > 3.0 mmol/l
- Respiratoire : FiO<sub>2</sub> >50% pour maintenir une pO<sub>2</sub> > 50mmHg, PCO<sub>2</sub> > 60 mmHg, nécessité d'une ventilation mécanique
- SNC : convulsions
- Hépatique : perturbation des tests hépatiques (> 2 fois la norme)
- Rénale : oligo-anurie (diurèse < 0.5 ml/kg/h), augmentation de la créatinine (> p90 pour l'âge), besoin de dialyse
- Hématologique : Anémie (Hb < 90 g/l, besoin de transfusion), thrombocytopenie (plaquettes < 150 G/l), neutropénie (neutrophiles < 1500 G/l)
- Trouble de la crase : TP < 70 ou PTT > 32

Enfin, les **complications** suivantes, qui ont été attribuées au sepsis si elles étaient apparues dans une période de 10 jours après son début, ont été étudiées :

- Décès
- Entérocolites nécrosantes (NEC)
- Méningites
- Hémorragies intracérébrales de stade III ou IV.

Les pathologies plus tardives, comme les leucomalaciques et les surdités sont difficilement attribuées avec certitude au sepsis.

## 2.4 Récolte et analyse des données

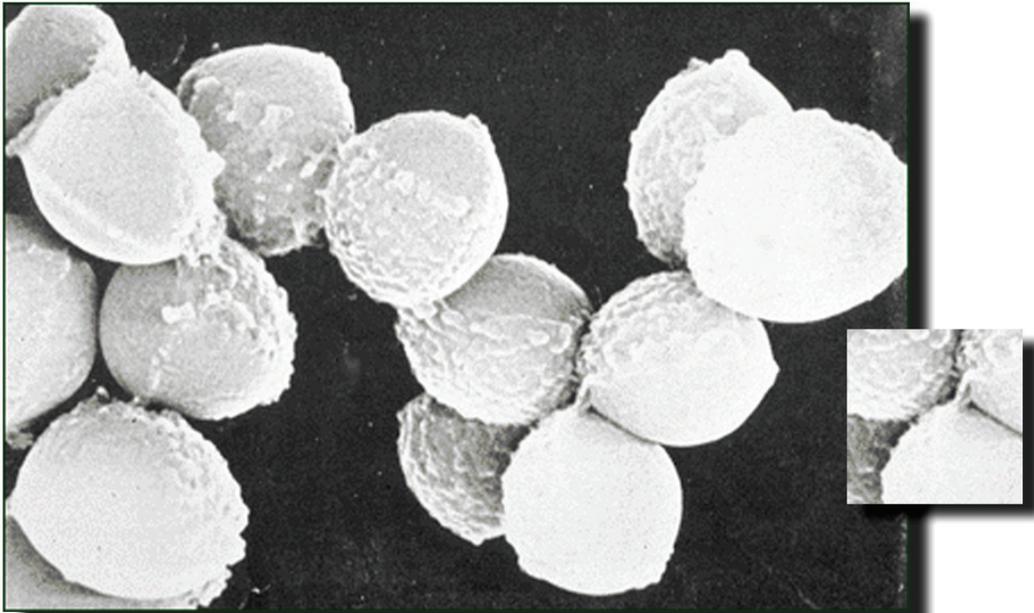
---

Les données ont été récoltées de façon anonymisées, et stockées dans une base de données cryptée sur un ordinateur sans connexion à un réseau. Ainsi, nous avons été en mesure de garantir la protection des données relatives aux patients.

L'analyse des données et les graphiques ont été faits en utilisant SPSS 12.0 (© SPSS inc. 2003). La normalité de la distribution a été

étudiée avec le test de Levene. Les distributions non-normales ont subies une transformation  $\log_n$ . Les différences ont été évaluées par les tests de Fisher (t-tests) pour les comparaisons de deux paramètres, et par des tests ANOVA avec une analyse post-oc de Turkey pour les comparaisons de plus de deux paramètres. Une différence statistiquement significative a été définie pour un  $p < 0.05$ .

## 3 RESULTATS



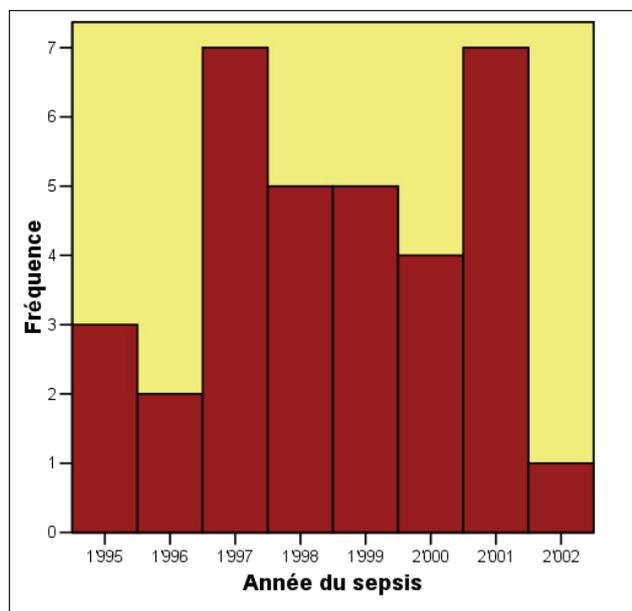
### 3.1 Caractéristiques de la population étudiée

#### 3.1.1 Année du sepsis

Du 1<sup>er</sup> janvier 1995 au 31 décembre 2002, il y a eu 34 sepsis à *Staphylocoque epidermidis* chez les enfants de moins de 1500g ou de moins de 32 semaines d'aménorrhée (tableau 1). La moyenne est de 4.25 ± 2.18 sepsis par année. Ceci représente une prévalence de 6.3%. La figure 1 illustre la variation du nombre de sepsis au cours de la période étudiée. Malgré l'importante variabilité, le nombre de sepsis par année est globalement stable.

**Tableau 1 :** Prévalence du nombre de sepsis chez les grands prématurés (<32 SA, <1550g)

Année	Nombre de sepsis	Grands prématurés	Prévalence
1995	3	55	5.4%
1996	2	72	2.8%
1997	7	62	11.3%
1998	5	53	9.6%
1999	5	28	17.9%
2000	4	97	4.1%
2001	7	86	8.1%
2002	1	89	1.1%
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>542</b>	<b>6.3%</b>



**Figure 1 :** Prévalence des sepsis à *Staphylocoque epidermidis*

#### 3.1.2 Age maternel

L'âge maternel au moment de la naissance est de 31 ans ± 7 ans. La distribution est décrite dans le tableau 2.

On trouve deux pics de fréquence, un premier pour les mères entre 20 et 24 ans et un second entre 30 et 34 ans (tableau 2). L'âge maternel dans la population générale correspond à une distribution normale, dont la moyenne est de 31 ans.

**Tableau 2 :** Age maternel des enfants ayant fait un sepsis à *Staphylocoque epidermidis*, comparé à l'âge maternel de toutes les femmes ayant accouché à Genève, sur la même période (source : Office Fédérale de la Statistique)

Catégorie d'âge	Nombre de mères	Pourcentage	Toutes les mères
Moins de 20 ans	0	0%	1.2%
Entre 20 et 24 ans	10	29%	8.8%
Entre 25 et 29 ans	6	18%	26.4%
Entre 30 et 34 ans	8	24%	38.7%
Entre 35 et 39 ans	6	18%	20.4%
Entre 40 et 44 ans	3	9%	4.4%
Plus de 45 ans	1	3%	0.1%

#### 3.1.3 Pathologies gestationnelles et étiologie de la prématurité

Les pathologies gestationnelles qui ont été à l'origine de l'accouchement prématuré sont décrites dans le tableau 3. Chez plus d'un quart des grands prématurés ayant fait un sepsis à *Staphylocoque epidermidis*, aucune pathologie gestationnelle n'a pu être mise en évidence.

**Tableau 3 :** Pathologies à l'origine de l'accouchement prématuré

Pathologies gestationnelles	Nombre de grossesse	Pourcentage
Oligamnios	2	6%
RCIU	5	15%
Pré-éclampsie	6	18%
Chorio-amnionite	7	21%
Décollement placentaire	5	15%
Grossesse multiple	8	24%
Idiopathique	9	26%

#### 3.1.4 Sexe

La proportion de garçons ayant fait un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* est de 50%, soit 17 garçons pour 17 filles.

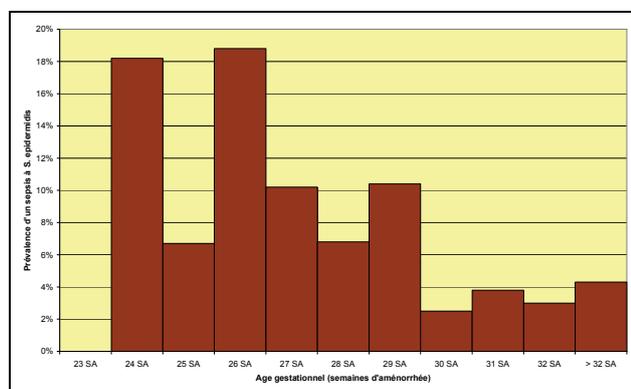
### 3.1.5 Age gestationnel

L'âge gestationnel des enfants ayant fait un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* est décrit dans le tableau 4. L'âge gestationnel moyen est de 28 3/7 SA  $\pm$  2. Un seul enfant avait plus de 32 semaines, mais avait un poids de naissance de moins de 1500 grammes.

**Tableau 4 :** Prévalence d'un sepsis à *Staphylocoque epidermidis*, selon l'âge gestationnel

Age gestationnel	Nombre de sepsis	Nombre total de grands prématurés	Prévalence
23 SA	0	2	0%
24 SA	2	11	18.2%
25 SA	2	30	6.7%
26 SA	6	32	18.8%
27 SA	5	49	10.2%
28 SA	4	59	6.8%
29 SA	7	67	10.4%
30 SA	2	81	2.5%
31 SA	4	102	3.8%
32 SA	1	33	3.0%
> 32 SA	1	23	4.3%
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>489</b>	<b>6.9%</b>

La prévalence d'un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* en fonction de l'âge gestationnel est montrée dans la figure 2. La distribution montre un pic de prévalence entre 24 et 26 semaines, puis une diminution progressive de celle-ci.



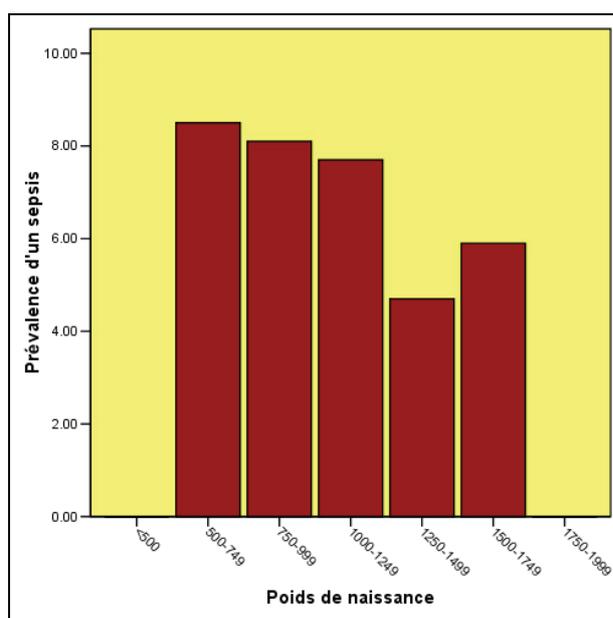
**Figure 2 :** Prévalence d'un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* par rapport à l'âge gestationnel

### 3.1.6 Poids de naissance

La distribution du poids de naissance des enfants ayant fait un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* est décrite dans le tableau 5. Le poids de naissance moyen est de 1094  $\pm$  298 grammes. Comme le montre la figure 3, la prévalence d'un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* est inversement proportionnelle au poids de naissance.

**Tableau 5 :** Prévalence d'un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* en fonction du poids de naissance

Poids de naissance	Nombre de sepsis	Nombre total d'enfants	Prévalence
<500	0	4	0%
500-749	5	59	8.5%
750-999	8	99	8.1%
1000-1249	10	130	7.7%
1250-1499	7	149	4.7%
1500-1749	4	67	5.9%
1750-1999	0	33	0%
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>541</b>	<b>6.3%</b>



**Figure 3 :** Prévalence (en pourcent) d'un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* en fonction du poids de naissance

### 3.1.7 Apgar

Le score moyen est de 5.4  $\pm$  2.3 à 1 minute, 7.5  $\pm$  1.9 à 5 minutes et 8.6  $\pm$  1.2 à 10 minutes. Alors que 77% des enfants ont un Apgar inférieur à 8 à 1 minute, ils sont 82% à l'avoir au-dessus de 8 à 10 minutes. Il y a 3 enfants (9%) avec un Apgar inférieur 5 à 5 minutes de vie, ce qui correspond à une asphyxie néonatale.

