

Que doit savoir un infectiologue appelé en néonatalogie ??

Christèle Gras-Le Guen

Elise Launay

Pédiatrie, Hopital Mère Enfant

CHU NANTES



Introduction

IMF = Infection Materno-Fœtale

= **INBP** (Infection Néonatale Bactérienne Précoce)

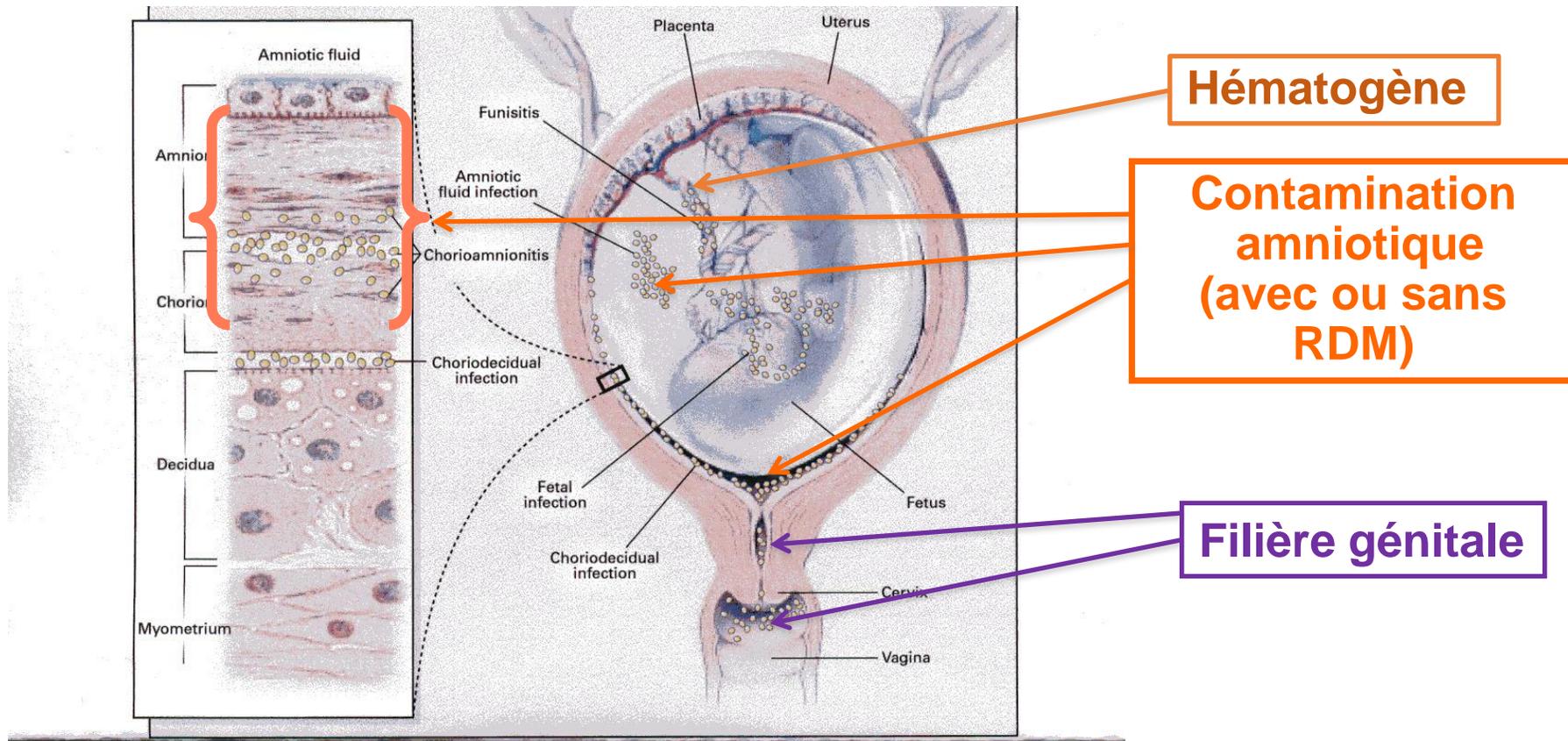
= EONI (Early Onset Neonatal Infection) /Late ONI

- EONI (et INBP) est définie par la présence du germe dans le sang (Hémoculture) ou dans le LCR (PL)
- Le caractère précoce varie selon les études:
 - **dans les 3 premiers jours de vie**
 - dans les 7 premiers jours de vie...



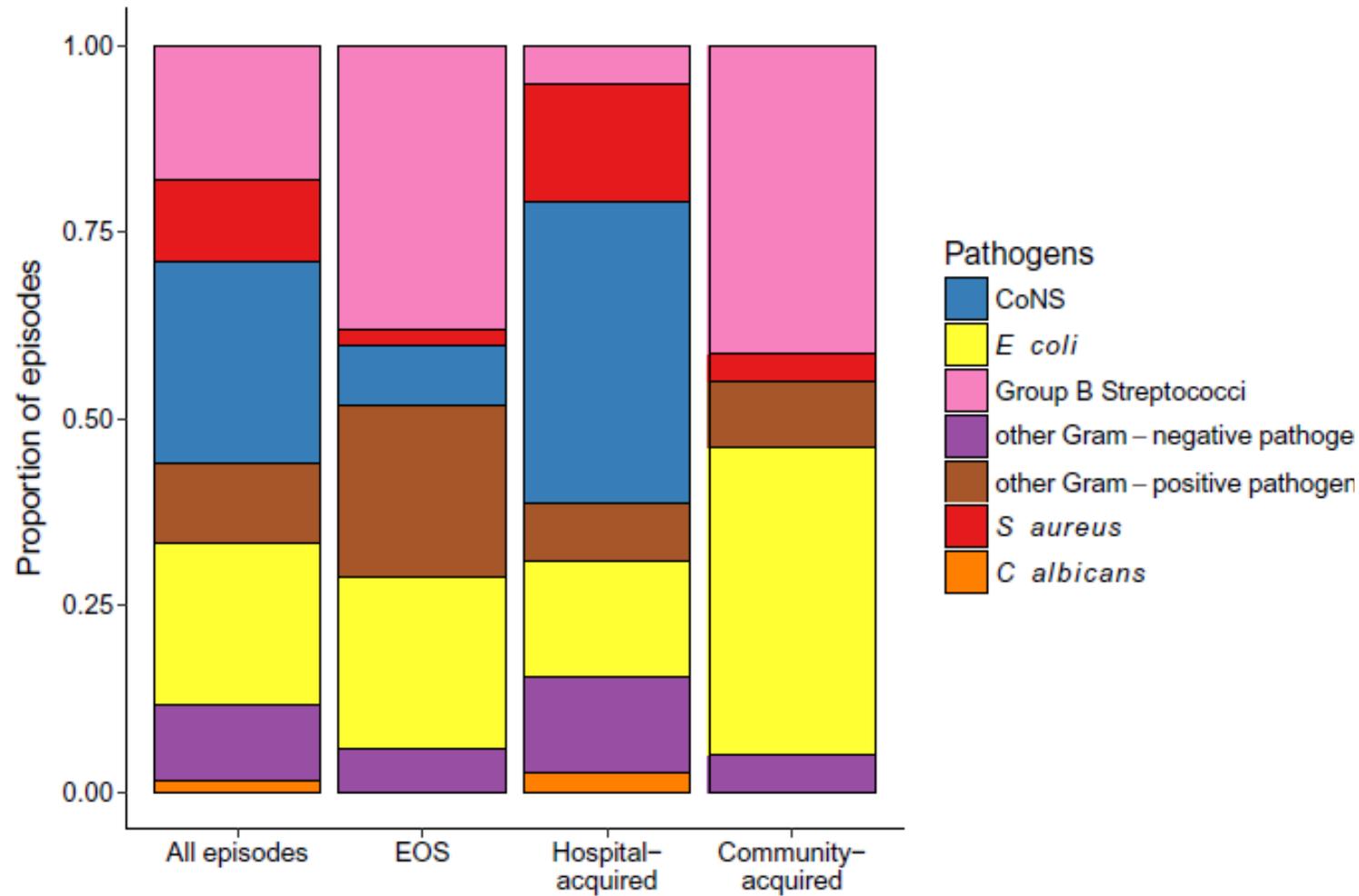
Introduction

L'infection materno-foetale (IMF = INBP): liée à la présence d'une bactérie chez la mère et trois voies possibles de transmission de la mère au fœtus



Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study

Eric Giannoni, MD^{1,2,*}, Philipp K. A. Agyeman, MD^{3,*}, Martin Stocker, MD⁴, Klara M. Posfay-Barbe, MD⁵, Ulrich Heininger, MD⁶, Ben D. Spycher, PhD⁷, Sara Bernhard-Stirnemann, MD⁸, Anita Niederer-Loher, MD⁹, Christian R. Kahlert, MD⁹, Alex Donas, MD⁴, Antonio Leone, MD¹⁰, Paul Hasters, MD¹⁰, Christa Relly, MD¹¹, Thomas Riedel, MD¹², Claudia Kuehni, MD, PhD⁷, Christoph Aebi, MD³, Christoph Berger, MD¹¹, and Luregn J. Schlappbach, MD^{3,13,14,15} for the Swiss Pediatric Sepsis Study

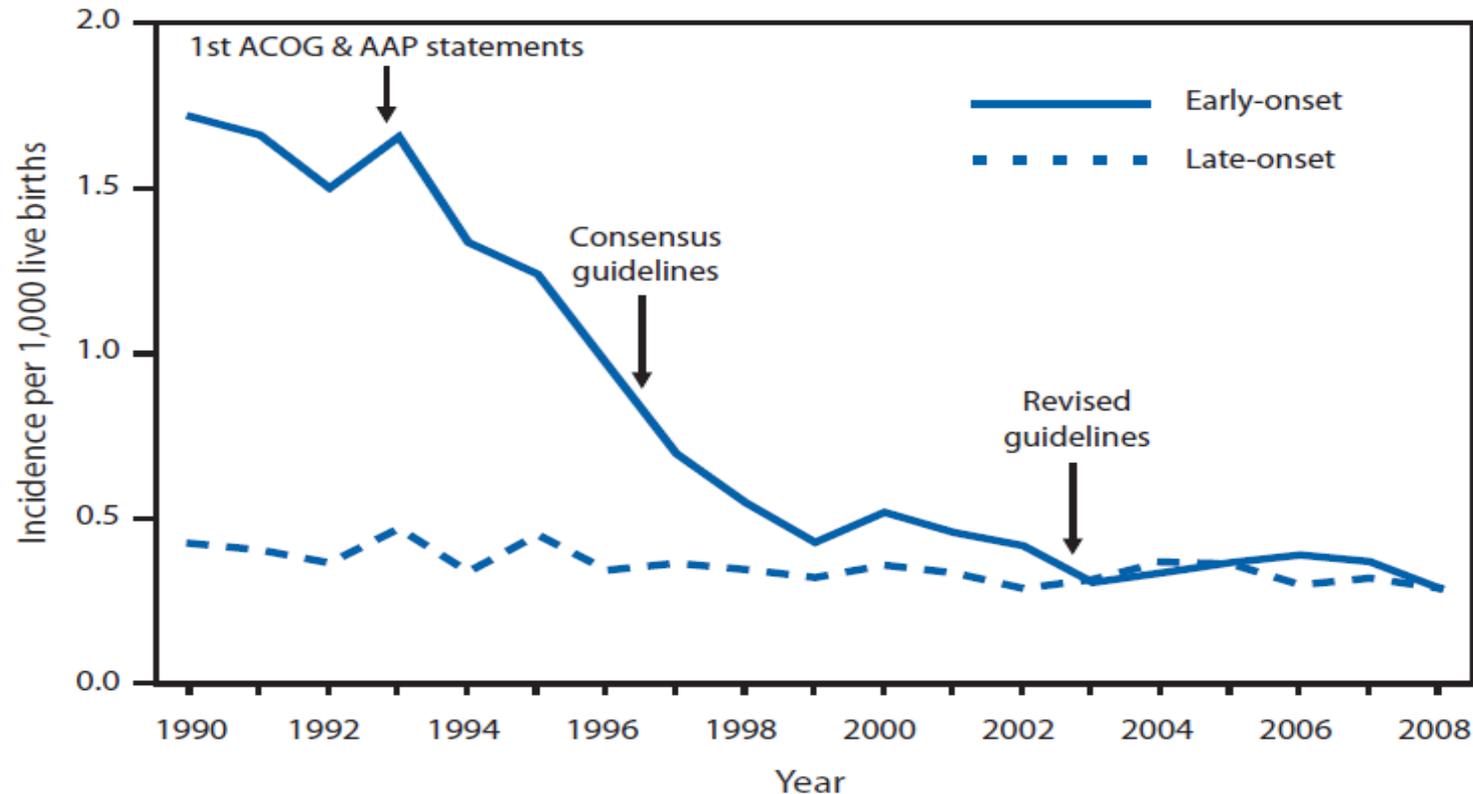


- **18% Mortalité EONI**
- **Forte influence de l'Age gestationnel et du poids de naissance**
 - HR 0,91 IC 95% 0,83-0,98 pour chaque semaine supplémentaire d'AG
 - HR 0,68 IC95% 0,48-0,99 pour chaque augmentation de Z Score de poids

Epidémiologie des INP à SGB (USA)

Evolution de l'incidence des IN précoces et tardives à SGB

CDC. MMWR Recomm Rep 2010



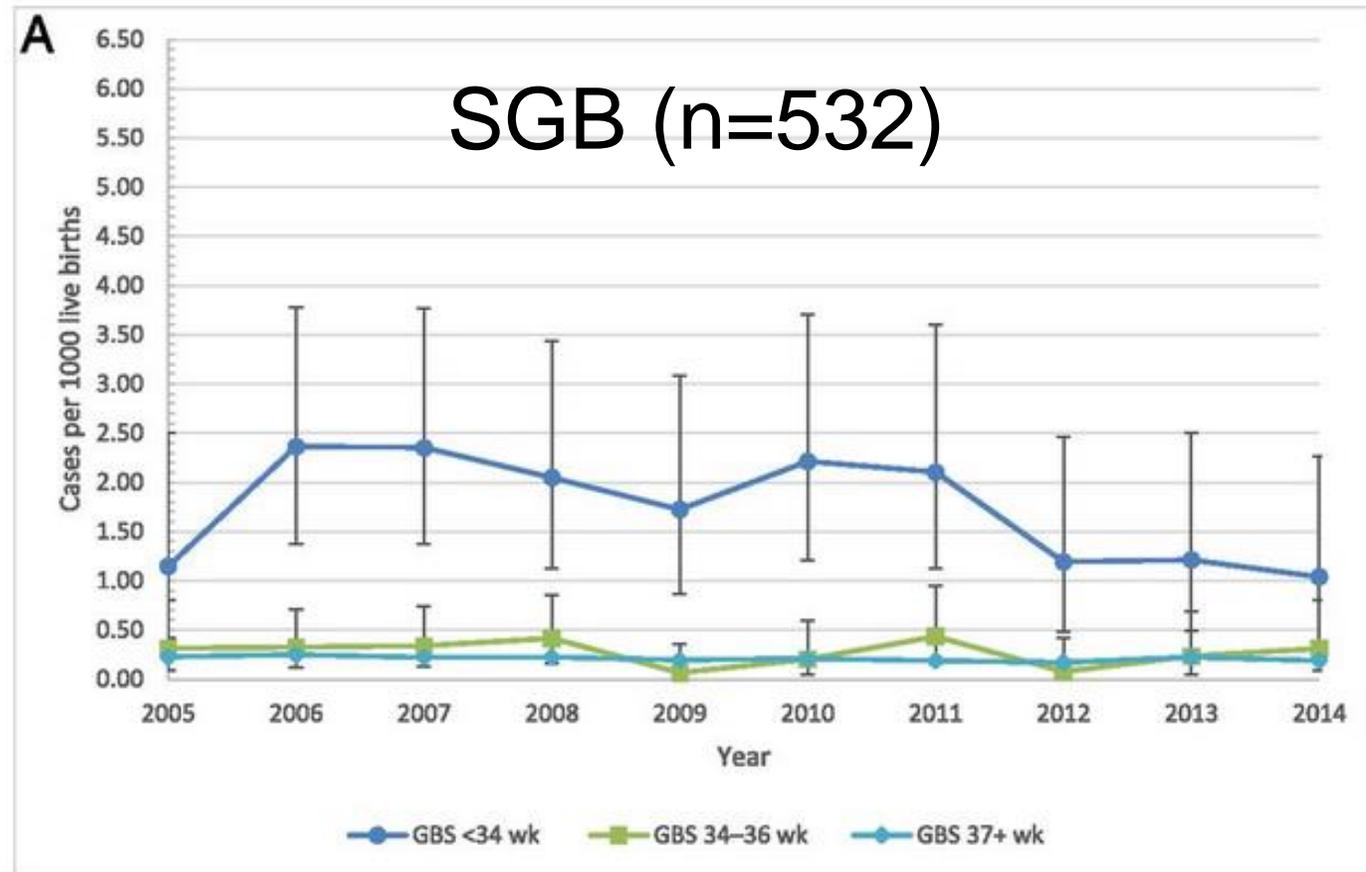
- En 2012-14, incidence des INP à SGB 0,25/1000 naissances (CDC)
- Incidence globale des INBP 0,8 à 1/1000 naissances vivantes



