

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2017

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 22 septembre 2017 à Poitiers
par **Madame Jeanne BROCHON**

Epidémie à <i>Serratia marcescens</i> dans un service de réanimation néonatale et pédiatrique : facteurs de risque d'acquisition
--

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Frédéric MILLOT

Membres : Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA

Madame le Docteur Julie CREMNITER

Madame le Docteur Sarah THEVENOT

Directeur de thèse : Madame le Docteur Cassandra BREMAUD-CSIZMADIA

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2017

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 22 septembre 2017 à Poitiers
par **Madame Jeanne BROCHON**

Epidémie à <i>Serratia marcescens</i> dans un service de réanimation néonatale et pédiatrique : facteurs de risque d'acquisition
--

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Frédéric MILLOT

Membres : Monsieur le Professeur Christophe BURUCOA

Madame le Docteur Julie CREMNITER

Madame le Docteur Sarah THEVENOT

Directeur de thèse : Madame le Docteur Cassandra BREMAUD-CSIZMADIA

Le Doyen,

Année universitaire 2016 - 2017

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (**surnombre jusqu'en 08/2019**)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOR Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie – virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy

Professeur associé des disciplines médicales

- ROULLET Bernard, radiothérapie

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie – virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements professionnels

A monsieur le Professeur Millot, pour me faire l'honneur de présider mon jury, mais également de m'avoir présentée auprès des infectio-pédiatres de Nantes, et ainsi permis de me spécialiser dans ce passionnant domaine ;

A monsieur le Professeur Burucoa, pour m'avoir accueillie en stage et encadrée dans mon mémoire de master 1. Je vous remercie de votre disponibilité et vous suis reconnaissante ;

A Julie, pour ton dynamisme, ton sourire et ton intérêt porté à mon égard tant en stage que par la suite. Je suis très heureuse d'avoir pu travailler avec toi ;

A Sarah, pour ta gentillesse, ta disponibilité, ton engagement et tes précieux conseils dans ce travail qui n'aurait pas pu se faire sans toi ;

A Cassandra, pour m'avoir encadrée, encouragée et fait confiance dans ce travail. Je te remercie pour ta disponibilité malgré les aléas du service, et ta rigueur essentielle dans cet exercice ; mais surtout merci de ton apprentissage et ton soutien pendant toutes ces années, de mes premières gardes en réanimation jusqu'à la fin de cet internat. Cela a été un réel plaisir de travailler avec toi tant dans la clinique que dans la recherche, j'en suis vraiment honorée ;

A tous les médecins qui m'ont soutenue et poussée à me dépasser, dans les bons comme dans les mauvais moments, de l'externat à l'internat, notamment Jean-Philippe, Raphaël, Anne, Tackwa, Aude et toute l'équipe de réanimation néonatale, Christèle et Elise pour votre confiance et votre apprentissage en infectiologie ;

A mes co-internes de pédiatrie notamment Julie pour ces quatre premiers semestres d'internat et l'amitié qui s'en est suivie, Aurélie, Simon, Manon, Chloé ;

A mes co-internes de médecine générale Margot, Cécile, Thibaut et Sarah ;

A Mihaela pour ta participation à ce travail.

Remerciements personnels

A ma sœur, malgré nos nombreuses différences, notre complicité reste entière. Je me suis longtemps demandé pourquoi la Pédiatrie, et un jour j'ai compris. Nul doute que ton histoire de vie aura marqué à jamais la mienne. Merci d'être encore et toujours là ;

A ma mère, je te serai éternellement reconnaissante et consciente des sacrifices réalisés. Tu m'as montré le sens de la maternité et j'espère un jour suivre cette voie. J'admire ta gentillesse, et ta patience. Je te remercie pour les valeurs que tu nous as transmises et ton réconfort. J'ai probablement hérité de ta sensibilité, qui me sert tous les jours dans l'exercice de la médecine ;

A mon père, pour m'avoir doucement orientée vers la pédiatrie quand je pensais devenir puéricultrice, et pour ton inépuisable soutien, tes encouragements et tes conseils, notamment dans mes études. Je tiens de toi mon goût de la réflexion, de la spiritualité, de la psychologie et je t'en remercie sincèrement. C'est le plus bel héritage que tu pouvais me laisser ;

A Françoise et Laurent, pour votre bonne humeur en toutes circonstances, pour les vacances et moments passés ensemble aussi loin que je m'en souviens. Et merci pour les bons repas qui me changeaient de mes pâtes d'étudiante ;

A Benoît, plus proche d'un frère que d'un cousin, merci pour ta présence, ton soutien et ces trois années de colocation ; et **Ludivine**, qui fait maintenant partie de la famille, pour ton enthousiasme inégalable ;

A ma grand-mère paternelle, pour tes souvenirs racontés et ce goût de Ronce que tu nous auras laissé ;

A mon grand-père paternel, pour ta loufoquerie et tes persiennes, je sais que tu aurais aimé être là pour cette soutenance ;

A mon grand-père maternel, je regrette de n'avoir jamais pu entendre ton humour ;

A ma grand-mère maternelle, pour ton affection, et la fierté que tu avais de tes petits-enfants, tu me manques ;

Aux Beauvaisiens :

A mes enfants et vos moitiés, je n'aurai jamais assez de quelques lignes pour vous exprimer mon amour et ma gratitude pour cette famille qu'on a créée avec nos souvenirs passés et à venir, pour votre éternel et inépuisable soutien. Max pour nos voyages et notre jeunesse, Nenou pour nos délires et notre complicité, Milou pour ta confiance et nos week-ends biarrots et toulousains, ma reine pour tes blagues, Kevin pour tes câlins, mon petit satellite pour ta joie de vivre, Dubz pour ton Humour, Cotelette pour tes éclats de rires, Youyou pour ta fausse fourberie, Pierrot pour ta gentillesse, P-E pour ton énergie, Martin pour tes coups de folie ;
Aux filles de la danse, surtout Pauline, Mélanie et Gaelle pour ces fous rires et pas chassés ;
A Romain, pour nos si belles années, et ta présence mes premières années d'étude ;
A Elo, pour cette musique qui a changé ma vie, Aurelie, Thomas, Flo, Pierrot pour tous ces moments parisiens, beauvaisiens et berlinois ;
A Amandine pour nos souvenirs d'enfants ;

Aux Amiénois :

Aux amazones, toujours présentes, Anne-Loose pour ta confiance et notre redécouverte à PoitPoit, Clara pour cette coloc, Marion pour ce support mutuel inégalable, Claire-mo toujours là depuis toutes ces années, Margaux pour le poulailler chinois à jamais gravé, JK pour notre partage de BK, et Flore, Mahaut, Eva, Noémie ;
A Edouard pour notre authentique et si belle amitié, je n'aurai jamais assez d'une ligne ;
A Max pour nos discussions, la philo et la musique ;

Aux Poitevins :

A Anna, pour ces folles années de coloc et de partages, j'en ressortirai plus verte, Manue pour ta présence, Lolo pour ton engouement inlassable, ton bricolage et tes coups de mains, Laura pour ton accent qui chante, Rayou, Thomas, Ines, Edouard, Justice, Rémi ;

Aux Nantais :

A Louise, pour ces 6 mois et les licornes, Bobby pour ta motivation et tes blagues, Colin pour ton soutien et nos discussions, Cissou pour tes amygdales, Carole pour la coloc ;
A **Lucien**, pour ce Bonheur et cet Amour à l'état pur, pour m'avoir soutenue sur cette dernière ligne droite, et pour ce qu'il nous reste à vivre...

Merci à vous tous qui avez toujours été là et le serez encore longtemps. Je ne serais probablement pas là où j'en suis sans votre soutien, vos encouragements et votre affection.

Abréviations

AG	Age gestationnel
AVB	Accouchement par voie basse
CClin	Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
C-PAP	Continuous positive airway pressure
CVC	Cathéter veineux central
CVO	Cathéter veineux ombilical
CVP	Cathéter veineux périphérique
EOH	Equipe opérationnelle d'hygiène
IN	Infection nosocomiale
LCR	Liquide-céphalo-rachidien
PN	Poids de naissance
SA	Semaine d'aménorrhées
SI	Soins intensifs
SIT	Sonde d'intubation trachéale
SMUR	Service mobile d'urgence et de réanimation
SNG	Sonde naso-gastrique
SU	Sonde urinaire
USCP	Unité de surveillance continue pédiatrique
VAI	Ventilation assistée invasive

Table des matières

Introduction	9
Matériel et Méthode.....	11
1. Type d'étude	11
2. Organisation du service	11
3. Population étudiée	12
4. Définitions utilisées	12
5. Déroulement de l'étude	13
6. Recueil des données.....	14
7. Critère de jugement	15
8. Analyses statistiques	15
9. Contextes réglementaires	16
Résultats	17
1. Description de l'épidémie	17
2. Etude cas-témoins.....	20
Discussion	22
Conclusions	26
Bibliographie.....	27
Tableaux	32
Annexes	37
Résumé	45

Introduction

Serratia marcescens est un bacille gram négatif appartenant à la famille des entérobactéries. Longtemps considérée comme une bactérie non pathogène saprophyte du sol et de l'eau, il est maintenant admis qu'elle est responsable d'infections nosocomiales (IN) telles que des infections respiratoires et urinaires, des méningites et des septicémies. Ces infections se présentent souvent sur un mode épidémique notamment dans les populations immunodéprimées telles que les patients d'onco-hématologie, les personnes âgées ou les enfants prématurés (1–3).