## 3.2 Facteurs de risque pour un late-onset sepsis

### 3.2.1 Risque infectieux néonatal et antibiothérapie préalable

Parmi les 34 enfants inclus, 65% (22 enfants) ont bénéficiés d'une antibiothérapie antérieure au sepsis. Les indications à ce traitement sont données dans le tableau 6. La principale indication à une antibiothérapie est un risque infectieux néonatal (38%).

**Tableau 6 :** Indications à une antibiothérapie antérieure au début du sepsis à *Staphylocoque epidermidis*

Indications à l'antibiothérapie	Nombre d'enfants	Prévalence
Infection néonatale	2	6%
Suspicion d'infection néonatale	3	9%
NEC	4	12%
Risque infectieux néonatal	13	38%
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>65%</b>

Les antibiotiques administrés avant l'épisode du sepsis sont décrits dans le tableau 7. L'antibiothérapie la plus souvent prescrite est celle qui associe l'amoxicilline et la Gentamicine.

**Tableau 7 :** Antibiothérapie administrée avant le sepsis à *Staphylocoque epidermidis*

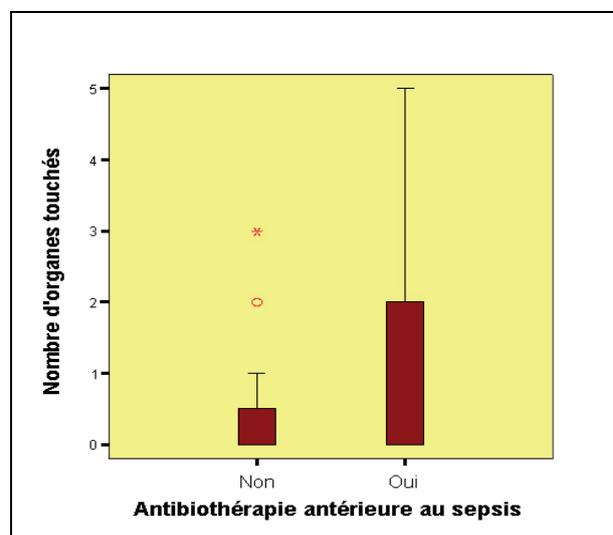
Antibiotiques	Nombre d'enfants	Prévalence
Aucun	12	35%
Amoxicilline + Gentamicine	17	50%
Amoxicilline + Gentamicine + metronidazole	4	12%
Spiramycine	1	3%

Parmi les 13 enfants ayant présenté une insuffisance importante d'au moins un système lors du sepsis, 9 (69%) avaient reçu des antibiotiques auparavant (tableau 8). Quatre enfants sur les cinq (80%) étant décédés au cours du sepsis avaient reçu des antibiotiques en période néonatale. Parmi les 21 enfants ayant fait un sepsis sans insuffisance d'organe, cette proportion n'est que de 38% (8 enfants). Ainsi, en cas d'administration d'une antibiothérapie antérieure, le risque relatif (*odds ratio*) de développer un sepsis sévère (avec défaillance d'au moins un organe) est de 1.39. Il est de 2.44 pour un sepsis ayant entraîné un décès. Ces résultats ne sont statistiquement pas significatifs, avec un intervalle de confiance

(IC 95%) de respectivement 0.32 - 6.02 et de 0.24 - 24.78. La figure 4 montre le nombre de défaillances d'organes en fonction de la présence ou de l'absence d'une antibiothérapie antérieure.

**Tableau 8 :** Sévérité du sepsis selon la présence ou l'absence d'une antibiothérapie antérieure

	Antibiothérapie antérieure		
	oui	non	
Pas d'insuffisance d'organe	13 (38%)	8 (24%)	<b>21</b>
Insuffisance d'au moins un organe	9 (26%)	4 (12%)	<b>13</b>
	<b>22</b>	<b>12</b>	<b>34</b>



**Figure 4 :** Boxplot du nombre d'organes atteints lors d'un sepsis, en fonction de la présence d'une antibiothérapie antérieure au début du sepsis.

### 3.2.2 Accès vasculaire et drains

La prévalence des différents équipements parmi les patients ayant développé un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* est décrite dans le tableau 9.

**Tableau 9 :** Equipement des enfants, au moment du sepsis

Equipement	Nombre d'enfants	Prévalence
Accès vasculaire	34	100%
Voie veineuse centrale	27	79%
Voie veineuse périphérique	23	68%
Voie artérielle centrale	5	15%
Drains ventriculo-péritonéal	1	3%
Alimentation parentérale	26	76%

Au moment du sepsis, tous les enfants avaient un accès vasculaire. Près de 80% des enfants avaient une voie veineuse centrale, et 68% avaient une voie veineuse périphérique. Peu d'enfants (15%) avaient un cathéter artériel central. Un seul enfant avait un drain ventriculo-péritonéal en place au moment du sepsis, en raison d'une hémorragie intra-cérébrale de stade IV. Les trois-quarts des prématurés étaient alimentés, tout du moins en partie, par une alimentation parentérale. Aucun enfant n'avait de drain pleural ni de sonde urinaire.

### 3.2.3 Suspicion d'infection à l'origine du sepsis

La présence d'un foyer localisé d'infection est décrite dans le tableau 10. Presque la moitié (44%) des enfants ayant développé un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* n'ont aucune suspicion clinique de foyer primaire d'infection.

Pour les autres, c'est surtout des plaies cutanées (24%) et des voies veineuses centrales (18%) qui sont incriminées. Alors que 68% des enfants ont une voie veineuse périphérique au moment du sepsis, une seule (3%) a été suspectée d'avoir infecté l'enfant. Enfin, les infections de système, comme une pneumonie, une entérocolite nécrosante (NEC) ou une pyélonéphrite aiguë, représentent 12% des origines aux sepsis.

**Tableau 10** : Suspicion clinique d'un foyer primaire d'infection, à l'origine du sepsis à *Staphylocoque epidermidis*

Site d'infection primaire	Nombre d'enfants	Prévalence
Aucun	15	44%
Plaie cutanée	8	24%
Voie veineuse centrale	6	18%
Voie périphérique	1	3%
Origine digestive	2	6%
Origine pulmonaire	1	3%
Origine urinaire	1	3%

### 3.3 Contexte du sepsis

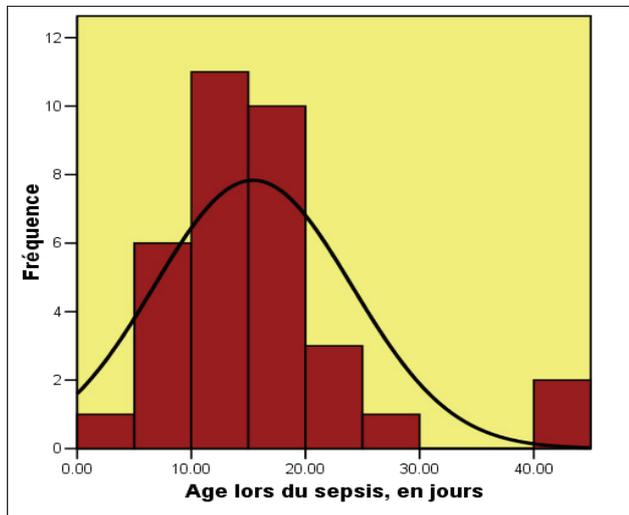
#### 3.3.1 Age lors du sepsis

Comme cette étude ne concerne que les infections bactériennes nosocomiales, c'est-à-dire celles qui se déclarent plus de 72 heures après l'accouchement, l'âge lors du sepsis est par définition supérieur à 3 jours.

L'âge lors du sepsis suit une distribution normale (figure 5), avec une moyenne de 14 ± 8.6 jours. La prévalence cumulée de sepsis montre que plus des quatre cinquièmes (82%) des sepsis surviennent avant 20 jours de vie. Le percentile 90 est à 25 jours de vie.

**Tableau 11** : Prévalence du sepsis en fonction de l'âge (en jours de vie)

Age lors du sepsis	Nombre d'enfants	Prévalence	Cumulé
4 à 5 jours	1	3%	3%
5 à 9 jours	6	18%	21%
10 à 14 jours	11	32%	53%
15 à 19 jours	10	29%	82%
20 à 24 jours	3	9%	91%
25 à 29 jours	1	3%	94%
30 à 34 jours	0	0%	94%
35 à 39 jours	0	0%	94%
40 à 44 jours	2	6%	100%



**Figure 5** : Distribution de l'âge lors du sepsis à *Staphylocoque epidermidis*

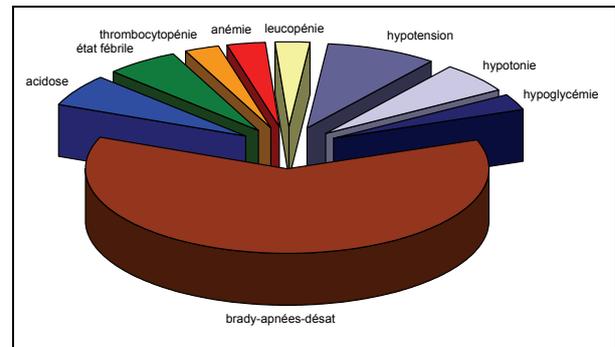
#### 3.3.2 Indications à l'hémoculture

Le tableau 12 et la figure 6 présentent l'indication ayant conduit à l'hémoculture.

**Tableau 12** : Indication ayant conduit à l'hémoculture

Symptôme primaire	Nombre d'enfants	Prévalence
Syndrome bradycardies-apnées-désaturations	21	62%
Hypotension	3	9%
Acidose	2	6%
Hypotonie	2	6%
Etat fébrile	2	6%
Anémie	1	3%
Leucopénie	1	3%
Thrombocytopénie	1	3%
Hypoglycémie	1	3%

Près des deux tiers (62%) des hémocultures ont été demandées à la suite d'une péjoration d'un syndrome de bradycardies-apnées-désaturations. Les autres signes cliniques, comme une hypotension, une hypotonie ou une instabilité thermique n'ont été prépondérants que pour 21% des enfants. Les autres (18%) avaient une anomalie biologique, que ce soit une acidose, une hypoglycémie sévère ou perturbation de la formule sanguine.



**Figure 6** : Indications aux hémocultures

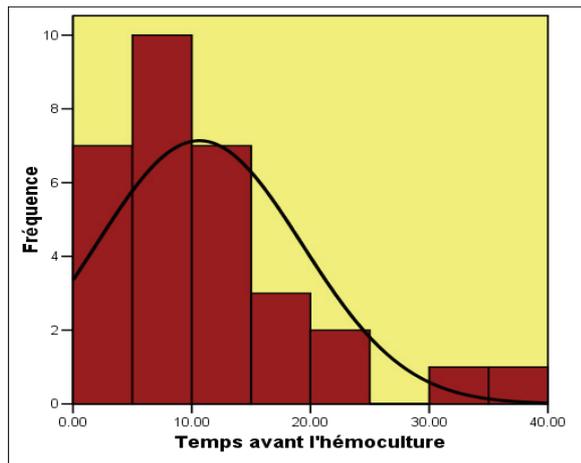
#### 3.3.3 Temps entre les premiers symptômes et les hémocultures

Le temps entre le début de la péjoration clinique et le prélèvement des hémocultures est décrit dans le tableau 13 et la figure 7.

**Tableau 13** : Temps entre le début des symptômes et le prélèvement des hémocultures

Temps avant les hémocultures	Nombre d'enfants	Pourcentage	Cumulé
Moins de 6 heures	9	29%	29%
6 à 11 heures	10	33%	62%
12 à 17 heures	8	26%	88%
18 à 23 heures	1	3%	91%
24 à 29	1	3%	94%
30 à 35 heures	1	3%	97%
36 heures et plus	1	3%	100%
Non déterminé	3		

Le temps moyen est de  $10.6 \pm 6.7$  heures entre le début de la péjoration clinique et le prélèvement des hémocultures. Le percentile 90 est à 23 heures. Chez trois patients, le début du sepsis n'a pu être déterminé avec précision, en raison de l'absence de péjoration clinique, l'indication n'étant posée que sur des anomalies biologiques dont le début n'a pu être précisé.