Epidémiologie des INBP (2005-2014)

1484 cas d'INBP identifiés sur 10 ans

Etats : Géorgie, Californie, Connecticut et Minnesota

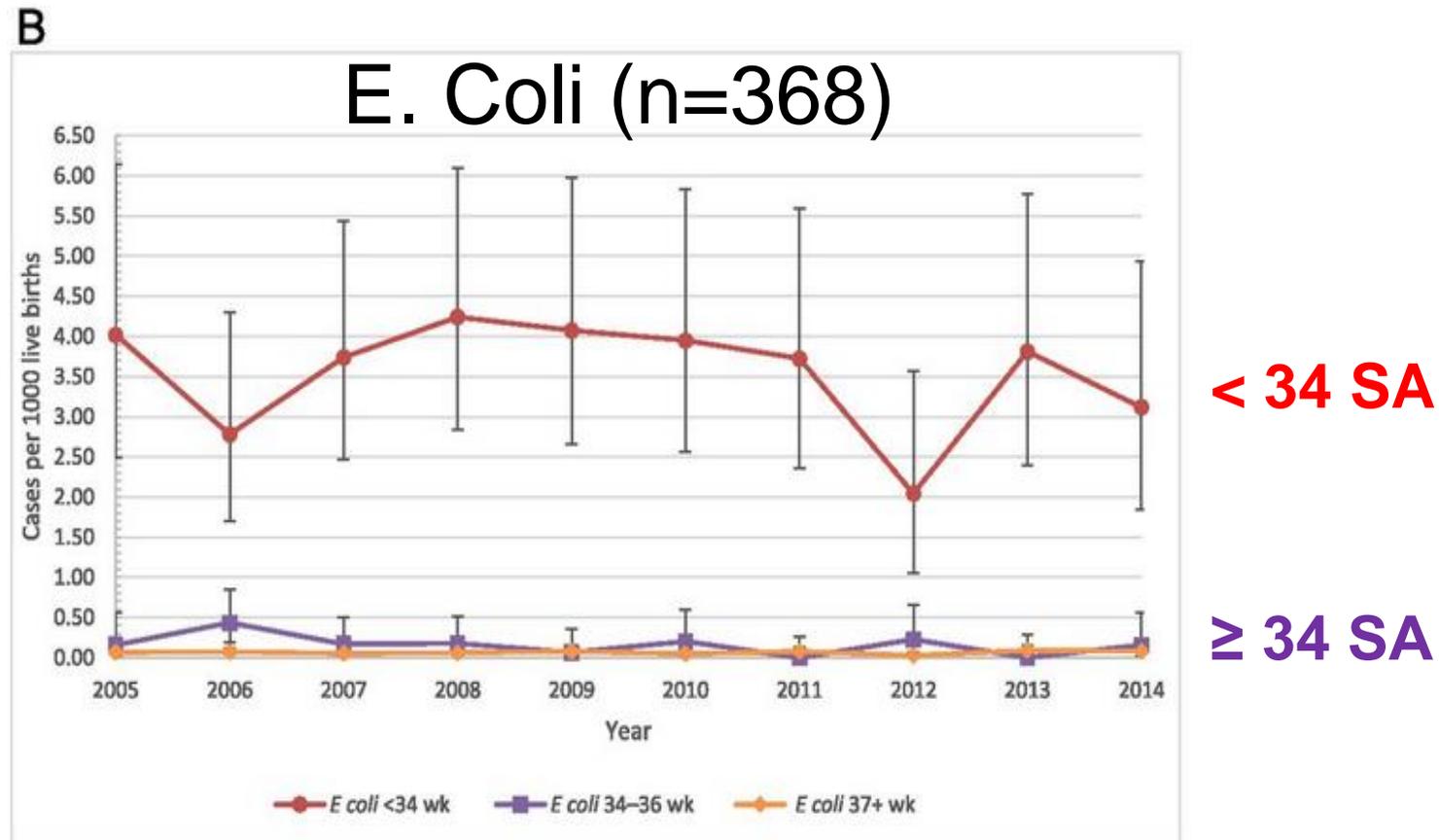


< 34 SA

≥ 34 SA



Epidémiologie des INBP (2005-2014)



INBP en 2005-2014

- Incidence de l'INBP du nouveau-né à terme proche celle du nouveau-né de 34 SA et plus...

Schrag S et al. Pediatrics 2016



Le nouveau-né symptomatique à risque (suspect) d'INBP

Le nouveau-né symptomatique

« Tout nouveau-né qui va mal, sans raison apparente, est a priori suspect d'infection »

-signes généraux: fièvre (température $\geq 38^{\circ}\text{C}$) ou hypothermie (température $< 36^{\circ}\text{C}$)

-signes respiratoires: détresse respiratoire (geignement, battement des ailes du nez, signes de rétraction et tachypnée (FR $> 60/\text{min}$) d'emblée ou qui apparaissent secondairement, apnée

-signes hémodynamiques: tachycardie ($> 160/\text{min}$) ou bradycardie ($< 80/\text{min}$), signes de choc (augmentation du temps de recoloration cutané, pâleur, teint gris, hypotension artérielle, oligurie)