Les premières épidémies dans la population néonatale ont été décrites dans les années soixante (4). En 1997, une étude multicentrique européenne a montré que *S. marcescens* est responsable de 5 et 15% des IN respectivement en réanimation pédiatrique et réanimation néonatale (5). La mortalité des infections à *S. marcescens* dans la population néonatale varie entre 10 à 20% quel que soit le site d'infection et peut atteindre jusqu'à 50% en cas de bactériémie associée à une méningite selon l'étude de Bizzarro (2).

Lors des épidémies nosocomiales à *S. marcescens* en réanimation néonatale, différents réservoirs d'origine environnementale tels que l'air conditionné, du matériel médical, des savons et solutions désinfectantes, certains médicaments et du lait maternel, ont été trouvés (6–12). La plupart des études n'ont cependant pas pu mettre en évidence de réservoir et une transmission manu-portée de l'épidémie a été supposée (13,14). Dans des études cas-témoins, les facteurs de risque d'acquisition de *S. marcescens* mis en évidence étaient la prématurité, le petit poids, l'antibiothérapie prepartum, l'accouchement par voie basse (AVB), la durée d'hospitalisation, la ventilation invasive ou non, l'antibiothérapie prolongée, la présence d'un cathéter central, la nutrition parentérale ainsi que les chirurgies cardiaques (9,10,12,13,15–22).

S. marcescens est une bactérie saprophyte du tube digestif dont la flore intestinale, ou microbiote, est constituée de plusieurs milliards de micro-organismes impliqués dans différentes fonctions. Son rôle premier est métabolique. La flore intestinale favorise en effet la digestion par synthèse de vitamines et d'acides aminés, et la transformation des acides biliaires grâce aux produits issus de la fermentation bactérienne. Le microbiote produit également des substances antimicrobiennes qui empêchent la colonisation par des bactéries

pathogènes. Il favorise de plus l'activation et le développement de l'immunité. Enfin, le microbiote participe à la barrière histologique et architecturale de l'épithélium intestinal (23).

Le tube digestif du nouveau-né prématuré est stérile à la naissance et son microbiote se constitue dès les premières semaines de vie (24). *S. marcescens* ne fait habituellement pas partie des espèces prédominantes de la flore microbienne du tube digestif (25). Les infections à *S. marcescens* surviennent par translocation bactérienne favorisée par l'immaturité du tube digestif chez le nouveau-né prématuré (26,27), mais également par des modifications du microbiote liées à des facteurs extrinsèques (voie d'accouchement, antibiothérapie, alimentation) et génétiques (28).

Le service de réanimation néonatale et pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers a connu récemment deux épisodes d'épidémie à *S. marcescens*. Nous avons réalisé une étude dont **l'objectif principal** était de mettre en évidence les facteurs de risque associés à l'acquisition d'une colonisation ou d'une infection à *S. marcescens* chez les enfants hospitalisés dans le service.

Matériel et Méthode

1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude épidémiologique, observationnelle, rétrospective, monocentrique cas-témoins 1:2:2 (un cas pour deux témoins avec un prélèvement négatif et deux témoins avec deux prélèvements négatifs).

2. Organisation du service

Le service de réanimation néonatale et pédiatrique du CHU de Poitiers a vu naître 2354 enfants par an avec 373 enfants hospitalisés en réanimation néonatale et 242 en réanimation pédiatrique en 2015. Il était divisé en trois secteurs avec 12 chambres (trois chambres doubles) pouvant accueillir au total 15 enfants. Le personnel médical était composé de 9,5 équivalents temps pleins de médecins seniors pour un total de 38 lits (réanimation néonatale et pédiatrique, unité de surveillance continue pédiatrique (USCP), soins intensifs et ordinaires de néonatalogie) et l'activité de deux gardes (service mobile d'urgence et de réanimation (SMUR) et réanimation néonatale et pédiatrique). En heures ouvrables, deux médecins étaient en charge des patients de réanimation, ainsi que trois internes et deux externes. Le personnel médical en horaire de garde était composé d'un binôme senior-interne pour les services de réanimation néonatale et pédiatrique, l'USCP, les soins intensifs et ordinaires de néonatalogie, ainsi que la salle de naissance. Le personnel paramédical était, quant à lui, composé de 45,2 équivalents temps pleins de puéricultrices et de 7,6 équivalents temps pleins d'auxiliaires de puériculture réparties en trois équipes sur 24 heures avec deux équipes de sept infirmières et deux auxiliaires le jour, et six infirmières la nuit, ayant chacune en charge deux à trois enfants. Les nutritions parentérales étaient préparées par la pharmacie à usage intérieur. Les alimentations entérales étaient préparées au lactarium.

3. Population étudiée

Cette étude portait sur les enfants hospitalisés dans le service de réanimation néonatale et pédiatrique du CHU de Poitiers.

3.1. Critères d'inclusion

Étaient inclus dans l'étude, tous les enfants ayant au moins un prélèvement positif à *S. marcescens* plus de 48 heures après leur admission dans l'unité, lors d'une des deux périodes épidémiques :

- du 14 octobre 2015 au 3 février 2016
- du 19 mai 2016 au 4 juillet 2016

Ces deux épisodes correspondaient aux périodes écoulées entre le premier et le dernier prélèvement positif.

Les témoins étaient des enfants hospitalisés sur les mêmes périodes que les cas, non porteurs de *S. marcescens* et ayant bénéficié pour certains d'une seule recherche de colonisation et pour d'autres de deux recherches de colonisation.

3.2. Critères d'exclusion

Les cas exclus étaient les enfants colonisés ou infectés à *S. marcescens* dans un délai de moins de 48 heures après leur admission dans l'unité et/ou si le clone ne correspondait pas à celui de l'épidémie. Les témoins exclus étaient les enfants pour lesquels aucune recherche de colonisation n'avait été effectuée.

4. Définitions utilisées

Une infection était dite associée aux soins si elle se manifestait au cours ou au décours d'une prise en charge d'un patient, et si elle n'était ni présente ni en incubation au début de la prise en charge et se déclarait au moins 48 heures après le début de celle-ci. Une infection associée aux soins était dite nosocomiale lorsqu'elle survenait dans un établissement de santé hospitalier (29).

Les définitions des IN (Annexe 1) liées au cathéter, pour la population néonatale et pédiatrique étaient adaptées des définitions du Centers for Disease Control and Prevention (CDC), et du Guide de définition des IN du Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales (CClin) Paris-Nord (30–34). Ces définitions étaient utilisées pour la néonatalogie par le réseau de surveillance français NEOCAT (35). Les critères d'infections

liées à la sonde d'intubation trachéale (SIT) utilisés dans la population pédiatrique et néonatale étaient basés sur les définitions du CClin Sud-Ouest. Ces définitions étaient issues des « 100 recommandations du Comité technique national des infections nosocomiales » (36), du document du Ministère de la Santé DGS/DHOS, CTINILS (29) et de la cinquième conférence de consensus « Prévention des infections nosocomiales en réanimation » (37). La conjonctivite était, quant à elle, définie selon les critères du CDC (30).

Un cathéter veineux central (CVC) était défini comme un dispositif intravasculaire qui se terminait au niveau du cœur ou des gros vaisseaux (veine cave supérieure ou inférieure, tronc brachio-céphalique, veines jugulaires internes, sous-clavières, iliaques externes, iliaques communes, ou fémorales communes), indépendamment du site d'insertion, du type de dispositif ou du nombre de lumières et qui était utilisé pour la perfusion ou le prélèvement sanguin.

Tout patient avec au moins un prélèvement positif à *S. marcescens* était considéré comme colonisé en l'absence de signes cliniques d'infection.

5. Déroulement de l'étude

5.1 Avant le début de l'étude

Avant de commencer ce travail, une étude bibliographique a été réalisée afin d'écrire le protocole d'étude et d'affiner les paramètres étudiés (Tableau 1). Les fiches de recueil ont ensuite été établies par l'interne en charge de l'étude, après concertation entre réanimateurs et praticiens en hygiène sur la pertinence des variables à recueillir. Le protocole a été soumis à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

5.2 Au moment de l'étude

Les données nécessaires à la réalisation de la recherche ont été recueillies aux archives du CHU de Poitiers, par l'interne en charge de l'étude, à partir du dossier médical manuscrit et informatisé du patient. Pour chaque patient éligible, les données anamnestiques, cliniques et biologiques ont été colligées, dans des fiches standardisées (Annexe 2), entre février et mai 2017.

5.3 Après l'étude

Les données ont été saisies par l'interne en charge de l'étude sur le logiciel Microsoft Excel. Les analyses statistiques ont ensuite été réalisées.

6. Recueil des données

6.1 Origine des données

Les données correspondaient aux informations obtenues dans le cadre de la prise en charge habituelle d'un patient. Les enfants infectés avaient été prélevés en fonction de leur symptomatologie selon les habitudes du service de réanimation néonatale et pédiatrique. Les différents prélèvements réalisés (hémocultures, liquide-céphalo-rachidien (LCR), aspiration trachéale et prélèvement oculaire) avaient ensuite été mis en culture selon les protocoles standardisés du service de bactériologie. Le dépistage de tous les enfants non infectés de l'unité, mis en place lors de l'identification de l'épidémie, se faisait de façon hebdomadaire, par une coproculture et/ou une aspiration trachéale (chez les enfants intubés seulement). Le suivi bactériologique de ces enfants avait été réalisé au cours de leur hospitalisation.