**Figure 7** : Histogramme du temps entre le début du sepsis et le prélèvement des hémocultures

Le temps entre le début clinique du sepsis et le prélèvement des hémocultures a été comparé à la sévérité du sepsis (tableau 14). Il n'y a pas de différence significative entre le temps compris entre le début clinique du sepsis et le prélèvement des hémocultures, et la sévérité du sepsis ( $p = 0.6$ ) ou le décès ( $p = 0.4$ ).

**Tableau 14** : Durée du sepsis, à partir du prélèvement des hémocultures, comparée à la sévérité du sepsis, quantifiée en fonction du nombre de défaillance d'organe.

Sévérité du sepsis	Temps avant les hémocultures	Nombre d'enfants
Aucun organe défaillant	$9.5 \pm 10.7$ heures	11
Au moins un organe défaillant	$11.3 \pm 7.6$ heures	20
Décès	$9.1 \pm 8.6$ heures	5

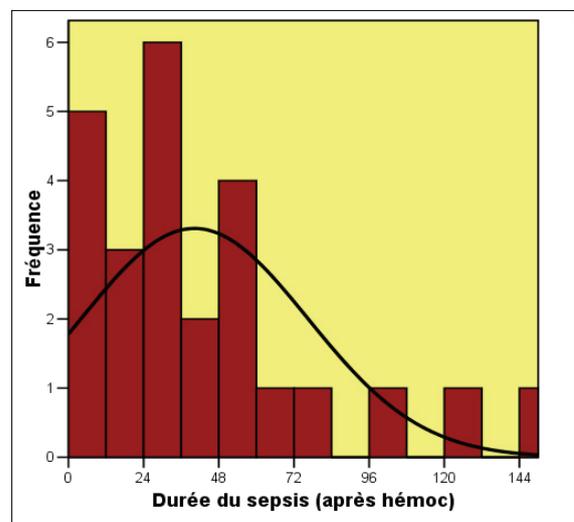
### 3.3.4 Durée du sepsis

La durée clinique du sepsis est décrite dans le tableau 15 et la figure 8.

**Tableau 15** : Durée du sepsis, à partir du prélèvement des hémocultures

Durée du sepsis	Nombre d'enfants	Pourcentage	Cumulé
moins de 12 heures	5	15%	20%
12 à 23 heures	3	9%	32%
24 à 35 heures	6	18%	56%
36 à 47 heures	2	6%	64%
48 à 59 heures	4	12%	80%
60 à 71 heures	2	6%	88%
Plus de 72 heures	3	9%	100%
Décès	5	15%	
Non-déterminé	4	12%	

Un cinquième des sepsis (20%) durent moins de 12 heures après le prélèvement des hémocultures et l'introduction de l'antibiothérapie. La résolution la plus rapide est de 3 heures (6% des enfants). La durée moyenne est de 28 heures, avec une déviation standard importante, de 36 heures. Le percentile 10 est à 3.6 heures alors que le percentile 90 est à 105 heures. Le patient qui a présenté le sepsis le plus long (6 jours, soit 144 heures) a présenté une insuffisance respiratoire et hémodynamique ayant nécessité une intubation et un support par des inotropes. Cinq patients (15%) sont décédés du sepsis, entre 11 heures et 14 jours après le début. Pour quatre autres patients (12%), la durée n'a pu être déterminée, en raison de la faible péjoration clinique pendant le sepsis, et de sa résolution très progressive.

**Figure 8** : Histogramme de la durée du sepsis après les hémocultures

### 3.4 Tableau clinique

#### 3.4.1 Température

La température des enfants, mesurée 24 heures avant le début du sepsis et pendant le sepsis est décrite dans le tableau 16.

**Tableau 16** : Variation de la température, 24 heures avant et pendant le sepsis

	Températures moyennes		
	Isolettes	Enfants	Différence
24 heures avant le sepsis	33.2° ± 2.4°	36.8° ± 0.4°	3.6° ± 2.5°
Pendant le sepsis	33.6° ± 2.8°	36.9° ± 0.8°	3.3° ± 3.0°
	<i>p=0.23</i>	<i>p=0.22</i>	<i>p=0.56</i>

La température moyenne des enfants ou des isolettes n'a pas varié de façon significative au cours du sepsis. Par contre, la variabilité des températures (déviation standard), tant des enfants que de leur isolette, a légèrement augmenté pendant le sepsis.

#### 3.4.2 Signes vitaux

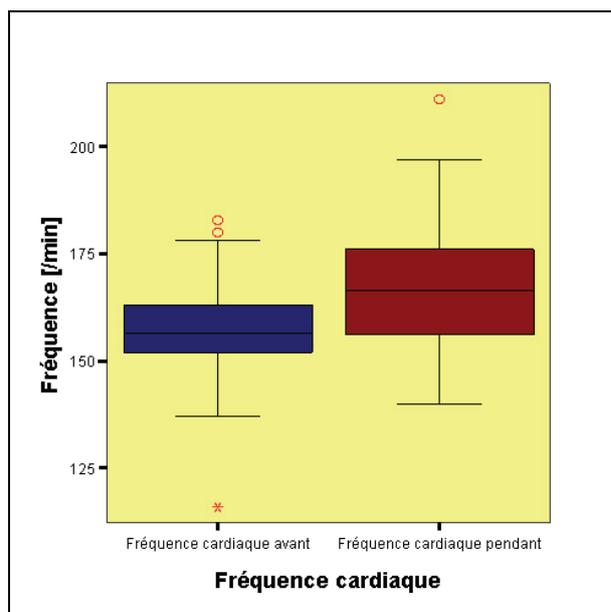
La variation des signes vitaux, entre la période avant le sepsis et pendant le sepsis lui-même, est décrite dans le tableau 17 et dans les figures 9 et 10.

**Tableau 17** : Variation des signes vitaux, 24 heures avant et pendant le sepsis (FC, fréquence cardiaque ; TAM, tension artérielle moyenne ; FR, fréquence respiratoire ; Sat, saturation en oxygène)

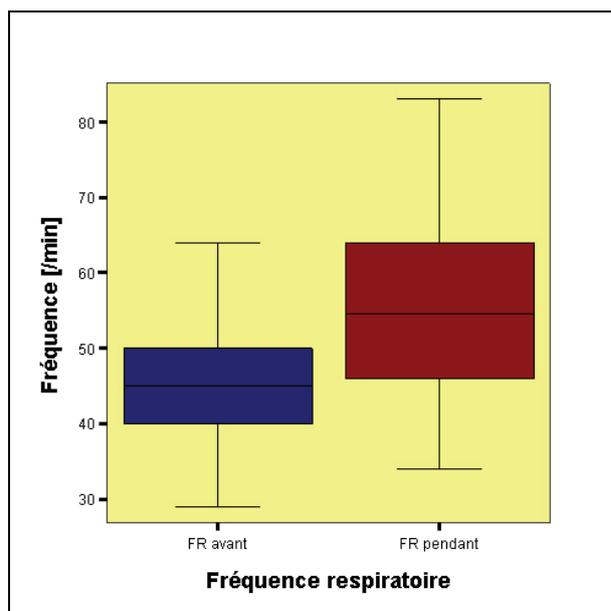
	FC	TAM	FR	Sat.
24 heures avant le sepsis	157±12	44.3±7	46±9	97±3
Pendant le sepsis	166±16	45.3±10	57±12	95±4
Variation	5.7%	3.9%	17.5%	-2.0%
	<i>p&lt;0.01</i>	<i>p=0.52</i>	<i>p&lt;0.01</i>	<i>p=0.03</i>

Trois paramètres évoluent de façon significative : la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et la saturation en oxygène.

Un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* se traduit par une tachycardie avec un discrète augmentation de la fréquence cardiaque (figure 9), par une tachypnée avec une fréquence respiratoire (figure 10) qui augmente de plus 20% en moyenne et une légère désaturation. Aucune variation significative de la tension artérielle moyenne n'a été retrouvée.



**Figure 9** : Variation de la fréquence cardiaque, 24 heures avant et pendant le sepsis



**Figure 10** : Variation de la fréquence respiratoire, 24 heures avant et pendant le sepsis

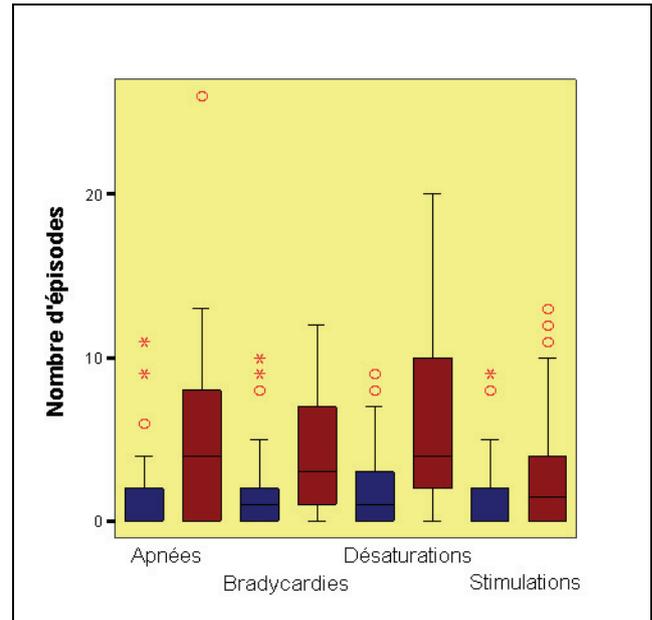
### 3.4.3 Evolution clinique

La variation du nombre d'épisodes d'apnées, de désaturations, de bradycardies, et du nombre de stimulations apportées à l'enfant est décrite dans le tableau 18 et dans la figure 11.

**Tableau 18** : Evolution du nombre moyen d'événements, sur une période de 8 heures, 24 heures avant et pendant le sepsis (désat, désaturations ; brady, bradycardies ; stimul, stimulations)

	Apnées	Désat.	Brady.	Stimul.
24 heures avant le sepsis	1.7 ± 3.0	1.9 ± 2.7	1.7 ± 2.6	1.2 ± 2.3
Pendant le sepsis	5.2 ± 5.6	6.4 ± 5.4	4.1 ± 3.6	3.4 ± 4.2
Variation	+ 3.5	+ 4.5	+ 2.4	+ 2.2
	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$P < 0.01$	$p < 0.01$

Le nombre de bradycardies, apnées, désaturations et stimulations augmentent significativement au cours d'un sepsis à *Staphylocoque epidermidis*. Le nombre de désaturations augmente d'un facteur 3.4, alors que les apnées augmentent d'un facteur 3.1 et les bradycardies d'un facteur 2.5. Le nombre de stimulations est multiplié par 2.8.



**Figure 11** : Evolution du nombre d'apnées, bradycardies, désaturations et stimulations, 24 heures avant et pendant le sepsis

### 3.5 Examens de laboratoires

#### 3.5.1 Evolution générale

Le tableau 19 résume l'évolution moyenne des examens de laboratoire.

**Tableau 19** : Evolution moyenne des paramètres biologiques, 24 heures avant et pendant le sepsis (Hb, hémoglobine ; NS, neutrophiles segmentés, NNS, neutrophiles non-segmentés ; BE, excès de base)

	24 heures avant	Pendant le sepsis	Variation	n	p
<b>Hb</b>	117 ± 21	111 ± 24	-6	28	0.04
<b>Plaquettes</b>	227 ± 128	205 ± 135	-22	26	0.24
<b>Leucocytes</b>	12.9 ± 4.9	16.4 ± 10.5	+3.5	26	0.12
<b>NS</b>	46 ± 19	46 ± 21	0	26	0.95
<b>NNS</b>	3.4 ± 3.3	14.5 ± 12.2	+11.1	26	<0.01
<b>CRP</b>	15 ± 8	76 ± 50	+61	19	<0.01
<b>pH</b>	7.30 ± 0.07	7.23 ± 0.09	-0.07	32	<0.01
<b>pCO<sub>2</sub></b>	46.9 ± 9.6	54.4 ± 16.4	+7.5	32	<0.01
<b>BE</b>	-2.8 ± 4.5	-4.4 ± 4.5	-1.6	32	<0.01
<b>Glycémie</b>	5.5 ± 2.2	6.4 ± 2.7	+0.9	30	0.03

Au moment du sepsis, on assiste globalement à un syndrome inflammatoire avec une déviation gauche mais sans réelle leucocytose, ainsi qu'une augmentation de la CRP. Par contre, il n'y a pas de thrombocytopénie statistiquement significative. On assiste aussi à l'apparition de signes d'hypoperfusion périphérique avec une augmentation d'une acidose métabolique, à laquelle s'ajoute une hypercapnie.