-signes neurologiques: somnolence, irritabilité, hypotonie, convulsions

-signes digestifs: refus de boire, vomissements

Le nouveau-né symptomatique à risque (suspect) d'INBP

Le nouveau-né symptomatique

Les signes cliniques de l'INBP

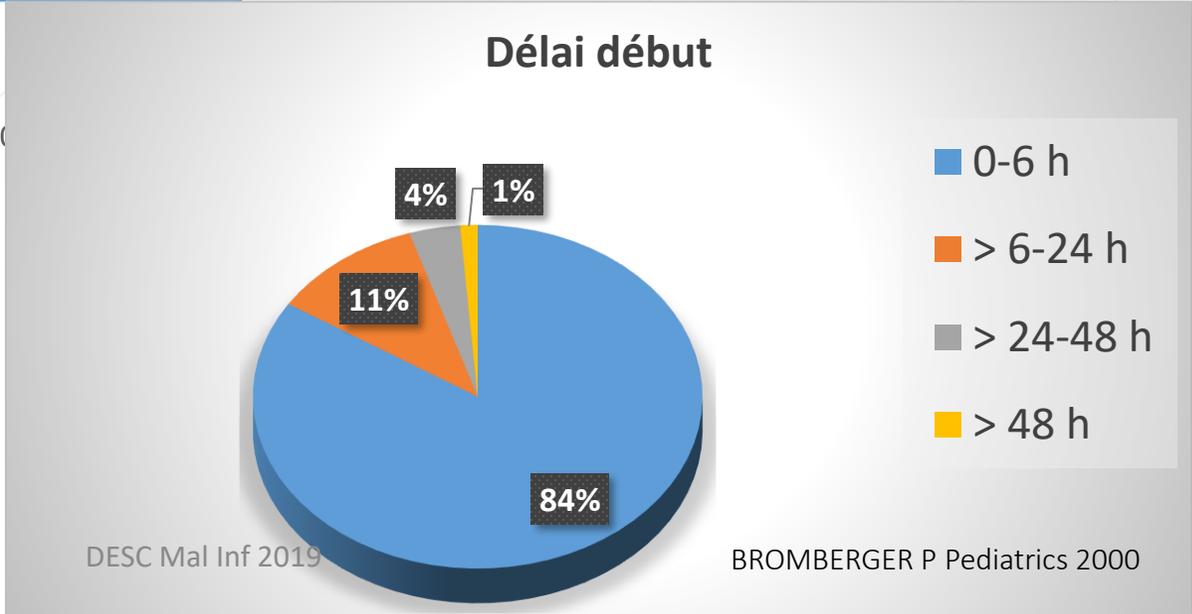
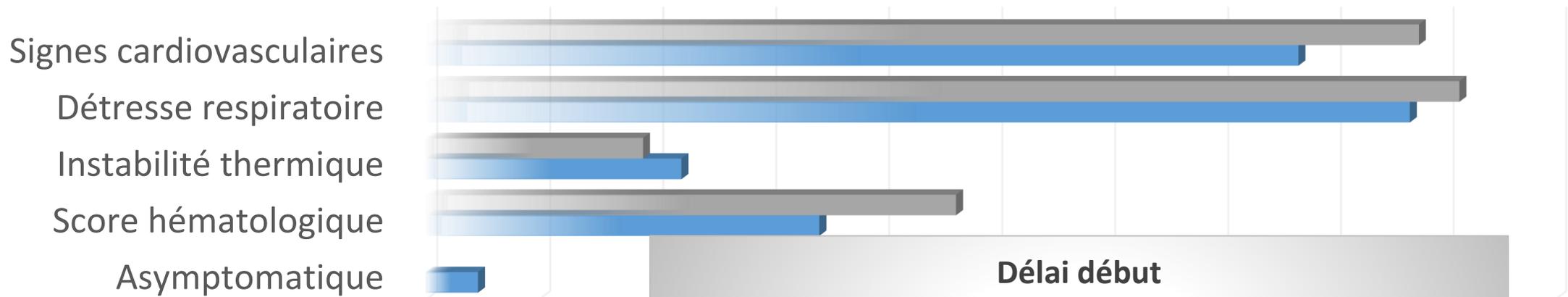
- Sont nombreux, les plus fréquemment observés en période postnatale immédiate sont respiratoires (> 85%), hémodynamiques (70%) et thermiques (25%)
- Peu spécifiques, peuvent être observés dans des situations non infectieuses
- Dans les INBP certaines, les signes apparaissent rapidement après la naissance. Près de 90% des nouveau-nés infectés à SGB ont présenté une symptomatologie clinique avant les premières 24h

Bromberger Pediatrics 2000

Heath Arch Dis Child 2009

Expression clinique de l'IN Bactérienne Précoce

277 912 naissances 255 infections prouvées ou cliniques à terme



Epidémiologie : les bactéries de l'INBP - synthèse

Epidémiologie bactérienne des INBP différente quantitativement et qualitativement selon le terme

- Chez le nouveau-né de plus de 34 SA, l'INBP est rare

- <1/1000 naissances vivantes

Schrag S et al. Pediatrics 2016

- Après 33 SA

- 40 à 50% sont dues au SGB
- 10 à 15% à *Escherichia coli*
- 30 à 40% à des bactéries diverses

*Muller-Pebody et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011 ;
Weston et al. Pediatr Infect Dis J 2011; Stoll et al. Pediatrics 2011*

Actuellement, la majorité (> 65%) des INP à SGB surviennent en l'absence de colonisation maternelle à SGB identifiée mais les nouveau-nés infectés sont symptomatiques dans 75 à 100% des cas avant 24h de vie

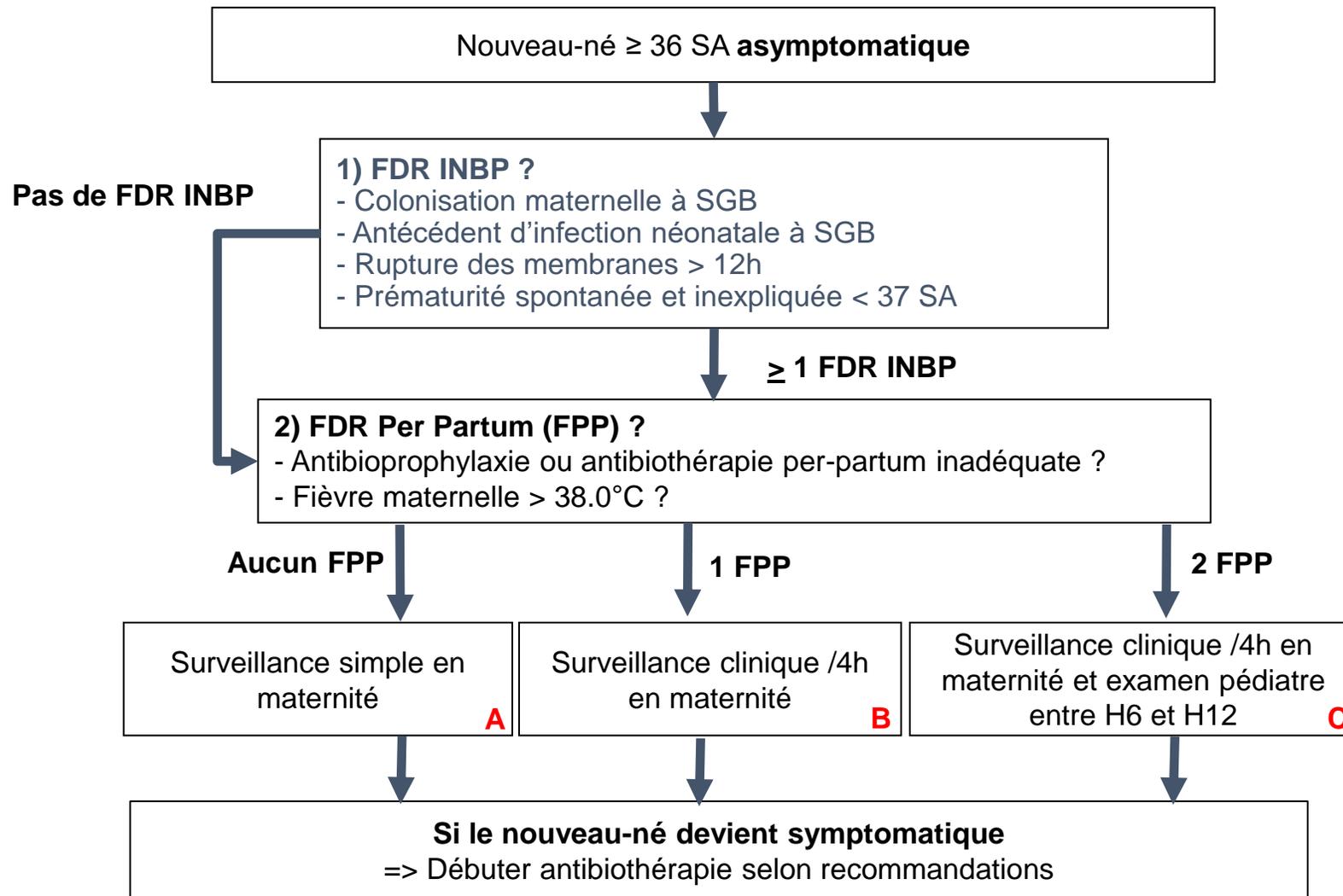


FACTEURS DE RISQUE ACTUALISÉS = INDICATION ATB PER PARTUM

1. La fièvre maternelle $> 38,0^{\circ}\text{C}$ isolée ou non en per-partum ou dans les 2 heures post-partum quel que soit le PV (Grade A)
2. Une prématurité spontanée < 37 SA
3. Une colonisation maternelle à SGB (PV, ECBU) (Grade A)
4. Un antécédent d'infection néonatale à SGB lors d'une précédente grossesse (Grade A)
5. Une durée de rupture des membranes > 12 heures



Indications de la surveillance clinique des nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP



Surveillance des nouveau-nés asymptomatiques des catégories A, B, et C < 36 SA (et ≥ 34 SA) :