6.2 Données recueillies

La période de recueil des données débutait à l'arrivée dans le service de réanimation néonatale et pédiatrique pour les cas et les témoins. Elle s'étendait jusqu'à l'acquisition de *S. marcescens*, soit le premier prélèvement positif pour les cas et jusqu'à la fin de la période épidémique correspondante pour les témoins. Ces périodes ont été définies entre le premier et le dernier prélèvement positif dans le service, c'est à dire du 14 octobre 2015 au 3 février 2016 et du 19 mai 2016 au 4 juillet 2016.

Les données suivantes ont été relevées (Annexe 2) :

- Démographie : âge gestationnel (AG) en semaines d'aménorrhées (SA), sexe, taille et poids de naissance (PN)
- Voie d'accouchement
- Apgar (coloration, tonus, réactivité, respiration, fréquence cardiaque)
- Score d'AUDIPOG : poids, taille, âge de la mère et rang de naissance du nouveau-né
- Score CRIB : base excess et besoins en oxygène dans les 12 premières heures de vie
- Date d'entrée et de sortie de la réanimation néonatale et pédiatrique
- Prélèvements de dépistage, colonisation ou infection à *S. marcescens*
- Présence, nombre et durée des prothèses : SIT, CVC, cathéter veineux périphérique (CVP), sonde naso-gastrique (SNG) et sonde urinaire (SU)
- Type et durée de la nutrition :
 - o Nutrition parentérale : préparation individualisée
 - o Nutrition entérale : lait maternel ou de femme pasteurisé ou cru, lait artificiel ou jeûne

- Traitements anti-infectieux: Molécules, posologies, nombres de doses, intervalles et doses cumulées
- Traitements par anti-acide et sa durée
- Comorbidités associées : malformations congénitales, chirurgie et entéropathie
- Secteurs et chambres occupées

7. Critère de jugement

Le critère de jugement principal était l'acquisition par colonisation ou infection de *S. marcescens* des enfants hospitalisés en réanimation néonatale et pédiatrique lors d'une épidémie.

8. Analyses statistiques

8.1. Description des analyses statistiques

Pour les analyses descriptives, les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne avec son écart type entre parenthèses, et analysées selon le test de Student, alors que les variables qualitatives ont été décrites sous forme de pourcentage, et analysées selon un test de Mann-Whitney.

Une analyse univariée a ensuite été réalisée avec le logiciel SAS 9.4. L'analyse multivariée a été effectuée selon un modèle de régression logistique pour les résultats significatifs en univarié ($p < 0,1$). Les mesures d'association ont été rapportées sous la forme d'Odds Ratios avec son intervalle de confiance à 95% associé à sa p-value. La p-value a été considérée comme significative lorsqu'elle était inférieure à 0,05.

8.2. Nombre prévu de personnes à inclure

Pour montrer une différence d'au moins 20 % entre une proportion observée et une proportion attendue, nous avons besoin d'au moins 120 patients, à un risque alpha de 5% et un risque beta de 20%, pour un test bilatéral. Ce nombre n'a pas été atteint lors de notre épidémie. Nous avons donc inclus tous les cas dont on disposait et nous avons choisi quatre témoins par cas, tirés au sort parmi ceux répondant aux critères d'inclusion, afin d'augmenter la puissance des tests statistiques. Les patients inclus sont issus de la même population, celle du service de réanimation néonatale et pédiatrique du CHU de Poitiers.

9. Contextes réglementaires

Cette étude a été conduite conformément aux Recommandations et bonnes pratiques en épidémiologie, et déclarée à la CNIL. Cette étude observationnelle n'a pas changé la prise en charge habituelle des patients. Etant donné son caractère rétrospectif, les patients n'ont été informés ni de l'utilisation de données médicales les concernant ni de l'inclusion de leurs données personnelles, rendues anonymes, dans une base informatique. Les informations recueillies ont été traitées de façon confidentielle conformément à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Résultats

1. Description de l'épidémie

Lors du premier épisode de l'épidémie, *S. marcescens* avait été identifiée chez huit patients. Un enfant provenait d'un autre hôpital et présentait un sérotype différent. Ce dernier a été exclu des analyses. Parmi les sept enfants restant, quatre avaient présenté des infections sévères. Les trois autres étaient colonisés dans les selles.

Le premier était un grand prématuré de 26 SA + 1 jour avec un PN de 635 grammes. Il avait présenté un sepsis et une pneumopathie à *S. marcescens* à un mois de vie, traité par piperacilline-tazobactam en probabiliste puis par cefotaxime. A deux mois de vie, il avait présenté un nouveau sepsis à *S. marcescens* à point de départ respiratoire. Il avait été traité en probabiliste par cefotaxime et ciprofloxacine à doses méningées devant l'impossibilité de réaliser une ponction lombaire en raison de son instabilité. Il était resté par la suite colonisé dans le tube digestif. Cet enfant avait nécessité une ventilation assistée invasive (VAI) pendant 28 jours avant de révéler sa première IN à *S. marcescens* et de 29 jours de CVC.

Le deuxième était né à 28 SA + 4 jours et pesait 1450 grammes. Il avait présenté à un mois de vie une pneumopathie à *S. marcescens* traité par piperacilline-tazobactam et avait une conjonctivite associée, traitée par tobramycine. Ce nouveau-né avait nécessité six SIT pour 26 jours de VAI, ainsi que 16 jours de CVC avant d'être infecté à *S. marcescens*. Il avait gardé, après son infection, une colonisation pulmonaire.

Le troisième enfant était né prématurément à 30 SA avec un PN de 1590 grammes. Il avait présenté une colonisation digestive à *S. marcescens* à trois semaines de vie et une pneumopathie au même germe une semaine plus tard, traitée par cefotaxime. Il avait nécessité 23 jours de VAI, et 20 jours de CVC avant d'être colonisé par *S. marcescens*.

Le quatrième nouveau-né à avoir été infecté lors de cet épisode était né à 30 SA + 2 jours, et pesait 920 grammes. Il avait rapidement été extubé après la naissance et avait dû être réintubé à dix jours de vie pour une pneumopathie à virus respiratoire syncytial avec une surinfection à *S. marcescens* pour laquelle il avait été traité successivement par cefotaxime, et piperacilline-tazobactam. Il était par la suite resté colonisé sur le plan respiratoire et digestif. Il avait bénéficié de trois jours de VAI avant d'être infecté, ainsi que de cinq jours de CVC.

Le premier enfant colonisé à *S. marcescens* dans les selles lors de cet épisode de l'épidémie était né à 25 SA + 6 jours et pesait 840 grammes. Il était âgé de 15 jours, et avait nécessité trois jours de VAI et 15 jours de CVC.

Le deuxième était né à 31 SA + 4 jours avec un PN de 960 grammes. Il avait six jours de vie lors du premier prélèvement positif dans les selles. Il n'avait pas été intubé et avait bénéficié de six jours de CVC.

Le troisième quant à lui était né à 34 SA + 2 jours et pesait 1400 grammes. Il était également colonisé à six jours de vie dans le tube digestif, n'avait pas été intubé et avait nécessité un CVC pendant deux jours.

Lors du deuxième épisode de l'épidémie, *S. marcescens* avait été responsable de pneumopathies chez les trois cas. Le clone de *S. marcescens* responsable de cette épidémie était génétiquement différent de celui de la première épidémie.

Le premier nouveau-né était un prématuré de 28 SA + 1 jour dont le PN était de 795 grammes. Il avait présenté une première pneumopathie à *S. marcescens* à 14 jours de vie, traité par cefotaxime en probabiliste, puis par piperacilline-tazobactam. Il avait récidivé sa pneumopathie nosocomiale à un mois de vie. Il avait été traité successivement par cefotaxime et piperacilline-tazobactam et avait nécessité un relai par céfépime devant l'acquisition de résistances. Il avait nécessité 14 jours de VAI et de CVC avant sa première infection à *S. marcescens*. Il avait également acquis une colonisation digestive.

Le deuxième nouveau-né infecté était un grand prématuré de 25 SA + 1 jour, avec un PN de 750 grammes. Il s'était infecté sur le plan respiratoire à *S. marcescens* à presque trois mois de vie et avait été traité initialement par cefotaxime en probabiliste, puis par piperacilline-tazobactam. Il était resté par la suite colonisé dans les selles. Il avait nécessité 61 jours de VAI avec quatre SIT différentes, 80 jours de CVC, ainsi que 17 jours de CVP avant d'être infecté.

Le dernier enfant était né au terme de 26 SA + 6 jours et pesait 600 grammes à la naissance. Il avait présenté une pneumopathie à trois semaines de vie, prise en charge par cefotaxime, piperacilline-tazobactam, puis céfépime devant l'émergence de résistances dans le service, malgré un phénotype sauvage. Il avait nécessité 12 jours de VAI et 20 jours de CVC auparavant. Il était également resté colonisé dans les selles.

Dans chacune des infections, les cas avaient reçu initialement 48 heures d'aminosides. Toutes les souches de *S. marcescens* étaient de phénotype sauvage. Le premier patient du deuxième épisode avait développé au cours de l'épidémie des résistances par acquisition d'une céphalosporinase déréprimée. Aucun de nos patients n'était décédé des suites de l'infection à *S. marcescens* et leur évolution a été favorable.