#### 3.5.2 Neutrophiles et déviation gauche

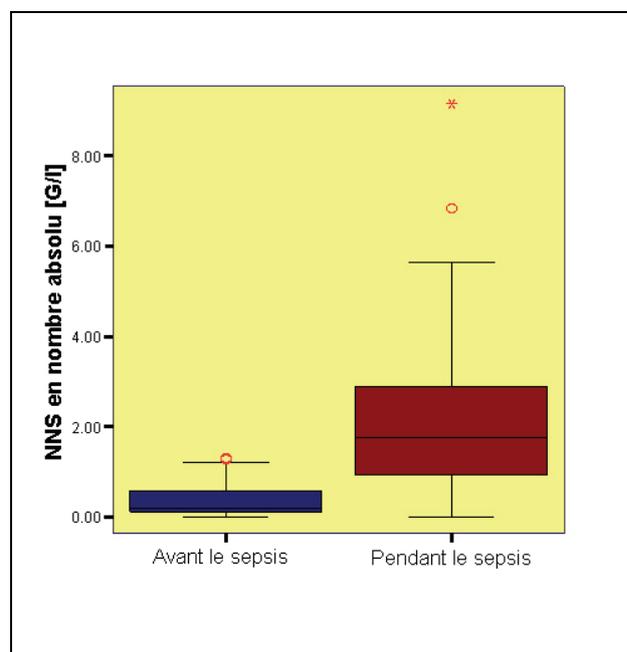
Comme une déviation gauche peut être définie selon trois méthodes différentes (voir *Méthode*), nous avons évalué les résultats des examens selon ces différentes définitions<sup>16</sup>.

En utilisant la définition tenant compte du nombre absolu de neutrophiles non-segmentés (NNS), il apparaît que 24 heures avant le sepsis, aucun enfants ne présente le critère d'une déviation gauche. Par contre, pendant le sepsis, plus de la moitié (58%) des enfants présentent une déviation gauche (tableau 20 et figure 12).

**Tableau 20** : Variation du nombre de neutrophiles non-segmentés, 24 heures avant et pendant le sepsis (NNS, neutrophiles non-segmentés)

NNS [G/l]	Avant le sepsis	Pendant le sepsis
< 1.5	27 (100%)	14 (42%)
1.5 à 2.9	0 (0%)	11 (33%)
3.0 à 4.4	0 (0%)	2 (6%)
4.5 à 5.9	0 (0%)	4 (12%)
6.0 à 7.4	0 (0%)	1 (3%)
> 7500	0 (0%)	1 (3%)
Non-déterminé	7	1

p<0.01



**Figure 15** : Variation du nombre de neutrophiles non-segmentés, 24 heures avant et pendant le sepsis

En définissant une déviation gauche par le rapport NNS/NS > 0.3, trois enfants (11%) ont une déviation gauche déjà présente avant le sepsis. Pendant le sepsis, la proportion d'enfant avec une déviation gauche est de onze (33%) enfants (p=0.03).

Si l'on détermine la déviation gauche par le rapport NNS/neutrophiles > 0.2, un enfant (4%) présente une déviation gauche déjà antérieurement au sepsis, et quatorze enfants (42%) ont une déviation gauche pendant le sepsis (p<0.01).

Pour un sepsis à *Staphylocoque epidermidis*, on peut comparer les différentes caractéristiques de ces définitions de déviation gauche, en les assimilant à un test diagnostique différent.

**Tableau 21** : Validité des (NNS, neutrophiles non-segmentés ; NS, neutrophiles segmentés ; NT, neutrophiles totaux ; VPP, valeur prédictive positive ; VPN, valeur prédictive négative)

	NNS>1.5	NNS/NS>0.3	NNS/NT>0.2
<b>Sensibilité</b>	58%	33%	42%
<b>Spécificité</b>	100%	89%	96%
<b>VPP</b>	100%	79%	93%
<b>VPN</b>	68%	53%	59%

En terme de sensibilité et spécificité, le tableau 21 montre que le meilleur test pour définir une déviation gauche soit le nombre absolu de neutrophiles non-segmentés supérieur à 1.5 G/l. En utilisant ce critère, la valeur prédictive positive (VPP) est de 100%.

### 3.5.3 Protéine c-réactive

L'évolution de la protéine c-réactive (CRP), au cours du sepsis, est donnée dans le tableau 22.

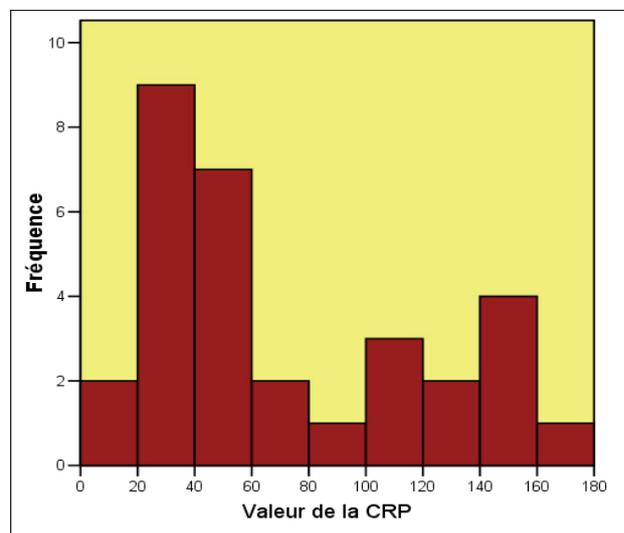
**Tableau 22** : Variation moyenne de la protéine c-réactive (CRP), 24 heures avant et pendant le sepsis

CRP [mg/l]	Avant le sepsis	Pendant le sepsis
0 à 19	17 (77%)	2 (6%)
20 à 39	5 (23%)	9 (29%)
40 à 99	0 (0%)	10 (32%)
> 100	0 (0%)	10 (32%)

$p < 0.01$

La CRP moyenne en dehors d'un sepsis est de  $14 \pm 8$ , alors qu'elle est de  $76 \pm 50$  (de 10 à 166) pendant un sepsis. Lors d'un sepsis à *Staphylocoque epidermidis*, 6% des enfants ont une CRP dans la norme et 61% des enfants ont

une valeur comprise entre 20 et 100 mg/l. Seuls dix enfants (32%) ont une valeur de CRP dans la zone habituelle d'une infection bactérienne (plus que 100 mg/l). La distribution de la CRP (figure 16) montre un premier pic pour des valeurs entre 20 et 60, puis un second pic, moins important mais plus large, dans la zone bactérienne, à plus de 100.



**Figure 16** : Histogramme de la valeur de la CRP, pendant le sepsis.

Dans un contexte de sepsis à *Staphylocoque epidermidis*, en utilisant la valeur normale de la CRP (inférieure à 20 mg/l) comme limite, on obtient un test avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 77%. La valeur prédictive positive est de 85% et la valeur prédictive négative est de 89%.

## 3.6 Traitement

L'antibiothérapie initiale, administrée avant l'identification du germe responsable, est décrit dans le tableau 23.

**Tableau 23** : Traitement initial du sepsis à *Staphylocoque epidermidis* (Genta, gentamicine ; vanco, Vancomycine ; amoxi, amoxicilline)

Antibiothérapie initiale	Nombre d'enfants	Pourcentage
Genta + vanco	18	53%
Genta + amoxi	6	18%
Genta + amoxi + métronidazol	1	3%
Genta + teicoplanine	2	6%
Genta + flucloxacilline	1	3%
Vanco	1	3%
Vanco + imipenem	2	6%
Vanco + ceftriaxone	1	3%
Vanco + amoxicilline	1	3%
Pas de traitement	1	3%

Tous les enfants sauf un ont été traités par antibiotique. Le seul enfant à n'avoir pas été traité a été considéré comme une

contamination dans un contexte d'un syndrome de bradycardies-apnées.

Le traitement initial le plus courant (53% des enfants) est l'association d'amoxicilline et de Gentamicine. Chez 18% des enfants, en raison d'une suspicion d'infection par un *Staphylocoque doré*, on a remplacé l'amoxicilline par de la Vancomycine.

Après réception de l'antibiogramme avec le spectre de sensibilité du germe aux antibiotiques, 11 enfants (32%) ont continué à recevoir l'antibiothérapie initiale, alors que 23 enfants (68%) ont bénéficié d'une modification du traitement. Parmi ceux-ci, quatorze enfants ont eu une monothérapie (9 fois Vancomycine, 5 fois Teicoplanine), huit une bithérapie et un enfant a reçu une trithérapie (Vancomycine, Gentamicine et Metronidazol).

Trois enfants étaient infectés par un germe résistant à la Gentamicine, dont deux ont continué à recevoir malgré tout cet antibiotique.

## 3.7 Evolution

### 3.7.1 Multiple Organ Failure (MOF)

La répercussion du sepsis, en terme de défaillance d'organe, est décrite dans le tableau 24.

**Tableau 24** : Prévalence d'une défaillances d'organes, par système (SNC, système nerveux central)

Système insuffisant	Nombre d'enfants	Prévalence
Cardio-vasculaire	6	18%
Respiratoire	11	32%
SNC	2	3%
Hépatique	1	3%
Rénale	2	6%
Anémie	4	12%
Thrombocytopénie	11	32%
Neutropénie	4	12%
Trouble de la crase	6	18%

Près d'un tiers des enfants (32%) ont une insuffisance respiratoire, et 18% ont présenté une insuffisance cardio-vasculaire. Les atteintes des autres systèmes ont été plus rares, à part le système hématologique, avec un nombre élevé de thrombocytopénie (32%), de trouble de la crase (18%), d'anémie (12%) et de neutropénie (12%).

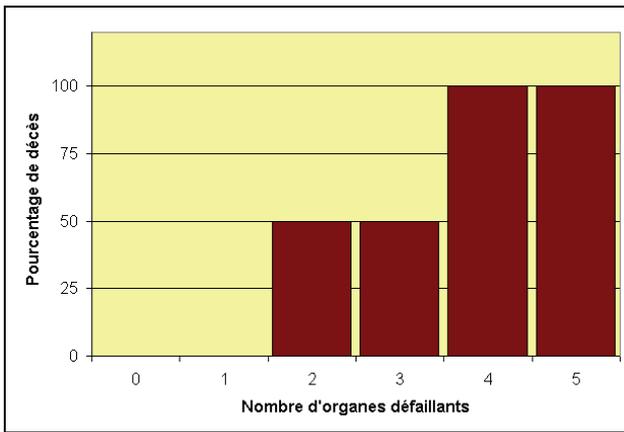
En se basant sur les critères ci-dessus, on peut évaluer le nombre d'organes insuffisants et le comparer au pronostic (tableau 25).

**Tableau 25** : Nombre de défaillances d'organes, chez les enfants survivants et décédés

Nombre de systèmes atteints	Enfants survivants (n=29)	Enfants décédés (n=5)
0	22 (100%)	0 (0%)
1	4 (100%)	0 (0%)
2	2 (50%)	2 (50%)
3	1 (50%)	1 (50%)
4	0 (0%)	1 (100%)
5	0 (0%)	1 (100%)

$p < 0.01$

Près des trois quarts des enfants ayant survécus au sepsis (73%) n'ont eu aucune défaillance d'organe. Par contre, les enfants décédés avaient tous au moins deux systèmes défaillants (figure 17). Avec quatre ou cinq systèmes défaillants, il n'y a aucun survivant. Le seuil pour une probabilité de survie de 100% est de moins de deux systèmes défaillants.



**Figure 17** : Mortalité attribuée au sepsis à *Staphylocoque epidermidis*, en fonction du nombre d'organes défaillants

### 3.7.2 Complications

Les complications du sepsis survenant dans la période de 10 jours après le début du sepsis sont décrites dans le tableau 26.