- admission dans le niveau de soins adéquat (unité kangourou, néonatalogie)
- surveillance adaptée à leur prématurité et au niveau de risque d'INBP



Fiche de surveillance clinique des nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP

Exemple de grille de surveillance clinique des nouveau-nés asymptomatiques à risque d'INBP au sein de la maternité

Age (heures)	H4	H8	H12	H16	H20	H24	H30	H36	H42	H48
Date et heure										
Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$										
Fréquence cardiaque > 160 (au calme) ou $< 80/\text{min}$										
Fréquence respiratoire $> 60/\text{min}$										
Signes de lutte respiratoire (tirage, geignement)										
Aspect de la peau anormal (pâleur, cyanose, marbrures, teint gris)										

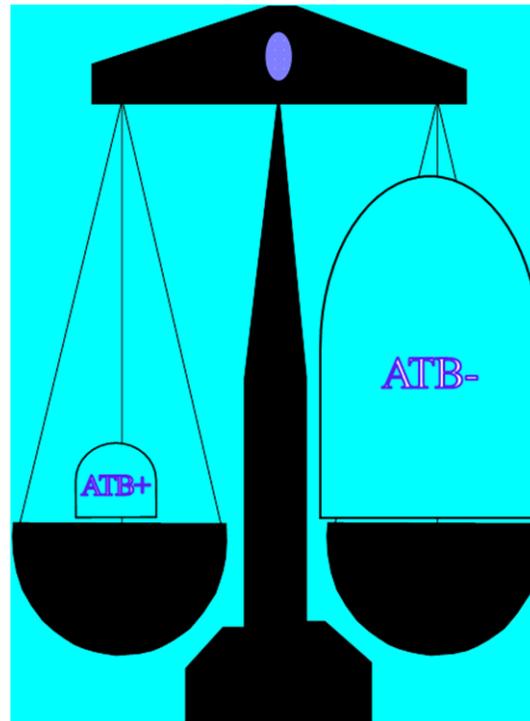
Prévenir le pédiatre ou la sage-femme si une case d'anomalie est cochée ou pour tout signe clinique ou tout changement d'état qui inquiète l'équipe soignante



Pourquoi est-il devenu urgent de changer nos pratiques ?

- Une balance Bénéfices/Risque déséquilibrée

BENEFICES
ATTENDUS



EFFETS
SECONDAIRES
DU
TRAITEMENT



ANTIBIOTIC ACTION

THE ARMS RACE

“

Antibiotic resistance - one
of the three greatest
threats to human health.

”

World Health Organisation, 2009



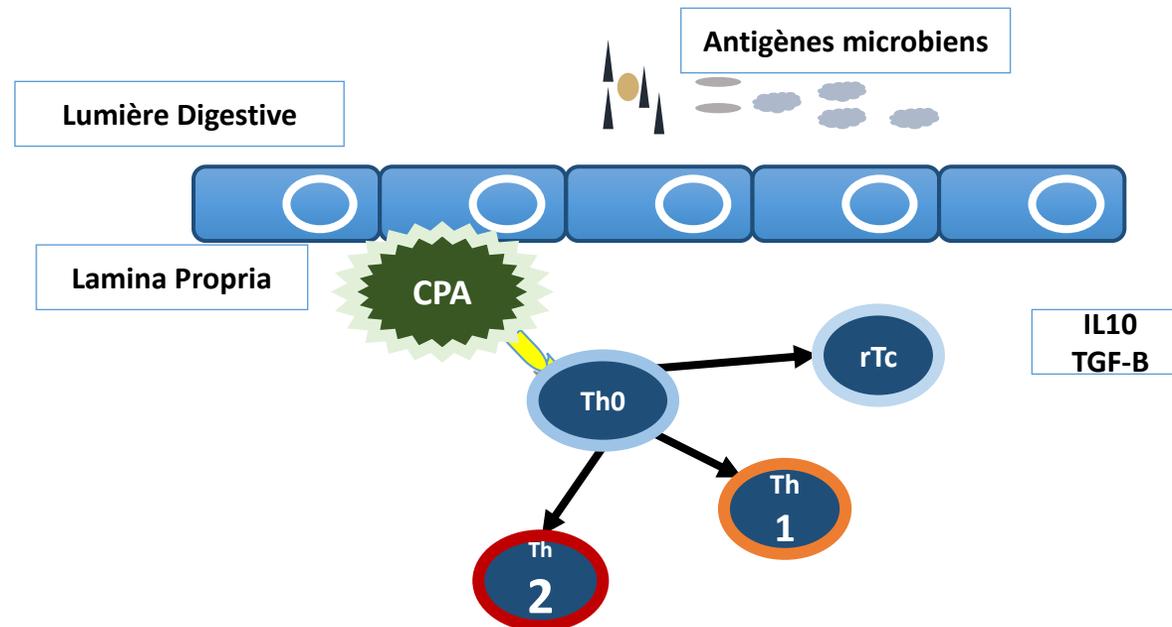
Traiter avant l'apparition de signes cliniques de gravité +++

- **Détresse respiratoire nécessitant une assistance respiratoire avec $FiO_2 > 30\%$**
- **Troubles hémodynamiques nécessitant un remplissage vasculaire ou l'administration de drogues vaso-actives**
- **Signes cliniques neurologiques: troubles de la conscience ou convulsions**



Flore humaine

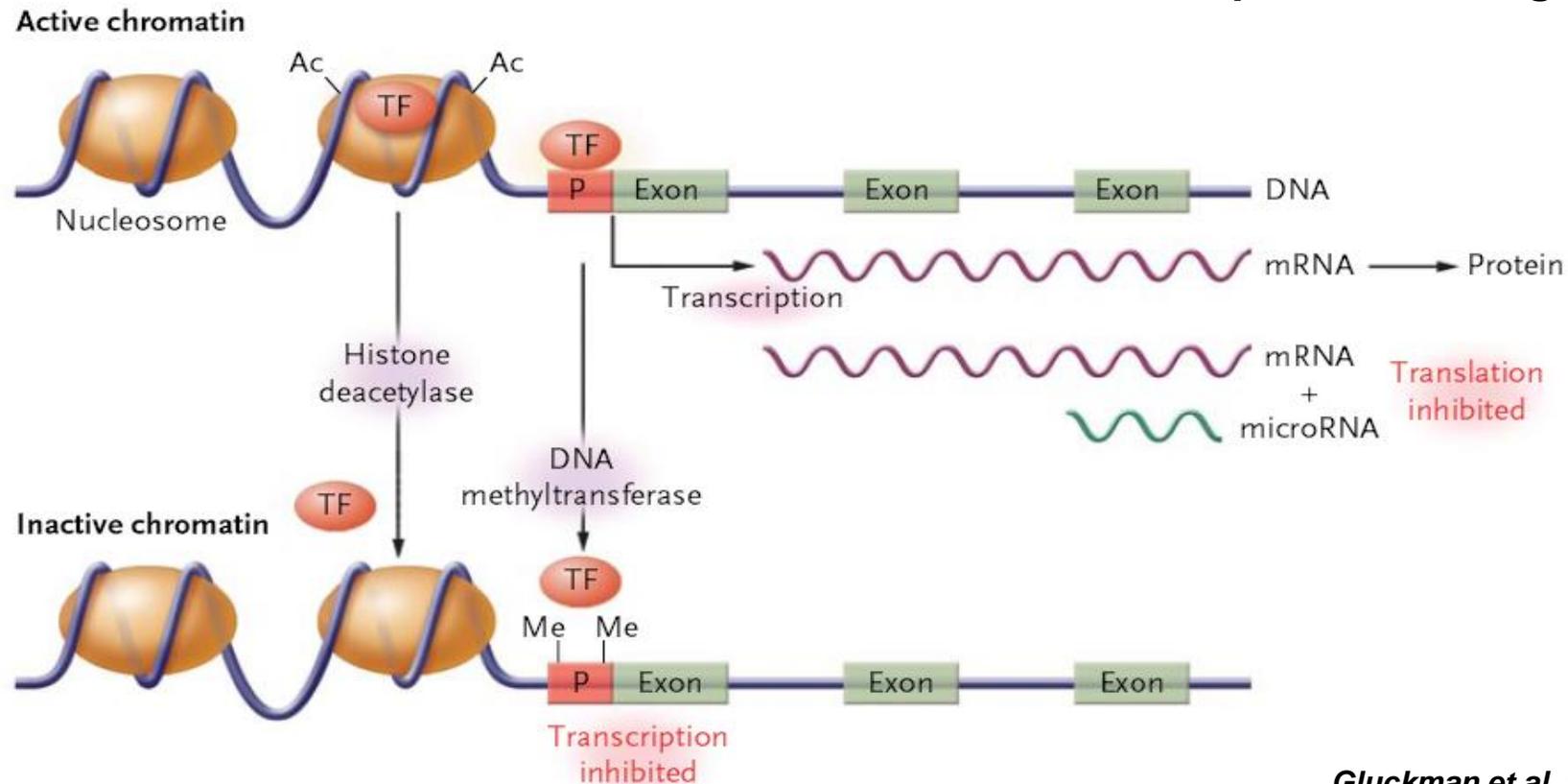
- Ecosystème complexe
- Colonisation post natale: processus clef durant lequel survient la programmation hôte/microbes