2. Etude cas-témoins

Au total, 10 patients ont été inclus dans le groupe des cas et 40 dans celui des témoins. Nous présentons dans un premier temps les résultats de la comparabilité des groupes et dans un second temps ceux de l'analyse univariée, résumés dans les tableaux 2 et 3.

Concernant les données démographiques, les deux groupes étaient comparables pour le sexe et l'Apgar. En revanche, le PN moyen (994 (356,2) grammes) des enfants infectés ou colonisés était significativement plus bas que celui des enfants du groupe témoins (1634,5 (843,1) grammes, $p = 0,024$). On notait également une prématurité plus importante chez les enfants du groupe cas avec un AG moyen de 28,7 (3,5) SA *versus* 30,7 (4,7) SA chez les enfants du groupe témoins ($p < 0,001$).

Les enfants infectés ou colonisés étaient plus fréquemment nés par césarienne (90% des cas et 48% des témoins, $p = 0,015$) et présentaient plus fréquemment une entéropathie (20% des cas et jamais dans le groupe témoins, $p = 0,039$). Ils avaient également une durée d'hospitalisation plus longue avec une moyenne de 76,8 (83,5) jours *versus* 31,3 (41,4) jours dans le groupe témoins ($p = 0,017$).

Concernant les prothèses, on trouvait en moyenne 2 (1,8) SIT chez les cas et 1,6 (1,4) chez les témoins, 3 (2,7) CVP chez les cas et 2,3 (1,9) chez les témoins, 5,9 (3,8) SNG chez les cas et 6,7 (5,8) chez les témoins et 0,4 (0,8) SU chez les cas et 0,2 (0,5) chez les témoins. La fréquence d'exposition à ces prothèses était identique dans les deux groupes. En revanche, le nombre d'enfants porteurs d'un CVC dans le groupe cas était plus important que dans le groupe témoins (respectivement 100% et 68%, $p = 0,046$). Le nombre moyen de CVC par enfant était significativement plus élevé avec un nombre moyen de 2 (0,9) CVC chez les cas *versus* 1 (1,0) CVC par enfant dans le groupe témoins ($p = 0,007$).

Les durées d'exposition aux différentes prothèses étaient plus longues chez les enfants infectés ou colonisés, surtout pour les SIT avec une durée moyenne de 17 (18,8) jours d'intubation chez les enfants du groupe cas *versus* 10,5 (15,8) jours chez les témoins, mais sans différence significative.

Concernant la nutrition, la totalité des enfants des deux groupes avait reçu une nutrition parentérale. La durée d'administration de la nutrition parentérale individualisée était significativement plus longue chez les cas (20,1 (22,1) jours *versus* 9,55 (12,7) jours chez les témoins, $p = 0,05$).

Les enfants du groupe témoins avaient été alimentés plus fréquemment par du lait artificiel (35% des enfants du groupe témoin, $p = 0,028$). Aucun enfant colonisé ou infecté n'avait reçu de lait artificiel.

Concernant les thérapeutiques, dans les deux groupes le même nombre d'enfants a reçu une antibiothérapie sur la période d'étude. Cependant les doses cumulées étaient plus importantes dans le groupe cas pour piperacilline-tazobactam (dose cumulée moyenne de 467,5 (996,5) mg/kg/j chez les cas *versus* 9,4 (42,24) mg/kg/j, $p = 0,005$), vancomycine (dose cumulée moyenne de 428,7 (355,2) mg/kg/j chez les cas *versus* 204,5 (293,2) mg/kg/j, $p = 0,043$) et métronidazole (dose cumulée moyenne de 23,3 (55,7) mg/kg/j chez les cas *versus* 0,9 (5,9) mg/kg/j, $p = 0,014$).

De plus, 50% des enfants infectés ou colonisés avaient reçu un traitement anti-acide *versus* 18% des enfants du groupe témoin ($p = 0,031$). La durée moyenne du traitement anti-acide était de 6,2 (9,4) jours pour les cas *versus* 0,6 (1,5) jours pour les témoins ($p < 0,001$).

Le nombre de changements de chambre par enfant était identique dans les deux groupes. Le fait d'être hospitalisé dans le même secteur qu'un enfant infecté ou colonisé était survenu à la même fréquence dans les deux groupes.

L'analyse univariée n'a pas pu être réalisée sur les comorbidités, la présence de CVP, CVC et SNG, le nombre et la durée de SNG et SU, la présence d'une nutrition parentérale, le lait artificiel, ainsi que la présence et les doses cumulées de chacun des anti-infectieux en raison de l'effectif réduit.

Concernant les autres variables, l'analyse univariée a permis de mettre en évidence le poids de naissance (OR 0,998 [0,996-1], $p = 0,048$), la voie d'accouchement (OR 9,947 [1,15-86,001], $p = 0,037$), le nombre de CVC (OR 2,578 [1,179-5,638], $p = 0,018$), ainsi que le traitement anti-acide (OR 4,714 [1,069-20,789], $p = 0,041$) et leur durée d'utilisation (OR 1,338 [1,028-1,742]) comme facteurs de risque associés à l'acquisition de *S. marcescens*. Néanmoins en analyse multivariée, cette relation significative disparaissait.

Discussion

Cette étude a permis de mettre en évidence, en analyse univariée, le poids de naissance, l'accouchement par césarienne, le nombre de CVC, ainsi que l'utilisation d'un traitement anti-acide comme facteurs de risque associés à l'acquisition de *S. marcescens* chez les enfants hospitalisés dans notre service. L'analyse multivariée n'a pas permis de confirmer ces résultats, probablement à cause de l'effectif réduit de notre étude.

Avec les tests statistiques simples, la prématurité, la durée d'utilisation de la nutrition parentérale individualisée, l'entéropathie ainsi que les doses cumulées de piperacilline-tazobactam, vancomycine et métronidazole étaient associés à l'acquisition de *S. marcescens*. A l'inverse, la nutrition entérale par lait artificiel apparaissait comme facteur protecteur d'acquisition de cette bactérie.

Au regard de la littérature, la plupart des études n'ont pas identifié de facteurs de risque. Certaines ont relié des paramètres à l'acquisition de *S. marcescens* en se basant sur des tests statistiques simples sans avoir réalisé d'analyse univariée (Tableau 1). En revanche, à l'issue d'analyses uni et multivariées réalisées dans d'autres travaux, le poids de naissance, la durée d'hospitalisation et l'utilisation de CVC sont apparus comme facteurs de risque (9,10,12,15–20,22,38). Ces éléments reflètent en réalité surtout la gravité et la vulnérabilité des patients infectés et sont à considérer comme biais de confusion. Il en est de même pour la nutrition parentérale individualisée, l'utilisation de fortes doses cumulées d'antibiotiques, ou l'existence de comorbidité comme l'entéropathie, cette dernière étant liée de façon étroite à l'utilisation de traitement anti-acide.

Ces variables sont de plus des facteurs de risque d'IN de façon générale et pas seulement d'infections à *S. marcescens*, comme le démontrait l'étude de Samuelson (39–41). Dans une étude cas-témoin comparant les facteurs de risque d'infections nosocomiales néonatales à *S. marcescens* versus *Escherichia coli*, Bizzarro montrait plus d'antibiothérapies, de ventilations mécaniques, de CVC, de nutritons parentérales et de traitements anti-acide dans le groupe *Serratia* en analyse univariée. En revanche, après régression logistique, seule la variable CVC restait significativement plus fréquente dans ce même groupe (2).

Pour s'affranchir du biais de confusion, nous aurions pu appairer les patients sur le PN et l'AG. Nous n'avons pas fait ce choix afin d'étudier ces paramètres en tant qu'éventuels facteurs de risque en analyse multivariée.

Un des points faibles de cette étude était le recueil rétrospectif des données, avec notamment un biais de classement sur celui-ci. En effet, un certain nombre de données, notamment pour le calcul des scores CRIB et AUDIPOG taille et sur les thérapeutiques anti-infectieuses reçues chez des enfants transférés d'autres hôpitaux dans les premières heures de vie, n'étaient pas toujours disponibles.

Concernant le mode d'accouchement, la voie basse apparaissait comme un facteur de risque dans l'étude de Friedman, alors que nous avons plutôt dans notre travail une tendance en faveur de la césarienne (15). Les équipes d'Al Jarousha et Adamson retrouvaient, quant à elles, autant de césariennes que d'AVB chez les cas et les témoins (12,18). La voie d'accouchement est un facteur modifiant la mise en place du microbiote dans les premières semaines de vie en favorisant la survenue de bactéries pathogènes. En effet, la flore digestive des enfants nés par voie basse, à la naissance, est proche de la flore digestive de leur mère, alors que celle des enfants nés par césarienne est composée de germes de l'environnement ou de la peau (42). Il paraît donc cohérent que la césarienne puisse favoriser la colonisation à *S. marcescens* (43,44).

L'alimentation entérale intervient également dans la mise en place du microbiote (42). Contrairement aux travaux de Fleisch (9), dans notre étude le lait artificiel semblait être un facteur protecteur d'acquisition de *S. marcescens*. Une hypothèse pourrait être que suite aux nombreuses manipulations du lait maternel depuis le sein de la mère jusqu'au lactarium de l'hôpital il existe un risque de contamination. Grandsen ayant mis en évidence une contamination de tire-lait à *S. marcescens*, insistait sur l'importance d'une hygiène stricte dans les diverses manipulations du lait maternel (45). La transformation par pasteurisation du lait de femme ou de mère permet de limiter le risque infectieux (46).