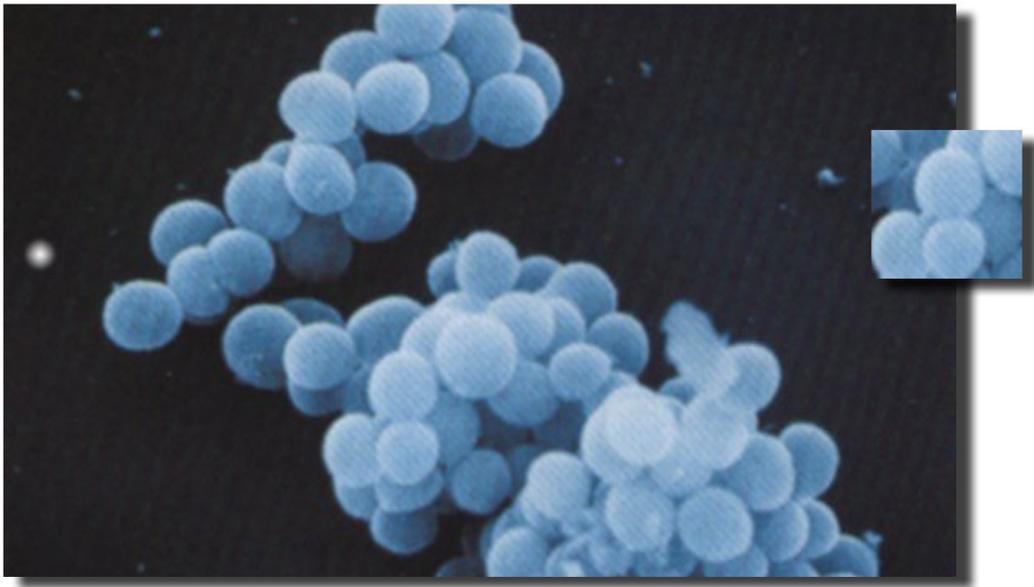
**Tableau 26** : Prévalence des complications survenant dans les 10 jours après le sepsis

Complications	Nombre d'enfants	Prévalence
Décès	5	15%
Méningite	2	6%
NEC	1	3%
Surdité	1	3%

Le nombre global de décès est de 15%, la survie à un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* étant donc de 85%.

Des complications ne surviennent, chez les enfants survivants, que dans 12% des cas. Parmi les 29 enfants ayant survécu au sepsis, il y a eu deux méningites, une NEC et une surdité. A plus long terme, il n'y a que la surdité qui ait représenté une séquelle, la NEC et les méningites ayant évolué favorablement.

# 4 DISCUSSION



## 4.1 Epidémiologie

Les sepsis nosocomiaux à *Staphylocoque epidermidis* surviennent chez 6.3% des grands prématurés, principalement entre le 10<sup>ème</sup> et le 20<sup>ème</sup> jour de vie. Les facteurs de risques principaux sont un petit âge gestationnel, un petit poids de naissance, la durée des différents équipements (voies centrales, tube endotrachéal) et certaines pathologies liées à la prématurité, principalement l'entérocolite nécrosante. Globalement, un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* traité correctement a un bon pronostic, à moins qu'il ne s'accompagne de défaillances multi-organiques.

### 4.1.1 Prévalence du *Staphylocoque epidermidis*

Cette étude montre que le sepsis néonatal nosocomial est une pathologie fréquente chez les grands prématurés, survenant chez plus de 12% des grands prématurés nés à Genève. Le germe le plus fréquemment en cause est le *Staphylocoque epidermidis*, qui est retrouvé dans la moitié des sepsis, soit chez 6.3% de tous les grands prématurés. Cette proportion se retrouve dans les autres études épidémiologiques<sup>3 5 9</sup>.

La prédominance de germe s'explique en partie par ses caractéristiques micro-biologiques. En effet, le *Staphylocoque epidermidis* est un saprophyte habituel de la peau, dont la colonisation se fait dans les premières heures de vie<sup>8 18</sup>, soit lors du passage à travers le canal vaginal, soit par contamination à partir du personnel soignant. Il devient pathogène quand il pénètre dans le corps par des brèches cutanées ou à partir de la muqueuse intestinale lésée, ou encore en colonisant des cathéters. En effet, certaines variétés de *Staphylocoque epidermidis* sont capables d'adhérer, grâce à leur surface cellulaire hydrophobe, à la surface de matériaux amorphes utilisés pour la fabrications de cathéters<sup>19</sup>. Ces bactéries produisent ensuite un important biofilm (slime) de polysaccharides, qui leur permet de continuer à coloniser le cathéter et d'être ainsi relativement protégé des antibiotiques. De plus, ces polysaccharides ont une activité immunomodulatrice, en inhibant le chimiotactisme et en diminuant la phagocytose des neutrophiles et la production des mononucléaires. La proportion des souches de *Staphylocoque epidermidis* qui colonisent la peau des grands prématurés augmente progressivement au cours du séjour aux soins intensifs<sup>20</sup>, et les souches qui

produisent de grandes quantités de biofilm se retrouvent plus souvent chez les patients qui ont développé un sepsis<sup>21</sup>.

Faisant partie de la flore cutanée normale, le *Staphylocoque epidermidis* est souvent considéré comme un contaminant. Il est cependant le pathogène responsable de sepsis<sup>9</sup>, de méningites, de glomérulonéphrites ou encore d'entérocolites nécrosantes<sup>22 23</sup>. Dans cette dernière pathologie, le *Staphylocoque epidermidis* produit le plus souvent une toxine appelée Delta-like, qui s'apparente à la toxine delta du *Staphylocoque aureus*, laquelle est entéropathique. Dans notre étude, nous avons retrouvé deux prématurés qui ont présenté un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* alors qu'ils avaient un diagnostic d'entérocolite nécrosante.

### 4.1.2 Contamination ou infection

Une des difficultés principales d'une étude des sepsis néonataux à *Staphylocoque epidermidis* est la distinction entre une réelle infection et une contamination du prélèvement. Pendant de nombreuses années, la présence de ce germe dans des hémocultures était systématiquement considérée comme une contamination. Puis on s'est aperçu que ce germe pouvait aussi être pathogène. Dès lors s'est posée la question des critères à adopter pour différencier ces deux situations.

Certains auteurs ont essayé de définir ces critères<sup>5</sup>, de façon rétrospective. Une infection certaine a ainsi été définie par la présence de *Staphylocoque epidermidis* dans deux hémocultures prélevées à deux jours d'intervalle, ou la présence d'une seule hémoculture positive mais avec une CRP

augmentée dans les deux jours. On peut aussi définir une infection possible par la présence d'une hémoculture positive ayant nécessité au moins cinq jours de traitement antibiotique adapté à un sepsis. Dans une étude<sup>5</sup>, une contamination est jugée probable si il n'y a qu'une seule hémoculture positive et que la CRP soit normale ou qu'il n'ait pas eu besoin d'un traitement antibiotique.

Une autre étude a déterminé, de façon prospective, la probabilité d'une contamination en se basant sur le nombre de germe présents dans les hémocultures<sup>24</sup> (quantifié en Colony Forming Units, CFU). Ainsi, il semble que la présence de plus de 38 CFU soit fortement corrélée à une réelle infection, alors que les contaminations ne se retrouvent que dans des hémocultures avec moins de 5 CFU. A Genève, les résultats d'hémocultures sont donnés en terme de nombre de bactéries par millilitre.

Dans la pratique quotidienne du service des Soins Intensifs de Pédiatrie et de Néonatalogie, la décision quant à la signification d'une hémoculture positive pour un *Staphylocoque epidermidis* est prise en se basant sur la clinique et l'évolution sous antibiotique. Aucun protocole précis n'est établi, et ce sont les cliniciens qui déterminent l'importance à accorder aux résultats d'hémoculture, selon leurs propres expériences et connaissances. Dans notre série, l'hémoculture positive pour un *Staphylocoque epidermidis* n'a été considérée une contamination que pour un seul patient. Celui-ci n'a pas été traité par antibiothérapie et son évolution a été lentement favorable.

### 4.1.3 Facteurs de risques

Toutes les études s'accordent à souligner l'importance de l'âge gestationnel et du poids de naissance, quand au risque de développer un sepsis à *Staphylocoque epidermidis*. Cette étude montre qu'un enfant né à 24 semaines de gestation a un risque cinq fois plus élevé de développer un sepsis qu'un enfant né après 30 semaines. Ceci peut s'expliquer par le fait que enfant né à 24 semaines nécessitera des soins plus importants et plus longtemps qu'un enfant né plus tardivement. Il en est de même pour le poids de naissance. De plus, les prématurés ont un système immunitaire encore immature, et sont donc plus sensible aux infections invasives.

Cette étude semble indiquer qu'une antibiothérapie antérieure au sepsis est associée à un risque plus élevé de développer ultérieurement un sepsis sévère. Ce résultat n'est pas statistiquement significatif, en raison probablement de la petite taille du collectif étudié.

Notre étude met en évidence la présence, dans un quart des cas de sepsis à *Staphylocoque epidermidis*, d'une lésion cutanée susceptible d'être à l'origine de l'infection. Il est donc judicieux d'avoir un seuil de suspicion abaissé pour un prématuré qui péjore un syndrome brady-apnéique alors qu'il présente une lésion cutanée.

Ainsi, notre étude ne permet pas de déterminer l'importance de tous ces facteurs de risque, en raison de l'absence de groupe contrôle. Par contre, nous avons pu déterminer la fréquence de ces facteurs de risque parmi les prématurés ayant fait un sepsis à *Staphylocoque epidermidis*. Les sepsis sont plus nombreux chez les prématurés nés à un âge gestationnel bas ou avec un petit poids de naissance. Plus de trois-quart des prématurés avaient un cathéter veineux central lors du sepsis, et tous autant étaient alimentés de façon parentérale.

### 4.1.4 Age lors du sepsis

L'âge moyen lors du sepsis dans notre étude est de 14 jours, et il est de 17 jours dans une grande série américaine<sup>5</sup>. La grande majorité des sepsis interviennent avant le 21<sup>ème</sup> jour. Il est probable que le pic de risque de sepsis soit due au fait que les bactéries ont besoins d'une incubation de plusieurs jours afin de coloniser le cathéter et se multiplier afin d'avoir une charge infectieuse suffisante pour devenir pathogène. De plus, plus l'enfant est âgé, moins il a besoins de soins invasifs. Un grand prématuré est équipé dès sa naissance avec un cathéter ombilical artériel et veineux, est alimenté par nutrition parentérale puis par une sonde naso-gastrique. Il est souvent intubé, ou bénéficie d'une CPAP nasale, avec un risque de nécrose cutanée non-négligeable. Progressivement, il arrive à se passer de cet équipement, ce qui diminue sont risque de développer un sepsis. De plus, en grandissant, son système immunitaire devient plus compétant, et lui permet de mieux lutter contre ces pathogènes.

## 4.2 Aspects cliniques

Les sepsis nosocomiaux à *Staphylocoque epidermidis* se présentent cliniquement avec une augmentation du nombre de bradycardies, apnées et désaturations. Les autres symptômes, comme une hypotonie ou une instabilité thermique ne sont que rarement présents. Certains signes vitaux varient aussi au cours du sepsis, qui s'accompagne principalement d'une tachycardie et d'une tachypnée. Il faut en générale environ une dizaine d'heures au clinicien pour décider que la péjoration clinique mérite des examens paracliniques. Les examens de laboratoires révèlent souvent un syndrome inflammatoire modéré avec une leucocytose, une déviation gauche et une augmentation moyenne de la CRP. Le traitement initial le plus souvent utilisé est une combinaison d'Amoxicilline et de Gentamicine, adapté ensuite selon l'antibiogramme. Traité convenablement, la phase symptomatique d'un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* ne dure en général qu'une journée. Le pronostic est directement proportionnel au nombre de défaillances d'organes, aucun enfant ne survivant avec plus de trois systèmes insuffisants.

### 4.2.1 Paramètres cliniques

La péjoration d'un **syndrome brady-apnéique** est un problème quotidien pour tout médecin travaillant aux soins intensifs de néonatalogie. Les étiologies en sont multiples, et il est indispensable d'envisager une pathologie cardiaque (canal artériel persistant), une infection ou une hémorragie intracérébrale.

Cette étude permet de quantifier le syndrome brady-apnéique classiquement associé à un sepsis. En effet, nous démontrons que le nombre de bradycardies, d'apnées et de désaturations sont significativement accrues lors du sepsis. Ce sont les désaturations et les apnées qui augmentent le plus (plus de 3 fois), alors que le nombre de bradycardies est multiplié par 2.5. Le nombre de stimulations nécessaires est aussi plus important en période de sepsis. Ainsi, un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* se manifeste par une perturbation significative de l'état clinique du prématuré, même si ce germe est souvent encore considéré comme étant peu pathogène,

La mesure du nombre d'épisodes de bradycardies, désaturations et apnées est dépendante de l'infirmière qui s'occupe de l'enfant. En effet, l'observation des infirmières montre une grande variété dans l'interprétation d'une apnée, d'une désaturation ou d'une bradycardie, dont même les définitions ne leur sont pas connues de façon homogène. Il existe de plus une grande disparité dans la façon de

différencier un épisode de longue durée d'une salve ou encore de plusieurs épisodes rapprochés dans le temps. Malgré tout, la différence étant statistiquement est cliniquement significative, il est vraisemblable que les variations entre les relevés des différentes infirmières s'équilibrent.