Mécanismes épigénétiques

- Méthylation/déméthylation (ilots CpG)
- Acétylation/déacétylation des protéines Histones
- Interference miRNAs & RNA

→ **Modification de l'expression des gènes**



Programmation différentes pathologies ?

- Diabète non insulino dépendant
- Hypertension artérielle
- Accident vasculaire cérébral
- Insuffisance rénale
- **Pathologies inflammatoires, autoimmunes**
- **Allergies**



OBJECTIF POUR LE CLINICIEN :

- i) Ne pas manquer un cas d'infection bactérienne
 - Retard diagnostique et thérapeutique: ↑ morbi-mortalité
- ii) Réserver aux seuls enfants qui vont bénéficier du recours:
 - aux examens complémentaires,
 - aux antibiotiques
 - à l'hospitalisation

**évaluation et stratification du risque infectieux
basée sur des paramètres anamnestiques,
cliniques, et biologiques**



Quelle aide attendre des examens complémentaires ?

Table 3. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive value of some laboratory tests used in the diagnosis of infection in the newborn (Ref. 4)

Test	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Blood culture	11–38	68–100	90–100	72–100
WBC <5000 >30,000	17–90	31–100	50–86	60–89
I/T ratio >0.02	81	45	23	92
CRP >10 mg/L	37	95	63	87
IL-8 >70 pg/mL	77	76	42	94
I/T ratio >0.02 + CRP > 10 mg/L	89	41	24	94
IL-8 > 70 pg/mL + CRP >10 mg/L	91	74	43	98
16 S PCR ^a	96.0	99.4	88.9	99.8

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; WBC, white blood cell count; I/T, immature/total neutrophil ratio; CRP, C-reactive protein; IL, interleukin; PCR, polymerase chain reaction.



Hémoculture

- Examen de référence
- Indiquée pour tout NNé avec symptômes INBP ou sepsis avant ATB probabiliste (grade A)
- Volume idéal 2 ml (grade C)
 - 0,5-1 ml : diminution de sensibilité 60-70%
 - Kellogg et al, 1997
- Délai de positivité > H36
 - 451 hémocultures
 - Kumar et al 2001.

	0-12 h	12-24 h	24-36h	36-48 h	48-60 h	60-72 h	> 72h
Nbre de Positives	10 (2,4)	184 (44)	154 (37)	41 (9,9)	10 (2,4)	6 (1,4)	12(2,9)
Avec pathogène certain	5 (11,6)	28 (65,1)	6 (14)	1 (2,3)	2 (4,3)	1 (2,3)	0
CoNS	3 (1,1)	118 (44,4)	110 (41,3)	25 (9,4)	3 (1,2)	4 (1,5)	3(1,1)
Avec pathogènes possibles (incluant staph coag négative)	4(1,25)	153(47,4)	127(39,3)	27(8,3)	4(1,25)	4(1,25)	4(1,25)
Contaminants	0	0	2(11,8)	6(35,3)	1(5,9)	0	8(47)
Fongique	1(3)	2(6,1)	19(57,6)	7(21,2)	3(9,1)	1(3)	0

Les valeurs entre parenthèses sont en pourcentages.

Staph coag négative : staphylocoque coagulase négative.



Hémoculture: examen de référence pour INBP

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



Liquide Céphalo Rachidien

- Risque de méningite en cas de bactériémie: 25%
- Seules 35% des méningites sont bactériémiques
- Ponctions traumatiques 10-30%: interprétation complexe
 - May et al, 2005; Garges et al 2006
- Indications PL inchangées
 - AEG, symptômes neurologiques, sepsis néonatal, bactériémie à germe pathogène)
 - Réponse partielle à l'antibiothérapie H48
 - Une valeur élevée isolée de CRP n'est pas une indication de PL
 - CDC 2010, Polin 2012
- Indication différée selon l'état clinique du Nné, ne doit pas retarder l'ATB
- Place des technique de biologie moléculaire +++ (grade B)



Culture placentaire

- Contributif en cas de listeriose surtout (en + hémocultures maternelles)
 - COP, 2014
- En cas de fièvre maternelle, notion d'exposition à la listéria, anomalies placentaires macroscopiques (Grade C)
- ECBU maternel
- Prélèvement vaginal per partum



Prélèvements périphériques

- Liquide gastrique: des performances diagnostiques modestes
 - Sensibilité 50-89%, Spécificité 40-90%, VVP 4-50%, VVN 91-99%
 - Utilisation initialement préconisée:
 - Adaptation secondaire ATB probabiliste,
 - Arrêter ATB H48 si hémoc et CRP négative (VPN)
 - En pratique: à l'origine de très nombreux bilans et antibiothérapies chez des Nnés asymptomatiques
 - ANAES 2002, Wortham et al, 2016, Sikias et al, 2015



Place de l'Hémogramme ?

- leucopénie ($< 5000/\text{mm}^3$)
- leucocytose ($> 25\,000/\text{mm}^3$ à la naissance, $> 21\,000$ à 48 h)
- l'élévation du rapport I / T ($\geq 0,2$) n'est pas spécifique
(en cas d'hypoxie, d'hyperthermie maternelle ou de travail prolongé)

sensibilité médiocre 18
à 44 % selon les études

- **ANAES 2002**

L'hémogramme et les valeurs des leucocytes totaux, des neutrophiles totaux (T), des neutrophiles immatures (I), le rapport I/T sont très peu contributifs au diagnostic d'infection néonatale (grade B)



Place de la CRP ?

Tableau 22. Performances diagnostiques de la CRP dans l'infection du nouveau-né.

Auteurs	Population étudiée	Définition de l'infection	Infectés/ Contrôles	Technique et moment du prélèvement	Seuil en mg/l	Se	Spe	VPP	VPN	RV +	RV -
Magny, 1986 (172)	NN < 24 H de vie admis en réanimation néonatale n = 242	infection certaine non clairement définie	68/147	néphélémétrie H < 12 H et/ou H ≤ 24	≥ 10	67,6	85,7	68	87	4,8	0,38
Mathers, 1987 (173)	NN admis en néonatalogie n = 249	signes cliniques et hémoculture positive n = 19 signes cliniques et I / T en faveur d'une infection n = 35 signes cliniques et pneumonie (AT et radio positives) n = 28	83/163	néphélémétrie à l'admission H10-H14	≥ 10	22 44	97 94			7,3 7,3	0,8 0,6
				H22-H26		61	94		10,2	0,42	
Seibert, 1990 (154)	NN 23 à 31 sem avec syndrome de détresse respiratoire n = 125 admis à la naissance	signes cliniques et hémoculture positive n = 8 signes cliniques et AT positive avec pneumonie mais hémoculture, LCR, ECBU stériles n = 28	36/89	immunoturbidimétrie H < 12 H	> 10	67	82	60	86	3,7	0,4
Krediet, 1992 (153)	NN < 48H de vie admis en réanimation néonatale	signes cliniques et hémocultures ou LCR positifs et/ou pneumonie (AT+radio+signes cliniques positifs)	14/49	immunoturbidimétrie H12 et H24	> 7	43	71	36	76	1,5	0,8
Pourcyrous, 1993 (160)	NN symptomatiques à terme ou prématurés admis en réanimation néonatale n = 689	signes cliniques et hémoculture ou LCR positifs et/ou pneumonie ou EUN	242/160 60 % des NN < 1 jour	Néphélémétrie J1	> 9	57	8	72	79	4,7	0,49
				J1, J2 ou J3	> 9	77	76	63	85	3,17	0,30