De plus, dans le cadre de notre épidémie, les contrôles microbiologiques réalisés au niveau des lots de lait distribués au cas ainsi que les analyses réalisées au niveau des surfaces du lactarium n'ont pas révélé de réservoir.

Dès la déclaration des épidémies, un plan d'action a été élaboré par un groupe multidisciplinaire comprenant soignants du service, praticiens en hygiène, microbiologistes et représentants de la direction.

Dès la première partie de l'épidémie, plusieurs mesures ont été mises en place pour la gestion des cas. Une limitation des admissions dans le service et un secteur de « cohorting » dédié à la prise en charge des cas, avec un ratio de deux infirmières pour deux enfants, ont été instaurés.

La fermeture d'un lit a été nécessaire pour mettre en place ce dispositif. Un dépistage hebdomadaire chez l'ensemble des patients du service a également été mis en place.

Des prélèvements microbiologiques ont également été réalisés au niveau des surfaces en salle de naissance, dénominateur commun de tous les enfants infectés ou colonisés à *S. marcescens* dans le service de réanimation néonatale et pédiatrique et le lactarium. L'enquête n'a pas mis en évidence de réservoir. Les 60 prélèvements environnementaux réalisés étaient négatifs.

Au regard de ces résultats, une origine manu-portée a été privilégiée et des temps d'information et de sensibilisation au respect des précautions « standard » ont été programmés par l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène (EOH) auprès de l'équipe médicale et paramédicale du service.

Un audit par observation a également été réalisé par les infirmières de l'EOH auprès des équipes médicales et paramédicales du service de réanimation. Il mettait en évidence des points positifs comme l'absence de port de bijoux ou de faux ongles par le personnel soignant, facteurs identifiés comme favorisant les infections nosocomiales (47,48). De plus, les précautions d'hygiène nécessaires aux gestes invasifs à haut risque infectieux (pose de cathéters, intubation), ainsi que la désinfection des dispositifs pouvant être utilisés chez plusieurs patients (exemple : échographes) étaient conformes aux pratiques recommandées. En revanche, certains points restaient à améliorer afin de limiter la transmission croisée des micro-organismes : les bonnes pratiques d'utilisation des gants, des masques, des tabliers, la connaissance ainsi que l'utilisation adaptée des précautions complémentaires (isolement pour bactéries multi-résistantes, isolement contact et respiratoire), mais surtout les pratiques d'hygiène des mains. L'audit mettait effectivement en évidence un niveau d'observance de l'hygiène des mains de seulement 66 %. La technique d'application de la solution hydro-alcoolique n'était respectée que la moitié du temps.

Des formations obligatoires autour des points-clés de l'hygiène avec restitution des résultats de l'audit d'observation réalisé par l'EOH ont été réalisées auprès des professionnels du service. Enfin, un groupe de travail entre le service d'hygiène et les représentants de l'équipe médicale et paramédicale a été instauré pour suivre le plan d'action mis en place.

Une expertise a été réalisée par le CClin Sud Ouest. Elle montrait que la polyvalence du service générerait de nombreux changements de chambre pouvant accroître le risque infectieux. Les effectifs paramédicaux ont été évalués comme conformes au bon fonctionnement du service, contrairement aux effectifs médicaux qui étaient insuffisants.

Toutefois, l'analyse poussée d'un cas, conjointement avec un praticien réanimateur, a montré la pertinence de la prise en charge du patient. Il a également été mis en évidence la nécessité d'une alerte précoce donnée par le laboratoire de bactériologie lors de l'identification d'un germe identique inhabituel chez deux enfants du même service (49). En effet, les mesures mises en place de façon précoce lors du deuxième épisode de l'épidémie ont permis de la contrôler plus rapidement.

Un travail d'évaluation des pratiques de prescription des antibiotiques pouvant amener à sélectionner ce type de bactérie a été réalisé. Il met en évidence que sur les 41 services de réanimation néonatale ou polyvalente français ayant répondu au questionnaire, 66% utilisaient une tri-antibiothérapie probabiliste associant le plus fréquemment cefotaxime, vancomycine et un aminoside. L'antibiothérapie probabiliste utilisée dans le service de réanimation néonatale et pédiatrique au CHU de Poitiers est, quant à elle, composée d'une trithérapie par piperacilline, vancomycine et amikacine, et possède donc un spectre d'action ciblé moins large que la plupart de ces centres.

Dans les deux épidémies, notre taux de mortalité était nul. Dans la littérature, il varie entre 10 et 20% (2,10). Cette différence peut s'expliquer par une instauration plus précoce des traitements, mais également par une meilleure connaissance des anti-infectieux depuis les premières épidémies à *S. marcescens* dans les années soixante. *S. marcescens* est une entérobactérie de groupe 3. Elle possède donc une céphalosporinase inducible résistante aux inhibiteurs AmpC pour laquelle il a été mis en évidence qu'un traitement par céphalosporine de troisième génération pouvait conférer l'émergence de résistance à cette classe d'antibiotique (50). Les traitements itératifs par cefotaxime peuvent donc expliquer l'émergence de résistances dans le service lors de la deuxième partie de l'épidémie. Dans le contexte actuel d'émergence de résistances, le bon usage des antibiotiques incite à utiliser le spectre le plus étroit possible adapté à l'antibiogramme. Cependant, dans cette situation particulière d'épidémie avec l'émergence d'une souche de céphalosporinase dérégulée, il a été décidé, de manière à éviter la sélection d'autres souches, d'instaurer un traitement par céfépime sur une souche de phénotype sauvage chez le dernier patient de la deuxième période de l'épidémie. En effet, l'utilisation des céphalosporines de troisième génération n'est pas recommandée, et l'association de piperacilline et tazobactam, bien que controversée, reste recommandée sur une souche sauvage isolée (51).

Conclusions

Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence de facteurs de risque associés à l'acquisition de *S. marcescens* dans la population des enfants de réanimation néonatale et pédiatrique du CHU de Poitiers. Toutefois, en accord avec les données de la littérature, certains facteurs reflétant la vulnérabilité de cette population comme le faible poids de naissance et l'exposition aux CVC, semblent favoriser cette acquisition. L'utilisation de traitements anti-acide, ainsi que l'accouchement par césarienne semblent également avoir un impact, probablement par modification du microbiote qui joue un rôle primordial dans le développement de pathologies chez l'enfant.

En cas d'IN avec identification d'un germe identique inhabituel chez deux enfants du même service, il faut considérer qu'il s'agit d'une épidémie et donner l'alerte. La mise en œuvre rapide par une équipe pluridisciplinaire de mesures de contrôle adaptées, associant le « cohorting » des patients infectés ou colonisés pris en charge par des soignants dédiés, le rappel des précautions « standard » d'hygiène et un dépistage hebdomadaire de l'ensemble des enfants du service sont apparus comme des mesures efficaces pour contrôler rapidement une épidémie. Néanmoins, ces mesures efficaces du point de vue infectieux, requièrent fréquemment des fermetures de lits, entraînant un impact sur l'offre de soins proposée par le service.

Bibliographie

1. Hejazi A, Falkiner FR. *Serratia marcescens*. J Med Microbiol 1997;46:903-12.
2. Bizzarro MJ, Dembry L-M, Baltimore RS, et al. Case-control analysis of endemic *Serratia marcescens* bacteremia in a neonatal intensive care unit. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:F120-6.
3. Takahashi H, Kramer MH, Yasui Y, et al. Nosocomial *Serratia marcescens* outbreak in Osaka, Japan, from 1999 to 2000. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:156-61.
4. McCormack RC, Kunin CM. Control of a single source nursery epidemic due to *Serratia marcescens*. Pediatrics 1966;37:750-5.
5. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:260-3.
6. Uduman SA, Farrukh AS, Nath KNR, et al. An outbreak of *Serratia marcescens* infection in a special-care baby unit of a community hospital in United Arab Emirates: the importance of the air conditioner duct as a nosocomial reservoir. J Hosp Infect 2002;52:175-80.
7. Cullen MM, Trail A, Robinson M, et al. *Serratia marcescens* outbreak in a neonatal intensive care unit prompting review of decontamination of laryngoscopes. J Hosp Infect 2005;59:68-70.
8. Villari P, Crispino M, Salvadori A, et al. Molecular Epidemiology of an Outbreak of *Serratia marcescens* in a Neonatal Intensive Care Unit. Infect Control Amp Hosp Epidemiol 2001;22:630-4.
9. Fleisch F, Zimmermann-Baer U, Zbinden R, et al. Three Consecutive Outbreaks of *Serratia marcescens* in a Neonatal Intensive Care Unit. Clin Infect Dis 2002;34:767-73.
10. Sarvikivi E, Lyytikäinen O, Salmenlinna S, et al. Clustering of *Serratia marcescens* infections in a neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25:723-9.
11. Jones BL, Gorman LJ, Simpson J, et al. An outbreak of *Serratia marcescens* in two neonatal intensive care units. J Hosp Infect 2000;46:314-9.
12. Al Jarousha AMK, El Qouqa IA, El Jadba AHN, et al. An outbreak of *Serratia marcescens* septicaemia in neonatal intensive care unit in Gaza City, Palestine. J Hosp Infect 2008;70:119-26.