La variation des **signes vitaux** montre l'importance qu'ils peuvent revêtir dans la décision de prise en charge d'un prématuré qui péjore son syndrome brady-apnéique. En moyenne, la fréquence cardiaque (+6%) et surtout la fréquence respiratoire (+18%) sont significativement augmentées lors du sepsis. Par contre, la tension artérielle ne varie pas de façon significative, de même que la température. Même si la température mesurée du prématuré n'est pas autorisée à varier, étant donné que l'incubateur est réglé pour maintenir une température constante, on s'attendrait à observer une variation de la température de l'isolette. Mais il n'en est rien. Il se pourrait que ceci soit dû à une instabilité thermique allant parfois vers la fièvre, parfois vers l'hypothermie, mais que le résultat statistique ne permette pas d'y trouver une tendance. En ce qui concerne la saturation en oxygène, bien que la modification soit statistiquement significative ( $p=0.03$ ), la variation est trop faible pour être cliniquement significative (-2%).

Alors que nous nous sommes concentrés sur les paramètres utilisés dans la pratique quotidienne, d'autres approches, plus

techniques, ont été étudiées afin d'améliorer le diagnostic précoce d'un sepsis. Récemment, des troubles discrets du rythme cardiaques ont été décrits<sup>25</sup>, consistant en une diminution de la variabilité du rythme cardiaque et des décélérations brèves. Ces perturbations légères du rythme cardiaque ont été étudiées en analogie avec les anomalies du tracé fœtal obtenu au cardio-tocogramme. Tout comme lors des souffrances fœtales, on assiste lors de sepsis à une diminution de la micro-variabilité du rythme cardiaque et à de courtes décélérations. Un élément surprenant est la présence de ces anomalies jusqu'à 24 heures avant que la suspicion d'un sepsis soit évoquée. Mais ceci demande une analyse informatique complexe du tracé, et n'est pas encore disponible dans la pratique quotidienne.

Les autres signes cliniques, comme une hypotonie ou une péjoration de l'état général ne semblent pas être des critères importants pour décider de prélever des hémocultures et de débuter un traitement antibiotique. En effet, seul deux enfants ont eu des hémocultures sur la base d'une hypotonie. Tous les autres ont eu ces examens en raison soit d'une péjoration d'un syndrome brady-apnéique soit de perturbation biologiques.

#### 4.2.2 Paramètres inflammatoires

Les éléments fournis par les examens para-cliniques, et principalement les paramètres inflammatoires, sont essentiels au clinicien qui doit décider si un enfant doit bénéficier d'une antibiothérapie pour une suspicion de sepsis. Les paramètres inflammatoires les plus importants sont le nombre de leucocytes et leur répartition, ainsi que la CRP.

Classiquement, en période néonatale, une **déviati on gauche** qui serait un signe d'infection, est définie par un rapport du nombre de neutrophiles non-segmentés sur le nombre de neutrophiles segmentés ou totaux<sup>16</sup>. Ceci est dû au fait qu'un nouveau-né a physiologiquement un nombre important de leucocytes, et que le stress de l'accouchement provoque la démarginati on de nombreuses formes jeunes. Cette étude démontre que la définition de déviati on gauche la plus sensible et spécifique est le nombre absolu de neutrophiles non-segmentés, avec une limite à 1.5 G/l.

Mais alors qu'aucun prématuré ne présente de déviati on gauche avant le sepsis, il n'y en a que 58% qui ont des neutrophiles non-segmentés augmentés pendant la période initiale du sepsis. Ceci est probablement dû au fait que la réponse immunitaire des prématurés est incomplète<sup>26</sup>, les neutrophiles ayant un déficit dans le système de chimiotactisme et dans la capacité à détruire les pathogènes, et ce d'autant plus que les réserves sont facilement dépassées, la réponse médullaire étant diminuée chez le prématuré. De plus, tant les macrophages que les lymphocytes ou le système du complément ont une fonction diminuée dans cette population.

Par ailleurs, un sepsis se traduit souvent par une **thrombopénie**, en raison de l'agrégation des plaquettes et à leurs destructions. Mais cet effet n'est pas immédiat, et n'a donc pas d'utilité dans le diagnostic du sepsis. Cette étude ne retrouve par ailleurs aucune différence significative au niveau des thrombocytes, dans la phase initiale du sepsis. Par contre, la thrombopénie dure souvent plus d'une semaine, soit plusieurs jours après la normalisation des autres paramètres.

L'autre paramètre inflammatoire est la **protéine c-réactive** (C-Reactive Protein, CRP), qui est une protéine synthétisée dans le foie, retrouvée dans le sang lors de réaction inflammatoire. En l'absence de syndrome inflammatoire, sa valeur est inférieure à 20. En cas d'infection, la CRP atteint son pic plasmatique en général après 12 à 24 heures. Classiquement, on considère qu'une infection virale se manifeste par un CRP inférieure à 40, et une infection bactérienne aiguë par une CRP au-delà de 100. Notre étude montre que la CRP n'est jamais supérieure à 40 avant le sepsis, alors qu'elle n'est presque jamais (6%) en dessous de 20 lors d'un sepsis. Ainsi, en cas de suspicion de sepsis, une CRP < 20 a une valeur prédictive négative de 89%.

Dans d'autres études, la CRP a aussi été étudiée, mais la valeur moyenne retrouvée dans notre étude (76 mg/l) y est sensiblement plus basse. Ainsi, Ronnestadt<sup>27</sup> a trouvé une variation significative de la CRP au cours d'un sepsis nosocomial chez le grand prématuré, mais d'une façon moins importante quand le germe en cause est un *Staphylocoque epidermidis* (médiane de 23 mg/l pour un *Staphylocoque epidermidis*, contre 58 mg/l pour un *Staphylocoque aureus* et 76 mg/l pour un *Candida*). Par ailleurs, il semble que l'on puisse

améliorer la sensibilité et la spécificité d'une seule mesure de la CRP au moment du sepsis en mesurant cette protéine à trois reprises, à 24 heures d'intervalle. Ainsi, la sensibilité de la CRP pour un sepsis néonatal tardif passe de 61% à 98%<sup>28</sup>. Dans notre pratique quotidienne, étant donné que la décision de traiter est prise rapidement après le bilan paraclinique, il n'est pas d'actualité d'attendre des CRP sériées sur plusieurs jours. Par contre, ceci aide certainement à différencier une réelle infection d'une contamination.

Enfin, un nouveau paramètre inflammatoire est de plus en plus utilisé en pédiatrie, mais pas encore en néonatalogie. Il s'agit de la **Procalcitonine** (PCT), un précurseur de la Calcitonine, produite par les cellules C de la thyroïde. Cette hormone est reconnue pour augmenter au cours d'une infection bactérienne, de façon plus sensible que la CRP ou la leucocytose<sup>29</sup>. A l'heure actuelle, il n'est pas encore prouvé que son dosage permette un meilleur diagnostic d'un sepsis néonatal, mais cette question ne manquera pas d'être étudiée ces prochaines années.

### 4.2.3 Traitement

Le traitement initial d'un sepsis est administré au patient sur la base d'une suspicion clinique d'infection, sans que le germe soit encore mis en évidence. Il faut donc baser l'antibiothérapie sur l'épidémiologie locale. Comme les germes responsables des décès dans les premières heures suivant le début du sepsis<sup>2</sup>, c'est-à-dire avant que l'identification soit connue, sont principalement le *Pseudomonas*, le *Klebsiella*, l'*Escherichia coli* et l'*Entérobacter*, l'antibiothérapie initiale doit viser ces germes. Le traitement généralement recommandé<sup>14</sup> pour un late-onset sepsis est une combinaison d'Oxacilline ou d'Amoxicilline et d'un aminoglycoside, voire de Vancomycine. Cette dernière peut être remplacée par de la Teicoplanine. A Genève, l'**antibiothérapie recommandée** est une bithérapie d'Amoxicilline et de Gentamicine. Si une infection par *Staphylocoque doré* est suspectée, l'Amoxicilline est remplacée par de la Vancomycine, afin de couvrir une éventuelle souche méthicilline-résistante. En plus, en cas de suspicion d'entérocolite nécrosante, il est recommandé d'introduire en plus du Metronidazol.

Par ailleurs, bien que la toxicité de la Gentamicine soit bien établie, certains enfants ont continué à recevoir cet antibiotique alors que l'antibiogramme montrait que le *Staphylocoque epidermidis* y soit résistant. Parmi ces trois enfants, un a présenté par la suite une hypoacousie, diagnostiquée par des potentiels auditifs évoqués. Il est impossible d'attribuer cette invalidité à l'antibiotique, étant donné qu'une surdité peut aussi être une complication de la grande prématurité<sup>30</sup>. Mais il n'y a aucune indication scientifiquement prouvée de continuer à prescrire de la Gentamicine alors qu'un *Staphylocoque epidermidis* y est résistant, aucun synergisme ayant été retrouvé si le ce germe est résistant à la Gentamicine.

Plusieurs études ont évalué l'efficacité d'une antibiothérapie prophylactique de Vancomycine dans le but de réduire la prévalence d'un sepsis nosocomial chez les grands prématurés. Selon une revue de la Librairie Cochrane<sup>31</sup>, cette prophylaxie diminue le nombre global de sepsis de type late-onset, mais aussi des sepsis à *Staphylocoque epidermidis*, dans la population des grands prématurés. Par contre, ceci n'améliore ni la mortalité ni la durée de séjours des prématurés. De plus, le risque d'engendrer une résistance à la Vancomycine n'est pas négligeable.

Il n'y a actuellement pas de consensus sur l'efficacité à adapter les doses selon les taux de Vancomycine et de Gentamicine, une diminution de leurs toxicités n'étant pas clairement démontrée<sup>14</sup>. Mais il semblerait néanmoins que les grands prématurés ont une susceptibilité accrue à la toxicité de ces antibiotiques, tant au niveau rénal que de l'oreille interne. A Genève, il est d'usage de doser les taux pics et résiduels après l'administration de la troisième dose.

La **durée du traitement** dépend de plusieurs facteurs, principalement de la mise en évidence d'un germe et de l'évolution clinique et biologique sous traitement. En cas d'hémocultures positives, la durée recommandée du traitement varie entre 10 et 14 jours<sup>14</sup>.

Si les hémocultures restent négatives après 48 heures, on peut dès lors envisager d'arrêter le traitement antibiotique, la probabilité d'un sepsis étant inférieure à 2%<sup>32</sup>, voire nulle<sup>33</sup>, les *Staphylocoque epidermidis* étant détectés en moyenne après 21.7 heures. A Genève, il est

habituel d'attendre 72 heures avant de considérer que les hémocultures sont stériles. Mais comme il peut arriver qu'une hémoculture soit stérile bien que l'enfant fasse un sepsis, l'arrêt des antibiotiques est décidé en fonction de l'évolution et de la probabilité clinique de sepsis.

#### 4.2.4 Durée du sepsis

Un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* est souvent un événement sub-aigu, dont le **début** est assez insidieux pour le clinicien. En effet, il faut en moyenne plus de 10 heures entre le début d'une péjoration clinique et la décision de prélever des hémocultures. La plupart du temps, bien que l'augmentation du nombre d'épisodes de bradycardies et de désaturations soit nette à posteriori, de tels épisodes sont si courants en néonatalogie qu'il faut qu'ils durent pour que l'équipe soignante s'en inquiète et décide de demander un bilan.

La **durée** d'un sepsis après l'introduction des antibiotiques est variable. En effet, alors que la durée moyenne est d'un peu plus de 24 heures, 20% des sepsis durent moins de 12 heures, alors que la même proportion durent plus de 60 heures. La sévérité du sepsis est proportionnelle à sa durée, les sepsis sévères se résolvant souvent plus lentement, en raison du nombre de systèmes atteints. Le sepsis ayant duré le plus long a ainsi nécessité une intubation et l'administration d'inotropes.