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

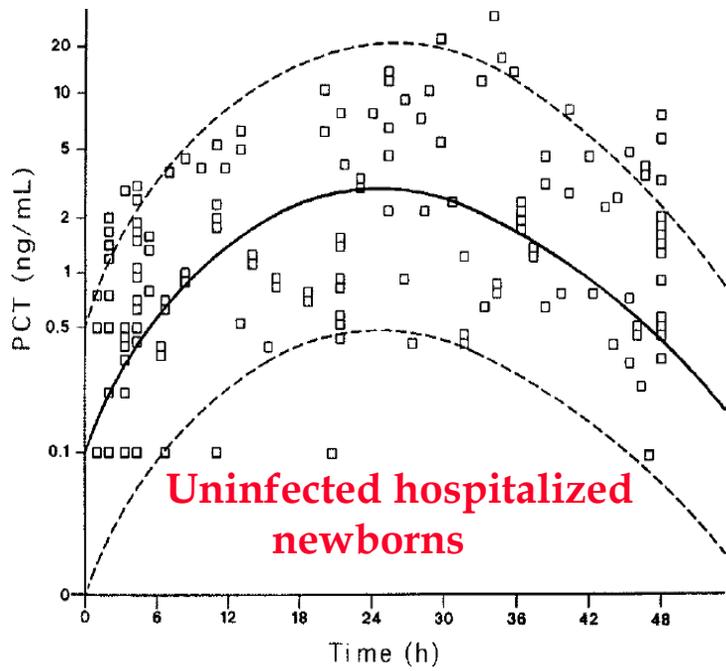
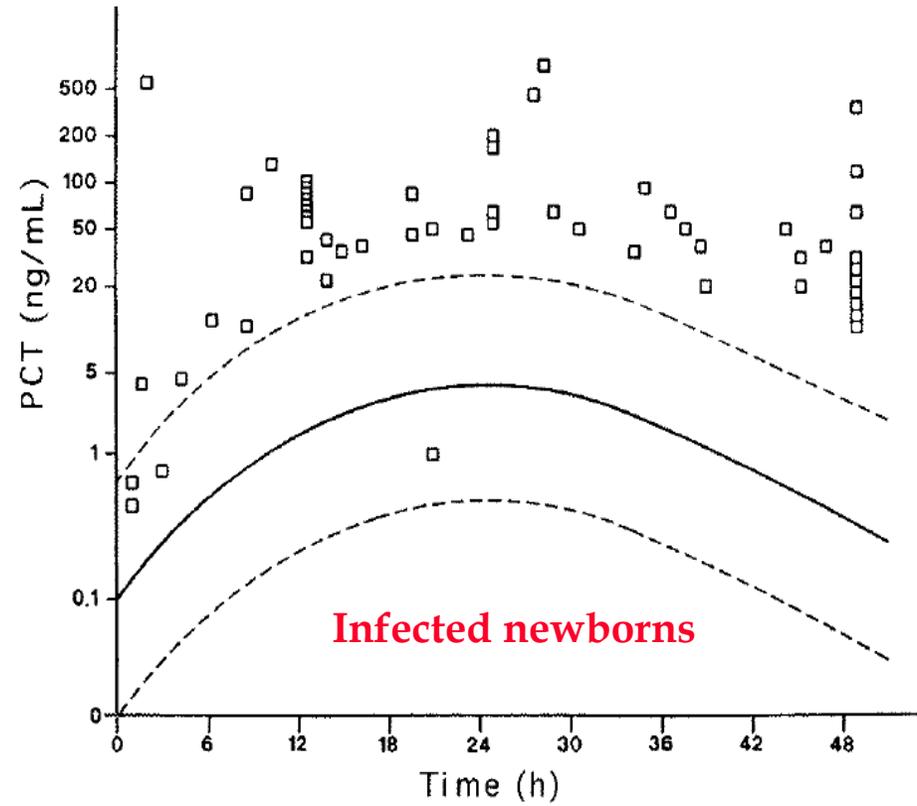
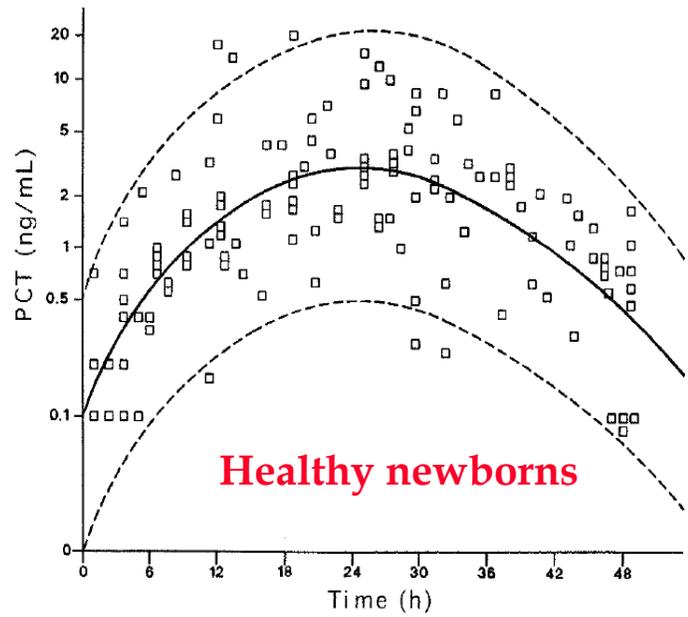
William E. Benitz, Michael Y. Han, Ashima Madan and Pramela Ramachandra

Pediatrics 1998;102:e41

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

	CRP #1	CRP #2	CRP #2 and #3	CRP × 3
Early-onset episodes				
<i>n</i>	1002	982	987	999
Proven sepsis				
Sensitivity	35.0% (30.2–40.6)	78.9% (72.0–86.4)	88.9% (80.8–94.3)	88.9% (80.8–94.3)
Specificity	90.0% (88.1–91.9)	78.4% (75.8–81.0)	73.8% (71.1–76.6)	70.5% (67.7–73.4)
Positive predictive value	6.7%	6.7%	6.0%	5.2% (2.2–7.7)
Negative predictive value				9.7% (5.5–99.8)
Posterior:previous likelihood ratio for normal result				0.16 (0.04–0.61)
Posterior:previous likelihood ratio for abnormal result				3.02 (1.53–5.92)
Either proven or probable sepsis				
Sensitivity				7.8% (5.2–98.9)
Specificity				6.3% (3.5–79.1)
Positive predictive value	29.5% (26.1–49.4)	29.1% (29.1–41.7)	29.6% (25.1–36.1)	29.5% (24.4–34.6)
Negative predictive value	93.6% (92.0–95.2)	99.2% (98.6–99.8)	99.7% (99.5–99.9)	99.7% (99.5–99.8)
Posterior:previous likelihood ratio for normal result	0.66 (0.47–0.92)	0.10 (0.05–0.21)	0.03 (0.008–0.11)	0.03 (0.008–0.11)
Posterior:previous likelihood ratio for abnormal result	5.26 (3.25–8.37)	5.72 (4.22–7.81)	4.71 (3.21–6.72)	4.13 (2.83–5.73)

Deux CRP normales réalisées entre 8 et 24 heures de vie puis 24 heures plus tard ont une valeur prédictive négative de 99,7%