13. Assadian O, Berger A, Aspöck C, et al. Nosocomial outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:457-61.
14. David MD, Weller TMA, Lambert P, et al. An outbreak of *Serratia marcescens* on the neonatal unit: a tale of two clones. *J Hosp Infect* 2006;63:27-33.
15. Friedman ND, Kotsanas D, Brett J, et al. Investigation of an outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal unit via a case-control study and molecular typing. *Am J Infect Control* 2008;36:22-8.
16. Buffet-Bataillon S, Rabier V, Bétrémieux P, et al. Outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit: contaminated unmedicated liquid soap and risk factors. *J Hosp Infect* 2009;72:17-22.
17. Lima KVB, Carvalho RGC, Carneiro IC do RS, et al. Outbreak of neonatal infection by an endemic clone of *Serratia marcescens*. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;44:106-9.
18. Adamson V, Mitt P, Pisarev H, et al. Prolonged outbreak of *Serratia marcescens* in Tartu University Hospital: a case–control study. *BMC Infect Dis* 2012;12:281-6.
19. Maltezou HC, Tryfinopoulou K, Katerelos P, et al. Consecutive *Serratia marcescens* multiclone outbreaks in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2012;40:637-42.
20. Casolari C, Pecorari M, Della Casa E, et al. *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit: two long-term multiclone outbreaks in a 10-year observational study. *New Microbiol* 2013;36:373-83.
21. Vetter L, Schuepfer G, Kuster SP, et al. A Hospital-wide Outbreak of *Serratia marcescens*, and Ishikawa’s “Fishbone” Analysis to Support Outbreak Control. *Qual Manag Health Care* 2016;25:1-7.
22. Lai KK, Baker SP, Fontecchio SA. Rapid eradication of a cluster of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit: use of epidemiologic chromosome profiling by pulsed-field gel electrophoresis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:730-4.
23. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biol Targets Ther* 2011;5:71-86.
24. Rougé C, Goldenberg O, Ferraris L, et al. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe* 2010;16:362-70.
25. Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, et al. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F167-73.

26. Moles L, Gómez M, Heilig H, et al. Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life. *PLoS ONE* 2013;8:e66986
27. Christensen GD, Korones SB, Reed L, et al. Epidemic *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit: importance of the gastrointestinal tract as a reservoir. *Infect Control IC* 1982;3:127-33.
28. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118:511-21.
29. CTINLS. Définitions des infections associées aux soins. DHOS/DGS/Ministère de la santé 2007:1-11.
30. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-32.
31. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
32. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
33. Wolf J, Curtis N, Worth LJ, et al. Central line-associated bloodstream infection in children: an update on treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:905-10.
34. O’Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2011;52:e162-93.
35. L’Hériveau F, Lacavé L, Leboucher B, et al. Surveillance en réseau des bactériémies sur cathéter en néonatalogie : résultats 2010 du réseau NEOCAT. *Arch Pédiatrie* 2012;19:984-9.
36. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Cent recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. *Bull Epidémiol Hebdo* 1992;numéro spécial:1-72.
37. 5e Conférence de consensus Prévention des infections nosocomiales en réanimation — transmission croisée et nouveau-né exclus 5th Consensus Conference. *Réanimation* 2010;19:4-14.
38. Maragakis LL, Winkler A, Tucker MG, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Serratia marcescens* infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:418-23.

39. Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, et al. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics* 2000;105:523-7.
40. Geffers C, Gastmeier A, Schwab F, et al. Use of central venous catheter and peripheral venous catheter as risk factors for nosocomial bloodstream infection in very-low-birth-weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:395-401.
41. Samuelsson A, Isaksson B, Hanberger H, et al. Late-onset neonatal sepsis, risk factors and interventions: an analysis of recurrent outbreaks of *Serratia marcescens*, 2006–2011. *J Hosp Infect* 2014;86:57-63.
42. Munyaka PM, Khafipour E, Ghia J-E. External Influence of Early Childhood Establishment of Gut Microbiota and Subsequent Health Implications. *Front Pediatr* 2014;2:1-9.
43. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, et al. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev* 2010;86:13-5.
44. Torrazza RM, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol* 2011;31:S29-34.
45. Gransden WR, Webster M, French GL, et al. An outbreak of *Serratia marcescens* transmitted by contaminated breast pumps in a special care baby unit. *J Hosp Infect* 1986;7:149-54.
46. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Donor Breast Milk Banks: The Operation of Donor Milk Bank Services. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK) 2010.
47. Larson EL, Cimiotti JP, Haas J, et al. Gram-negative bacilli associated with catheter-associated and non-catheter-associated bloodstream infections and hand carriage by healthcare workers in neonatal intensive care units. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 2005;6:457-61.
48. Khodavaisy S, Nabili M, Davari B, et al. Evaluation of bacterial and fungal contamination in the health care workers' hands and rings in the intensive care unit. *J Prev Med Hyg* 2011;52:215-8.
49. Voelz A, Müller A, Gillen J, et al. Outbreaks of *Serratia marcescens* in neonatal and pediatric intensive care units: Clinical aspects, risk factors and management. *Int J Hyg Environ Health* 2010;213:79-87.
50. Follath F, Costa E, Thommen A, et al. Clinical consequences of development of resistance to third generation cephalosporins. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:446-50.

51. Aitken SL, Foolad F, McDanel PM. Should Piperacillin-Tazobactam Be Used as Definitive Therapy against Enterobacteriaceae Harboring Inducible AmpC β -Lactamases? *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01160-17.
52. Manning ML, Archibald LK, Bell LM, et al. *Serratia marcescens* transmission in a pediatric intensive care unit: a multifactorial occurrence. *Am J Infect Control* 2001;29:115-9.

Tableaux

Tableau 1. Etudes cas-témoins des épidémies à *S. marcescens* en néonatalogie de 2001 – 2016

Auteur	Journal	Année	Pays	Période étudiée	Nombre Cas/témoin	Facteurs de risque en analyse univariée	Facteur de risque en analyse multivariée
Manning (52)	American Journal of Infection Control	2001	Etats-Unis	04/1995 – 12/1995	14/25	-	Exposé à un seul soignant Chirurgie dans les 3h
Fleisch (9)	Clinical Infectious Diseases	2002	Suisse	01/1998 – 05/1999	18/33	AG < 33 SA PN < 2000g Nutrition parentérale Cathéters Durée d'hospitalisation	Aucun
Sarvikivi (10)	Infection Control and Hospital Epidemiology	2004	Finlande	12/1999 – 07/2002	11/27	Prématurité Faible PN Infection maternelle Antibiothérapie prepartum Ventilation prolongée Antibiothérapie prolongée	Infection maternelle
Al Jarousha (12)	Archives of Medical Research	2008	Palestine	01/2005 – 12/2005	159/150	AG < 37 SA PN < 1500g Ventilation mécanique Hausse mortalité	-
Friedman (15)	American Journal of Infection Control	2008	Australie	03/2004 – 08/2004	49/64	AVB Faible PN Intubation à la naissance Ventilation Théophylline Durée d'hospitalisation en réanimation supérieure à 30 jours	AVB Durée d'hospitalisation en réanimation supérieure à 30 jours
Maragakis (38)	Infection Control and Hospital Epidemiology	2008	Etats-Unis	10/2004 – 02/2005	14/32	Aérosols Cathéters	Aérosols
Buffet-Bataillon (16)	Journal of Hospital Infection	2009	France	06/2006	4/15	Ventilation CVC Hospitalisation en chambre contaminée	-

Lima (17)	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	2011	Brésil	02/2006 – 06/2006	26/26	Faible PN Prématurité C-PAP Durée d'hospitalisation	-
Maltezou (19)	American Journal of Infection Control	2012	Grèce	05/2010 – 07/2010	17/77	Prématurité Faible Apgar SNG CVC, CVO Lait artificiel Nutrition parentérale Soins invasifs	Nutrition parentérale
Adamson (18)	BMC Infectious Diseases	2012	Estonie	07/2005 – 12/2006	105/105	Faible AG Faible PN Césarienne Apgar > 1min Intubation CVC, CVP, Cathéter artériel SNG Nutrition parentérale Absence d'allaitement Antibiothérapie Chirurgie Durée d'hospitalisation	AG Cathéter artériel Antibiothérapie
Casolari (20)	The New Microbiologica	2013	Italie	01/2003 – 12/2012	127/160	PN AG Ventilation Cathéter Chirurgie Durée d'hospitalisation	-
Samuelsson (41)	Journal of Hospital Infection	2013	Suède	01/2006 – 10/2011	11/37	Aucun	Aucun
Assadian (13)	Infection Control and Hospital Epidemiology	2014	Autriche	10/2000 – 02/2001	10/ ?	Antibiothérapie maternelle prepartum par céfuroxime	-
Lai (22)	Infection Control and Hospital Epidemiology	2004	Etats-Unis	06/2001 – 08/2001	11/22	Faible AG Faible PN	-
Vetter (21)	Quality Management in Health Care	2016	Suisse	07/2012	27/54	2 ^{ème} chirurgie cardiaque Hospitalisation aux SI	2 ^{ème} chirurgie cardiaque Hospitalisation aux SI

AG : âge gestationnel, AVB : accouchement voie basse, C-PAP : continuous positive airways pressure, CVC : cathéter veineux central, CVO : cathéter veineux ombilical,

CVP : cathéter veineux périphérique, SA : semaine d'aménorrhées, SNG : sonde naso-gastrique, SI : soins intensifs, PN : poids de naissance,

Tableau 2 : Résultats de la comparabilité des groupes et analyse univariée des facteurs de risque de l'acquisition de *S. marcescens*