#### 4.2.5 Pronostic du sepsis

Dans la population étudiée, 74% des enfants ayant développé un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* n'ont présenté aucune complication, attribuable au sepsis, à moyen ou long terme. Il y a eu **15% de décès** (5 enfants sur 34), qui avaient tous présentés une défaillance d'au moins deux organes. Les **autres complications** de ces sepsis sont toutes des colonisations d'autres sites par la bactérie à l'origine du sepsis. Nous avons retrouvé du *Staphylocoque epidermidis* dans le

LCR de deux patients, posant ainsi le diagnostic de méningite, et nous avons posé le diagnostic d'entérocolite nécrosante chez un patient. Ces deux pathologies sont connues pour être fréquemment associées à un sepsis à *Staphylocoque epidermidis*.

Le nombre de décès retrouvé dans cette étude est plus important que ceux retrouvés dans la littérature, qui avoisine les 5 à 10%. Ceci s'explique parce que nous avons pris en compte tous les décès survenant dans les 10 jours après le début du sepsis. Nous n'avons pas déterminé les critères permettant de différencier si les décès étaient une conséquence du sepsis ou si celui-ci s'est développé dans un contexte clinique déjà défavorable, facilitant le développement d'une infection. En l'absence de tout critère défini, il paraît néanmoins évident qu'au moins un patient, dont l'histoire est résumée dans l'introduction, a développé un sepsis alors qu'il était déjà en défaillance multi-organique, et que le sepsis qu'il a développé était une infection opportuniste.

Le nombre d'organes atteint est, tant chez l'enfant que chez l'adulte, un élément pronostic connu en terme de survie<sup>17</sup>. Pour le prématuré, aucune étude prospective n'a encore été réalisée, et les critères de l'insuffisance d'un organe ne sont pas clairement établis. Néanmoins, il ressort clairement de cette étude que le **pronostic** vital est fortement influencé par le nombre d'organes défaillants lors du sepsis, la probabilité de décès étant linéairement corrélée au nombre d'organes insuffisants.

Le temps entre le début clinique du sepsis et l'introduction de l'antibiothérapie semble ne pas influencer le pronostic. En effet, il n'y a pas de différence significative dans la sévérité du sepsis, en terme de nombre de défaillances d'organes. Nous n'avons pas réussi à trouver de relation entre le temps qu'il faut pour suspecter un sepsis et donc débiter une antibiothérapie, et la sévérité de la clinique du sepsis

### 4.3 Biais de l'étude

Bien que cette étude se soit déroulée sur 8 ans, il n'y a qu'un **nombre relativement faible** de patients inclus. En effet, bien que nous soyons un des principaux centres de néonatalogie en Suisse, il n'y a qu'environ une cinquantaine de grands prématurés par année. De plus, la prévalence d'un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* étant de moins de 10%, nous n'avons inclus que 34 patients. Or il s'avère qu'il existe de grandes variations dans la présentation clinique et biologique d'un sepsis, et que la déviation standard des résultats est importante.

Cette étude démontre la **grande variabilité de la prise en charge** d'une suspicion de sepsis, tant dans le bilan demandé que dans la prise en charge. La décision de traiter et le choix du traitement dépendent beaucoup du médecin responsable. Certains examens de laboratoires ne sont pas demandés systématiquement, principalement dans l'évaluation des défaillances multiorganiques. Ainsi, il n'est pas possible d'affirmer que tous les prématurés qui ont bien évolués n'ont eu aucune défaillance d'organe, étant donné que ça n'a pas été évalué de façon systématique. En effet, il n'y a pratiquement que les enfants qui ont fait un sepsis cliniquement sévère chez lesquels des défaillances d'organes ont été recherchées.

Un autre biais est la définition de la **période normale** à 24 heures avant le prélèvement des hémocultures. En effet, bien qu'il faille définir un protocole d'étude structuré, et qu'une différence statistiquement significative apparaisse, plusieurs aspects remettent en cause le bien fondé de cette période de 24 heures. Tout d'abord, il apparaît que plusieurs sepsis ont été cliniquement symptomatiques de nombreuses heures avant le prélèvement des hémocultures. De plus, certaines études ont montré qu'il existe des signes précurseurs de sepsis,

longtemps avant le début clinique. Ainsi, Griffin<sup>25</sup> a montré en 2001 déjà que le rythme cardiaque subissait des modifications prédictibles d'un sepsis, détectables plus de 24 heures avant le début clinique. Enfin, certains scores<sup>11</sup> sont eux aussi pathologiques plusieurs heures avant que le clinicien ne demande des hémocultures.

Il semblerait en plus que le nombre réel de bradycardies, apnées, désaturations et stimulations soit sujet à caution. En effet, chaque épisode est relevé par les infirmières dans le cardex infirmier, et il y a de grandes différences sur la façon d'inscrire ces épisodes. Certaines ne différencient pas des salves d'un épisode prolongé, ce qui ne permet pas un décompte représentatif du nombre d'épisodes. De plus, les définitions n'étant pas unanimes, il y a une grande variabilité dans l'interprétation d'un événement. Ceci se traduit par une augmentation des déviations standard mesurées, même si les résultats sont statistiquement significatifs.

L'interprétation d'une augmentation du nombre de bradycardies, d'apnées et de désaturations est plus délicate qu'il n'y paraît dans ce travail, où ne sont considérés que les sepsis à *Staphylocoque epidermidis* et non pas les autres **diagnostics différentiels**. En effet, le clinicien est souvent confronté à une péjoration clinique et il ne s'agit, le plus souvent, d'une étiologie non-infectieuse. Tant une obstruction dans les voies aériennes, la persistance d'un canal artériel perméable qu'une origine centrale attribuée à une immaturité du système nerveux central, et plus rarement à une hémorragie intracrânienne, peuvent être à l'origine d'un tel tableau clinique. Cette étude ne permet pas de définir les signes et symptômes qui sont spécifiques à un sepsis à *Staphylocoque epidermidis*.

## 4.4 Propositions

Un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* est une complication fréquente de la grande prématurité, et entraîne une morbidité et une mortalité importante. Ainsi, il semble judicieux d'essayer de **prévenir** cette pathologie. Comme le facteur de risque principal est l'âge gestationnel, la prévention de la prématurité est primordiale. Des autres facteurs de risque qui peuvent être diminués sont les accès vasculaires et la nutrition parentérale. Il est donc essentiel d'éviter de maintenir des voies veineuses si celles-ci ne sont plus nécessaires aux traitements de l'enfant. Il faut aussi promouvoir l'alimentation orale précoce, pour que la nutrition parentérale puisse être sevrée rapidement.

Une antibiothérapie prophylactique pourrait aussi contribuer à la prévention d'un sepsis nosocomial. Plusieurs études semblent montrer les avantages d'une antibioprofylaxie<sup>31</sup> de Vancomycine, mais celle-ci ne diminuerait pas la mortalité des prématurés. Des études randomisées en double-aveugle sont nécessaires. D'autres pistes, comme l'administration prophylactique de gammaglobulines, sont actuellement investiguées par plusieurs groupes.

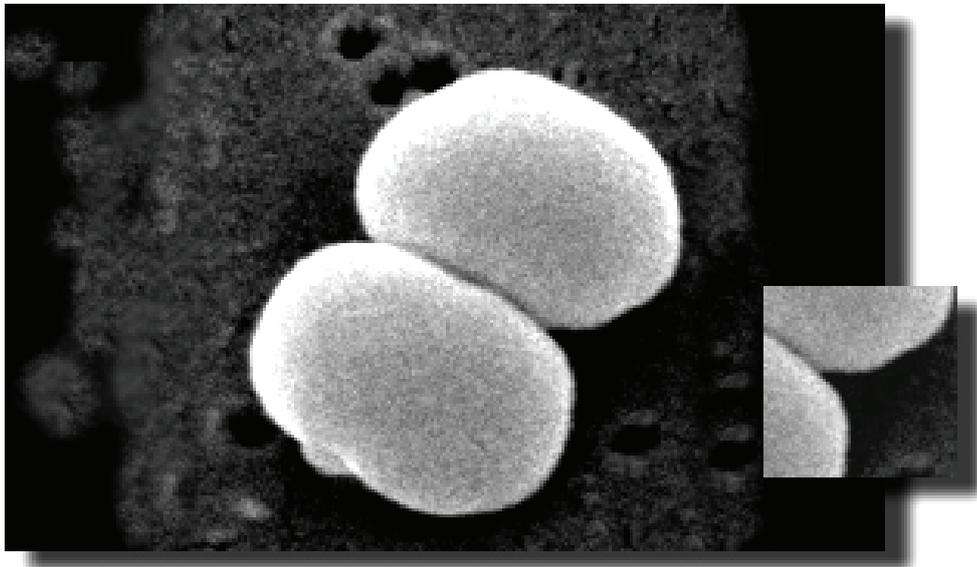
La **prévention secondaire** consiste à dépister et à soigner efficacement les sepsis à *Staphylocoque epidermidis*. Le suspicion clinique étant l'élément déclencheur de la procédure diagnostique et thérapeutique, il est important de former le personnel soignant, tant médical qu'infirmier, à l'appréciation du **syndrome brady-apnéique**. Il semble important de trouver un moyen de refléter son évolution dans le temps, ce qui permettrait de déceler plus rapidement une péjoration clinique, suspecte d'un sepsis. On pourrait ainsi compter le nombre d'épisodes sur une période de 8

heures, en adaptant les cardex infirmiers pour permettre d'y inscrire correctement ces épisodes. Il conviendrait aussi de former le personnel soignant, afin que tous utilisent les mêmes définitions d'une apnée, d'une désaturation ou d'une bradycardie.

Alors que la médecine adulte utilise quotidiennement l'évaluation des **défaillances multiorganiques** dans la prise en charge des patients en milieu intensif, la recherche de telles insuffisances n'est pas habituelle en cas de sepsis, à moins que le prématuré ait déjà un sepsis sévère, ayant nécessité une aide ventilatoire ou cardiotonique. Dans la plupart des cas, une insuffisance rénale, hépatique ou des troubles de la coagulation de sont pas recherchés. Or, il semble important de connaître le nombre de systèmes défaillants pour donner un pronostic. Mais un tel bilan nécessite le prélèvement d'une quantité non négligeable de sang. Il conviendrait donc de déterminer la bilan minimum à effectuer en cas de sepsis.

Enfin, pour prolonger cette étude, il serait intéressant d'évaluer la possibilité de créer un score diagnostic pour déterminer la probabilité d'un sepsis. Pour cela, il faudrait évaluer de façon prospective les paramètres sensibles et spécifiques pour un sepsis, tous germes confondus. En s'aidant des facteurs de risque, de l'âge de l'enfant, de l'importance de son équipement, de son état clinique et des paramètres biologiques, il serait possible de déterminer l'importance de chacun et de construire un score qui donne une probabilité de sepsis, et qui puisse améliorer la prise en charge de ses enfants. Une autre possibilité serait de définir un algorithme décisionnel qui comprendrait ces différents paramètres.

## 5 CONCLUSIONS



Les grands prématurés sont parmi les patients les plus fragiles qu'il nous est donné de soigner, tant par leur immaturité que par leur dépendance à nos soins. Leur état fait que nous devons les soutenir dans la plupart de leurs fonctions, que ce soit par exemple pour l'alimentation, la respiration ou la thermorégulation. Cette dépendance conduit à un nombre important de moyens mis en œuvre pour les aider, comme un tube endotrachéal ou une alimentation parentérale sur une voie veineuse centrale. Mais en raison de cette prématurité, ces solutions conduisent à des complications, qualifiées de nosocomiales puisqu'elles sont induites par les soins. Parmi celles-ci, l'infection nosocomiale peut avoir des conséquences importantes. En effet, le système immunitaire est encore immature et l'équilibre est déjà si précaire qu'une infection, qui ne serait probablement que bénigne chez un autre patient, peut devenir critique chez un prématuré. Le pathogène le plus souvent retrouvé dans ces infections nosocomiales est le *Staphylocoque epidermidis*, un germe présent très rapidement sur la peau des prématurés et qui a la capacité de coloniser les cathéters. Pendant longtemps, le *Staphylocoque epidermidis* a été considéré comme un contaminant des hémocultures, mais il s'est avéré que cette bactérie est à l'origine de plus de la moitié des sepsis chez le grand prématuré, et que ces infections peuvent parfois être sévères, conduisant à une morbidité et mortalité importante.

Le diagnostic précoce d'un tel sepsis est indispensable pour permettre un traitement à même d'éviter un nombre considérable de complications et de décès. Dans notre étude, un sepsis à *Staphylocoque epidermidis* se présente, classiquement entre le dixième et le vingtième jour de vie, comme une péjoration d'un syndrome brady-apnéique, dont le diagnostic différentiel comprend des pathologies telles qu'un canal artériel persistant, une hémorragie intracrânienne ou encore une entérocolite nécrosante. En plus de l'augmentation du nombre de bradycardies, apnées et désaturations, le prématuré présente une tachypnée et une tachycardie. Les autres paramètres, comme la tension artérielle ou l'instabilité thermique n'ont que peu place dans le diagnostic précoce d'un sepsis.