	Comparabilité des groupes			Analyse univariée	
	Cas n (%)	Témoins n (%)	p value	OR 95% IC	p value
Total	10	40			
Démographie					
Sexe féminin	5 (50)	19 (48)	0,887	1,110 [0,276-4,421]	0,888
Prématurité (SA)	28,7 (3,5)	30,7 (4,7)	0,0001	0,840 [0,695-1,02]	0,191
< 28 SA	4 (40)	11 (28)	-	-	-
28-32 SA	5 (50)	12 (30)	-	-	-
32 – 37 SA	1 (10)	11 (28)	-	-	-
> 37 SA	0	6 (15)	-	-	-
Poids de naissance (g)	994 (356,2)*	1634,5 (843,1)*	0,024	0,998 [0,996-1]	0,048
< 1000g	7 (70)	12 (30)	-	-	-
1000 – 1500g	2 (20)	13 (33)	-	-	-
1500 – 2000g	1 (10)	1 (3)	-	-	-
> 2000g	0	14 (35)	-	-	-
Durée d'hospitalisation	76,8 (83,5)*	31,3 (41,4)*	0,017		
Césarienne	9 (90)	19 (48)	0,015	9,947 [1,15-86,001]	0,037
Apgar					
A 1 minute	5,2 (3,4)*	5,9 (3,3)*	0,529	0,933 [0,755-1,153]	0,521
A 5 minutes	7,1 (3,1)*	7,9 (2,3)*	0,390	0,884 [0,669-1,168]	0,386
A 10 minutes	8 (3,3)*	9,076 (1,2)*	0,108	0,764 [0,529-1,103]	0,151
AUDIPOG poids	31,6 (41,1)*	42,1 (32,2)*	0,420	0,991 [0,969-1,013]	0,410
< 10°p	6 (60)	4 (10)	-	-	-
Comorbidités					
Malformations	0	5 (13)	0,239	-	-
Chirurgie					
Thoracique	0	1 (3)	0,135	-	-
Digestive	1 (10)	1 (3)	0,279	-	-
Entéropathie	2 (20)	0	0,039	-	-
Prothèses					
SIT	8 (80)	33 (83)	0,854	1,179 [0,205-6,789]	0,854
Nombre	2 (1,8)*	1,6 (1,4)*	0,282	1,189 [0,776-1,821]	0,427
Durée en jours	17 (18,8)*	10,5 (15,8)*	0,269	1,022 [0,983-1,062]	0,271
CVC	10 (100)	27 (68)	0,046	-	-
Nombre	2 (0,9)*	1 (1,0)*	0,007	2,578 [1,179-5,638]	0,018
Durée en jours	20,8 (23,3)*	12,9 (15,01)*	0,184	1,026 [0,987-1,066]	0,196
CVP	8 (80)	36 (90)	0,384	-	-
Nombre	3 (2,7)*	2,3 (1,9)*	0,395	1,150 [0,836-1,582]	0,391
Durée en jours	7,8 (5,5)*	6,4(5,9)*	0,504	1,041 [0,927-1,168]	0,498
SNG	10 (100)	40 (100)	-	-	-
Nombre	5,9 (3,8)*	6,7 (5,8)*	0,680	-	-
Durée en jours	25 (22,6)*	21,8 (20,8)*	0,673	-	-
SU	2 (20)	7 (18)	0,335	1,179 [0,205-6,789]	0,854
Nombre	0,4 (0,8)*	0,2 (0,5)*	0,313	-	-
Durée en jours	1,2 (2,6)*	0,5 (1,4)*	0,265	-	-

CVC : cathéter veineux central, CVP : cathéter veineux périphérique, g : grammes, IC : intervalle de confiance à 95%, OR : Odds Ratio, SA : semaines d'aménorrhées, SIT : sonde d'intubation, SNG : sonde naso-gastrique, SU : Sonde urinaire

* exprimé en moyenne avec son écart type

- analyses non réalisées

Tableau 2 (suite) : Résultats de la comparabilité des groupes et analyse univariée des facteurs de risque de l'acquisition de *S. marcescens* (suite)

	Comparabilité des groupes			Analyse univariée	
	Cas n (%)	Témoins n (%)	p value	OR 95% IC	p value
Total	10	40			
Nutrition				-	-
Nutrition parentérale	10 (100)	40 (100)	?	-	-
Magistrale	9 (90)	24 (60)	0,073	6 [0,691-52,06]	0,104
Durée en jours	20,1 (22,1)*	9,55 (12,7)*	0,050	1,04 [0,995-1,086]	0,082
Nutrition entérale	9 (90)	40 (100)	0,279	0,231 [0,013-4,05]	0,316
LM/LF pasteurisé	9 (90)	26 (65)	0,123	4,846 [0,556-42,263]	0,153
Durée en jours	17,6 (18,6)*	14 (17,8)*	0,573	1,011 [0,974-1,049]	0,566
LM/LF cru	4 (40)	19 (48)	0,736	0,737 [0,18-3,016]	0,671
Durée en jours	3,7 (6,6)*	4,4 (6,9)*	0,743	0,982 [0,878-1,097]	0,744
Lait artificiel	0	14 (35)	0,028	-	-
Durée en jours	0	5,7 (12,7)*	0,183	-	-
Jeûne	6 (60)	14 (35)	0,149	2,786 [0,672-11,551]	0,158
Durée en jours	4,5 (7,7)*	0,9 (1,4)*	0,006	1,273 [0,97-1,672]	0,082
Thérapeutiques					
Antibiothérapie	8 (80)	34 (85)	0,700	0,706 [0,12-4,168]	0,701
Amikacine	8 (80)	19 (48)	0,065	-	-
Gentamicine	5 (50)	25 (63)	0,494	-	-
Amoxicilline	3 (10)	25 (63)	0,084	-	-
Augmentin	0	4 (10)	0,571	-	-
Piperacilline	8 (80)	17 (43)	0,074	-	-
Piperacilline-tazobactam	2 (20)	2 (5)	0,174	-	-
Oxacilline	0	2 (5)	0,637	-	-
Cefazoline	0	1 (3)	-	-	-
Cefotaxime	4 (40)	21 (53)	-	-	-
Ceftazidime	0	1 (3)	-	-	-
Céfépime	0	1 (3)	-	-	-
Imipenème	0	1 (3)	-	-	-
Vancomycine	8 (80)	18 (45)	-	-	-
Métronidazole	2 (20)	1 (3)	0,098	-	-
Josamycine	0	7 (18)	0,319	-	-
Clindamycine	0	1 (3)	-	-	-
Rifampicine	1 (10)	0	-	-	-
Bactrim	0	1 (3)	-	-	-
Antifongiques	0	7 (18)			
Fluconazole	0	7 (18)	0,319	-	-
Anti-acide	5 (50)	7 (18)	0,031	4,714 [1,069-20,789]	0,041
Durée en jours	6,2 (9,4)*	0,6 (1,5)*	< 0,001	1,338 [1,028-1,742]	0,031
Localisation					
Secteur commun avec un cas	8 (80)	24 (60)	0,239	2,667 [0,5-14,217]	0,251
Changement de chambre	2,2 (1,4)*	1,5 (1,0)*	0,119	1,520 [0,876-2,638]	0,137

LF : lait de femme, LM : lait de mère

* exprimé en moyenne avec son écart type

- analyses non réalisées

Tableau 3 : Comparaison des doses cumulées des anti-infectieux entre les enfants du groupe cas et les enfants du groupe témoins

	Comparabilité des groupes			Analyse univariée	
	Cas (n = 10) Dose cumulée en mg/kg	Témoins (n = 40) Dose cumulée en mg/kg	p value	OR 95% IC	p value
Antibiothérapie					
Amikacine	49,5 (47,5)*	27,8 (33,9)*	0,063	-	-
Gentamicine	5 (6,7)*	6,3 (7,47)*	0,618	-	-
Amoxicilline	185 (408,3)*	202,1 (296,8)*	0,881	-	-
Augmentin	0	26,1 (95,5)*	0,397	-	-
Piperacilline	850 (770)*	490 (862,1)*	0,235	-	-
Piperacilline-tazobactam	467,5 (996,5)*	9,4 (42,24)*	0,005	-	-
Oxacilline	0	33,1 (155,8)*	0,508	-	-
Céfazoline	0	4 (25,3)*	0,622	-	-
Cefotaxime	210 (422,2)*	186,5 (307,4)*	0,842	-	-
Céftazidime	0	1,25 (7,9)*	0,622	-	-
Céfépime	0	5,3 (33,2)*	0,622	-	-
Imipénème	0	18,8 (118,6)*	0,622	-	-
Vancomycine	428,7 (355,2)*	204,5 (293,2)*	0,043	-	-
Métronidazole	23,3 (55,7)*	0,9 (5,9)*	0,014	-	-
Josamycine	0	95 (234,7)*	0,210	-	-
Clindamycine	0	3,8 (23,8)*	0,622	-	-
Bactrim	0	3,4 (21,3)*	0,622	-	-
Antifongiques					
Fluconazole	0	17,7 (48,6)*	0,259	-	-

* exprimé en moyenne avec son écart type

- analyses non réalisées

Annexes

Annexe 1. Définitions des infections nosocomiales

1. Bactériémie :

Micro-organisme pathogène présent dans une hémoculture, avec des signes cliniques d'infection sans lien avec une infection d'un autre site.

2. Infection liée au cathéter :

Une bactériémie est considérée comme liée au cathéter si elle survient entre le jour de la pose et les 48 heures suivant son retrait.

- Cas 1 : association d'une bactériémie (quel que soit le site de prélèvement de l'hémoculture) et d'une culture positive du cathéter au même germe
- Cas 2 : association d'une bactériémie (quel que soit le site de prélèvement de l'hémoculture) et d'une culture positive ($\geq 10^3$ UFC/ml en méthode quantitative de Brun-Buisson ou à défaut, ≥ 15 UFC en méthode semi-quantitative de Maki) du CVC au même germe (lors du retrait)
- Cas 3 : association d'une bactériémie et d'un rapport hémoculture quantitative centrale/hémoculture quantitative périphérique ≥ 5
- Cas 4 : association d'une bactériémie et d'un délai différentiel de positivité des hémocultures centrales et périphériques ≥ 2 heures
- Cas 5 : absence des critères 1 à 4 et isolement d'un micro-organisme quel qu'il soit dans au moins une hémoculture, avec des signes cliniques et/ou biologiques et mise en place d'une antibiothérapie adaptée au moins 5 jours.

3. Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique :

Une pneumopathie était considérée liée à l'intubation si elle survenait au moins 48 heures après le début de l'intubation et dans les 48 heures suivant l'extubation.

C'est une association de plusieurs éléments :

- Radiologiques : présence d'une ou plusieurs opacités parenchymateuses anormales, récentes ou évolutives
- Clinico-biologiques : Un signe parmi
 - Augmentation des besoins en oxygène
 - Aggravation des paramètres ventilatoires
 - Sécrétions trachéales macroscopiquement purulentes
 - Températures $> 38^{\circ}$ ou $< 36^{\circ}$
 - Globules blancs $> 120\ 000$ éléments/mm³ ou $< 4\ 000$ éléments/mm³
- Bactériologiques : présence sur une aspiration trachéale de polynucléaires neutrophiles à l'examen direct et d'une culture positive à un germe pathogène ($\geq 10^5$ UFC/ml)

4. Conjonctivite :

Une conjonctivite est définie par au moins un signe parmi :

- Culture positive à un germe pathogène avec sécrétion purulente des yeux
- Douleur ou rougeur de la conjonctive ou péri-oculaire et au moins un signe parmi :
 - Présence de globules blancs et bactéries à l'examen direct
 - Purulence

Annexe 2. Fiche de recueil

Etiquette patient ou
Nom
Prénom
DDN Sexe
N° dossier

Age gestationnel ____ semaines d'aménorrhées (SA)

Poids de naissance : ____ grammes

Taille de naissance : ____ centimètres

Date d'entrée en réanimation : ____

Date de sortie de réanimation : ____

Date du début de recueil des données : ____

Date de fin de recueil des données : ____

I. Clinique

	Type de prélèvements	Nombre de prélèvements positifs	Date 1 ^{er} prélèvement positif
☐ Non colonisé			
☐ Colonisation			
☐ Infection			

Calcul du temps d'hospitalisation en réanimation avant colonisation/infection : ____ jours

II. Accouchement

Voie d'accouchement	☐ Voie basse
	☐ Césarienne
Apgar	1 min : ____
	5 min : ____
	10 min : ____

III. Score AUDIPOG

Poids de la mère	__ __ __ kilogrammes
Taille de la mère	__ __ __ centimètres
Age de la mère	__ __ __ années
Rang de naissance du nouveau-né	__ __
Sexe du nouveau-né	☐ F ☐ M
AUDIPOG poids	__ __ ° percentile
AUDIPOG taille	__ __ ° percentile

Source : http://www.audipog.net/module_ligne.php

IV. Score CRIB

Poids de naissance	Gestation (SA)	Malformation congénitale
☐ > 1350	☐ > 24	☐ Aucune
☐ 851 – 1350		☐ Sans menace vitale aigue
☐ 701 – 850	☐ ≤ 24	☐ Avec menace vitale aigue
☐ ≤ 700		
Base excess maximal dans les 12 premières heures (mmol/L)	FiO₂ minimale appropriée dans les 12 premières heures (TcPO₂ ou PaO₂ = 6,7 – 10,7 kPa ou SaO₂ = 88 – 95%)	FiO₂ maximale appropriée dans les 12 premières heures (TcPO₂ ou PaO₂ = 6,7 – 10,7 kPa ou SaO₂ = 88 – 95%)
☐ ≥ -7	☐ ≤ 0,4	☐ ≤ 0,4
☐ -7 à -9,9	☐ 0,41 – 0,60	☐ 0,41 – 0,80
☐ -10 à -14,9	☐ 0,61 – 0,90	☐ 0,81 – 0,90
☐ ≤ -15	☐ 0,91 – 1,00	☐ 0,91 – 1,00
Total Score : __ __ __		

Evaluation dans les 12 premières heures. Ne concerne que les nouveaux nés de poids inférieur à 1500 g ou d'âge gestationnel < 31 semaines.

Source : <http://www.sfar.org/scores/crib.php>

V. Prothèse

Type de prothèse	Nombre	Durée en jours
☐ Sonde trachéale	— —	— —
☐ Cathéter central	— —	— —
☐ Cathéter périphérique	— —	— —
☐ Sonde naso-gastrique	— —	— —
☐ Sonde urinaire	— —	— —

Pour les témoins : sur toute la durée d'hospitalisation

Pour les cas : jusqu'à acquisition de S. marcescens

VI. Nutrition

Nutrition	Type	Durée en jours
☐ Parentérale	☐ Préparation magistrale	— —
	☐ Industrielle	— —
☐ Entérale	☐ Lait pasteurisé	— —
	☐ Lait cru	— —
	☐ Lait artificiel	— —
☐ Jeun		— —

Pour les témoins : sur toute la durée d'hospitalisation

Pour les cas : jusqu'à acquisition de S. marcescens

VII. Anti-infectieux

1. Antibiothérapie

Molécule	Nombre de doses	Posologie en mg/kg	Intervalle en heure	Dose cumulée en mg/kg

Pour les témoins : sur toute la durée d'hospitalisation

*Pour les cas : jusqu'à acquisition de *S. marcescens**

2. Antifongiques

Molécule	Nombre de doses	Posologie en mg/kg	Intervalle en heure	Dose cumulée en mg/kg

Pour les témoins : sur toute la durée d'hospitalisation

*Pour les cas : jusqu'à acquisition de *S. marcescens**

VIII. Comorbidités et traitements

☐ Malformations congénitales	
☐ Chirurgie	☐ Thoracique
	☐ Digestive
	☐ Autres (préciser)
☐ Anti-acide	Durée en jours : __ __
☐ Entéropathie	
☐ Aucune	

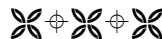
IX. Localisation Secteur et chambre pour cas et témoins

Secteur	Chambre	Date début	Date fin
☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ 12 ☐ 14 ☐ 15	_____	_____
☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ 12 ☐ 14 ☐ 15	_____	_____
☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ 12 ☐ 14 ☐ 15	_____	_____
☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ 12 ☐ 14 ☐ 15	_____	_____
☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ 12 ☐ 14 ☐ 15	_____	_____

UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de Pharmacie



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !



Résumé

Introduction. *S. marcescens* est un bacille gram négatif appartenant à la famille des entérobactéries longtemps considérée comme une bactérie non pathogène saprophyte de l'environnement. Il est maintenant admis qu'elle est responsable d'infections nosocomiales qui se présentent souvent sous forme d'épidémies, notamment dans les populations néonatales.

Matériel et Méthode. Une étude épidémiologique, observationnelle, rétrospective, cas-témoin 1:2:2, mono centrique pour mettre en évidence les facteurs de risque d'acquisition de *S. marcescens* lors de deux épisodes d'épidémie dans un service de réanimation néonatale et pédiatrique. Les cas étaient tous les enfants ayant au moins un prélèvement positif à *S. marcescens* plus de 48 heures après leur admission dans l'unité, lors d'une des deux périodes épidémiques. Les témoins étaient des enfants hospitalisés sur les mêmes périodes que les cas non porteurs de *S. marcescens* et ayant bénéficié d'une ou deux recherches de colonisation. Une analyse multivariée a été réalisée après sélection des variables significatives ($p < 0,05$) par une régression logistique simple en analyse univariée.

Résultats. Au total, 10 cas ont été inclus pour 40 témoins. Les données démographiques étaient comparables dans les deux groupes. Le faible poids de naissance (OR 0,998 [0,996-1], $p = 0,048$), l'accouchement par césarienne (OR 9,947 [1,150-86,001], $p = 0,037$), le nombre de cathéters centraux (OR 2,578 [1,179-5,638], $p = 0,018$), ainsi qu'une plus longue utilisation de traitements anti-acide (OR 1,273 [0,97-1,672], $p = 0,082$) apparaissaient comme facteurs de risque d'acquisition de *S. marcescens* en analyse univariée. Aucune de ces variables n'était significative en analyse multivariée. L'évolution a été favorable pour l'ensemble des enfants inclus dans l'étude.

Conclusions. Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs de risque d'acquisition de *S. marcescens* en analyse multivariée, mais certains facteurs comme le faible poids de naissance, l'exposition aux cathéters centraux, l'accouchement par césarienne et l'utilisation de traitements anti-acide apparaissent comme facteurs de risque en univarié.

Mots clés : *Serratia marcescens*, néonatalogie, épidémie, facteurs de risque