Il faut en générale plus d'une dizaine d'heures pour que le médecin constate que la péjoration

de l'état clinique de l'enfant n'est pas qu'un épiphénomène et qu'il décide de demander un bilan. Plusieurs examens paracliniques permettent de différencier un sepsis d'une autre pathologie présentant un tableau clinique similaire. Mais l'interprétation des résultats doit se faire en connaissant les particularités de la prématurité. En effet, le syndrome inflammatoire qui accompagne en générale un sepsis n'est que rarement très prononcé. Le paramètre le plus spécifique est le nombre absolu de neutrophiles non-segmentés, mais il n'est augmenté que chez un peu plus de la moitié des sepsis à *Staphylocoque epidermidis*. La CRP est aussi un examen indispensable dans le bilan d'un éventuel sepsis, même si sa spécificité est moindre. Néanmoins, une CRP supérieure à 40 mg/l est toujours pathologique. Les autres examens de laboratoires, que ce soit la glycémie, l'analyse des gaz du sang ou le nombre de thrombocytes, n'apportent que peu d'informations permettant le diagnostic de sepsis.

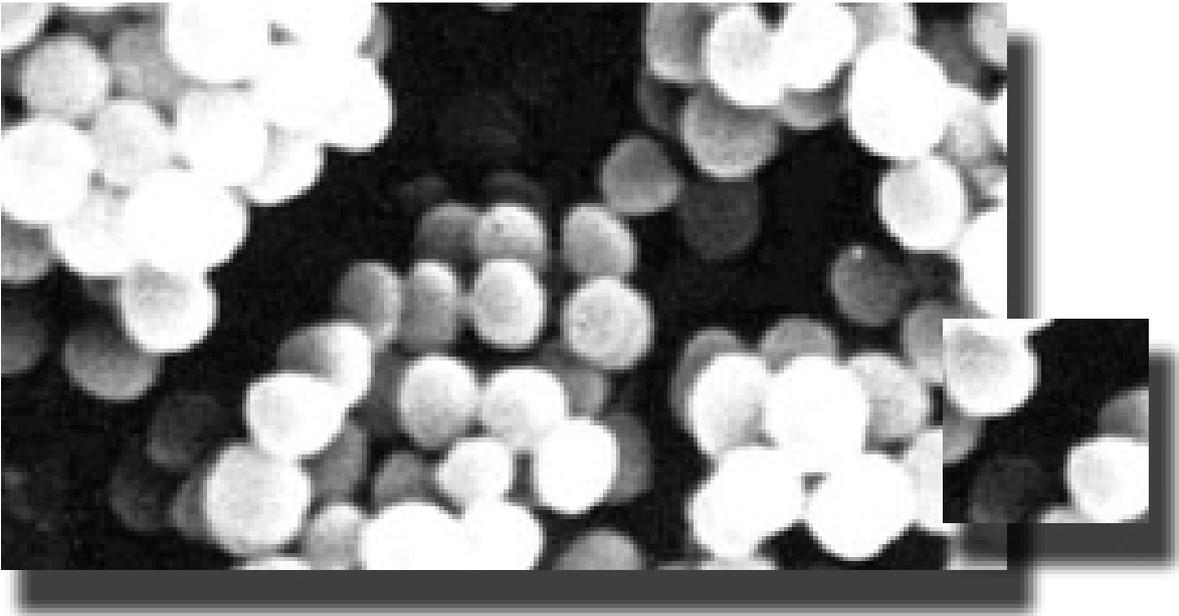
Une fois qu'un sepsis est soupçonné, et en attendant les résultats des hémocultures, le plus souvent positives en moins de 48 heures, il convient d'introduire un traitement antibiotique. Les recommandations, basées sur la probabilité du germe impliqué, sont une combinaison d'Amoxicilline et de Gentamicine, ou de Vancomycine et de Gentamicine si un *Staphylocoque aureus* est éventuellement soupçonné. Sous traitement, les complications chez les survivants sont rares, et la mortalité est inférieure à 15%. Les prématurés les plus à risque de décès sont ceux qui développent des défaillances de plus d'un organe, que ce soit des insuffisances cardiaques, respiratoires, rénales ou autres. Il n'y a eu aucun survivant parmi les enfants avec plus de trois systèmes défaillants.

Cette étude montre la fréquence du sepsis à *Staphylocoque epidermidis* chez les grands prématurés, et l'importance pour le clinicien d'en connaître le tableau clinique, afin d'entreprendre au plus vite le traitement approprié. Cette étude permet aussi de proposer plusieurs améliorations de la prise en charge des grands prématurés. La prévention primaire (diminution du nombre de prématurés, ablation des cathéters inutiles, sevrage aussi rapide que possible de la nutrition parentérale) et secondaire (diagnostic précoce, traitement antibiotique adapté) est essentielle. Il semble

par ailleurs que le diagnostic pourrait être amélioré, en comptabilisant le nombre d'apnées, de désaturations et de bradycardies sur une période de 8 heures, afin de pouvoir déceler rapidement une péjoration significative. Il faudrait envisager un dépistage plus systématique des défaillances d'organes, afin de mieux connaître le pronostic du sepsis et de prendre ainsi les décisions qui s'imposent. Il

conviendrait enfin d'étudier la sensibilité et la spécificité de différents paramètres, comprenant les principaux facteurs de risque, les paramètres cliniques et les examens de laboratoires, afin de proposer un score de probabilité de sepsis. Mais ceci implique une nouvelle étude, prospective, afin d'inclure les autres étiologies à la péjoration clinique et d'éviter de nombreux biais statistiques.

# 6 ANNEXES



## Remerciements

*Cette thèse de doctorat a été un travail de longue haleine, s'étendant sur plusieurs années, de l'élaboration initiale aux ultimes corrections. Je voudrais remercier ma famille pour leur patience et leur soutien, en particulier mes enfants, Noreen et Elliott. Toute ma gratitude va aussi à ma femme, Evelyne, qui est aussi infirmière aux soins intensifs pédiatriques et qui m'a expliqué les aspects techniques des soins aux prématurés. Mais elle a surtout su me supporter et m'encourager pendant tout ce temps.*

*Je remercie aussi toute l'équipe des soins intensifs, et principalement Prof. Berner, Dr Rimensberger et Dr Pfister, qui m'ont initié à cette médecine si spécifique, et qu'ils m'ont appris à aimer. De plus, Prof. Berner m'a aidé à comprendre les finesses de la prise en charge des prématurés, et ses conseils ont été aussi appréciables qu'indispensables.*

*Enfin, je suis rempli de tristesse en pensant à tous ces enfants nés si prématurément, qui sont si fragiles et innocents. Le début de leurs vies est souvent rempli de douleur, même si nous faisons tout pour les soulager, et ceux qui développent un sepsis ne souffrent que d'avantage. J'espère que ce travail pourra contribuer à mieux les soigner, et à diminuer un peu cette souffrance. Je pense aussi à leurs parents, qui subissent, impuissants, les variations quotidiennes de l'état de santé de leur enfant, et pour qui le diagnostic de sepsis, tant redouté, est si angoissant.*

## Bibliographie

1. Thompson PJ, Greenough A, Hird MF, Philpott-Howard J, Gamsu HR. Nosocomial bacterial infections in very low birth weight infants. *European Journal of Pediatrics* 1992;151:451-454.
2. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics* 2002;109(1):34-39.
3. Moro ML, De Toni A, Stolfi I, Carrieri MP, Braga M, Zunin C. Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units. *European Journal of Pediatrics* 1996;155(4):315-322.
4. Beganovic N, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Total parenteral nutrition and sepsis. *Archives of Disease in Childhood* 1988;63:66-67.
5. Stoll BJ, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2002;110(2):285-291.
6. Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. *Journal of Pediatrics* 1994;124:657-658.
7. Gropper M. Evidence-based management of critically ill patients: analysis and implementation. *Anesthesia & Analgesia* 2004;99(2):566-572.
8. St. Geme JW, Harris MC. Coagulase-negative Staphylococcal infection in the neonate. *Clinics in Perinatology* 1991;18(2):281-302.
9. Isaacs D. A ten year, multicenter study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units. *Archives of Disease in Childhood* 2003;88:89-93.
10. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics* 1993;91(3):617-623.
11. Shann F, Pearson G, Slater A, et al. Paediatric index of mortality: a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care medicine* 1997;23:743-752.
12. Leteurtre S, et al. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies. *Medical Decision Making* 1999;19(4):399-410.
13. Sonntag J, Wagner MH, Waldschmidt J, Wit J, Obladen M. Multisystem organ failure and capillary leak syndrome in severe necrotizing enterocolitis of very low birth weight infants. *Journal of Pediatric Surgery* 1998;33(3):481-484.

14. Fanos V, Dall'Agnola A. Antibiotics in neonatal infections: a review. *Drugs* 1999;58(3):405-427.
15. Murray, Drew, Kobayshi, Thompson. Chapter 5, Staphylococcus. In: Edition M, editor. *Medical microbiology*, 1990.
16. Manroe BL, Rosenfeld CR, Weinberg AG, Browne R. The differential leukocyte count in the assessment and outcome of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Pediatr* 1977;91:632-637.
17. Wilkinson JD. Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. *Critical Care Medicine* 1986;14(4):271-274.
18. D'Angio CT, McGowan KL, Baumgart S, St. Geme JW, Harris MC. Surface colonization with coagulase-negative staphylococci in premature neonates. *Journal of Pediatrics* 1989;114(6):1029-1034.
19. Gottenbos B, van der Mei HC, Busscher HJ. Initial adhesion and surface growth of Staphylococcus epidermidis and Pseudomonas aeruginosa on biomedical polymers. *Journal of Biomedical Material Research* 2000;50:208-214.
20. De Silva GDI, Kantzanou M, Justice A, Massey RC, Wilkinson AR, Day NPJ, et al. The ica operon and biofilm production in coagulase-negative Staphylococci associated with carriage and disease in a neonatal intensive care unit. *Journal of Clinical Microbiology* 2002;40(2):382-388.
21. Bjorkqvist M, Soderquist B, Tornqvist E, Sjoberg L, Fredlund H, Kuhn I, et al. Phenotypic and genotypic characterisation of blood isolates of coagulase-negative staphylococci in the newborn. *APMIS* 2002;110(4):332-339.
22. Mollitt DL, Tepas JJ, Talbert JL. The role of coagulase-negative Staphylococcus in neonatal necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery* 1988;23:60-63.
23. Novac CM, Waffarn F, Still JH, Pousti TJ, Warden MJ, Cunningham MD. Focal intestinal perforation in the extremely-low-birth-weight infant. *Journal of Perinatology* 1994;14(6):45-453.
24. Nataro JP, Corcoran L, Zirin S, Swink S, Taichman N, Goin J, Harris MC. Prospective analysis of coagulase-negative staphylococcal infection in hospitalised infants. *Journal of Pediatrics* 1994;125(5):798-804.
25. Griffin MP, Moorman JR. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics* 2001;107(1):97-104.
26. Kemp AS, Campell DE. The neonatal immune system. *Seminar in Neonatology* 199X.
27. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Gaustad P, Finne PH. C-reactive protein (CRP) response patterns in neonatal septicemia. *APMIS* 1999;107(6):593-600.
28. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998;102(4).
29. Casado-Flores J. Serum Procalcitonin in Children With Suspected Sepsis: A Comparison With C-Reactive Protein and Neutrophil Count. *Pediatric Critical Care Journal* 2003;4(2):190-195.
30. Jiang ZD, Wilkinson AR. Hearing impairment in preterm very low birthweight babies detected at term by brainstem auditory evoked responses. *Acta Paediatrica* 2001;90(12):1411-1415.
31. Craft AP, Barrington KJ. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *Cochrane Review* 2004(3).
32. Kaiser JR, Cassat JE, Lewno MJ. Should antibiotics be discontinued at 48 hours for negative late-onset sepsis evaluation in the neonatal intensive care unit? *Journal of perinatology* 2002;22(6):445-447.
33. Pauli IJ, Shekhawat P, Kehl S, Sasidharan P. Early detection of bacteremia in the neonatal intensive care unit using the new BACTEC system. *Journal of Perinatology* 1999;19:127-131.