Procalcitonin and Sepsis in critically ill newborns

Chiesa et al, Clin Infect Dis, 1998 ; 26 : 664-72



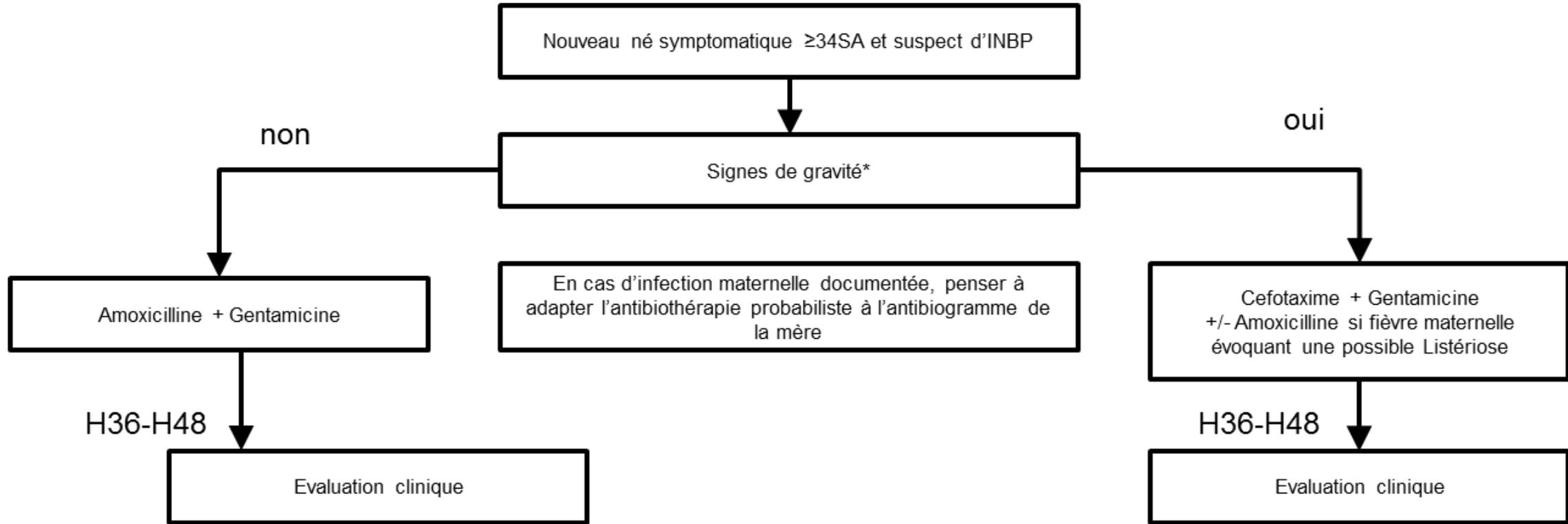
Quels nouveau-nés relèvent d'une ATB probabiliste???

**Nouveau-nés
symptomatiques**

- ⇒ Hémoculture
- ⇒ Débuter antibiothérapie



Antibiothérapie probabiliste: un pari gagnant



Posologies

- En première intention
 - amoxicilline 100 mg/kg/24h en 2 injections IVD
 - gentamicine en 1 injection IVL 30 min
 - 5 à 6 mg/kg/24h chez le nouveau-né \geq 37 SA
 - 6 mg/kg/24-36h chez le nouveau-né de 34-36 SA.
- En cas de signes de gravité possiblement attribuable à l'infection :
 - céfotaxime 200 mg/kg/24h en 2 injections IVD
 - gentamicine en 1 injection IVL 30 min
- Si fièvre maternelle évoquant une possible listériose
 - + Amoxicilline 100 mg/kg/24h en 2 injections IVD.



Posologies

- AFFSAPS 2011

Age gestationnel (SA)	≥ 37	34-36
Gentamicine	5,5mg/kg	6mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 x T _{1/2β} *)	24 h	24 - 36 h
Amikacine	27,5mg/kg	30 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 x T _{1/2β} *)	24 - 36 h	36 h

* T_{1/2β} peut être calculée : T_{1/2β} (h) = 21,832 – 0,397 x âge gestationnel (semaines)

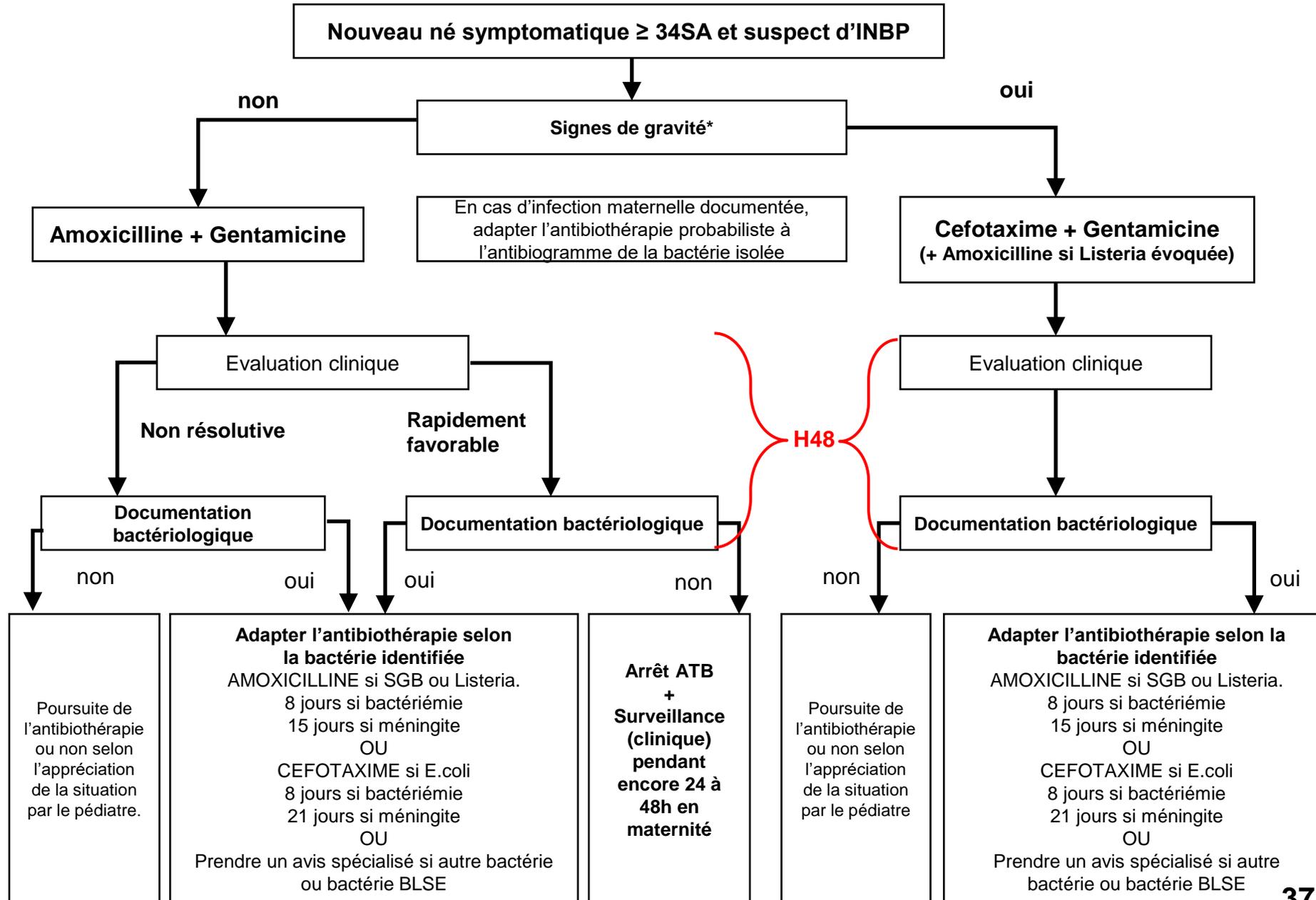


Adaptation secondaire ATB H36-48

- Arrêt du traitement antibiotique ?
 - Evolution clinique rapidement favorable
 - Cultures négatives
 - PCT au cordon ?
- Poursuite et adaptation du traitement antibiotique
 - Evolution clinique inquiétante
 - Cultures positives germe pathogène



Algorithme : CAT devant un nouveau-né symptomatique



Antibiothérapie des INBP > 34SA



- Exceptionnelle chez le Nné asymptomatique
- Limiter l'utilisation des C3G (méningites)
- Tri thérapie exceptionnelle
- Pas de place pour l'ATB orale
- Arrêter le traitement ATB dès H36-48 si évolution rapidement favorable et cultures négatives
- Place de la CRP, PCT cordon dans l'arrêt/surveillance post ATB ?
- Remplacer ATB néonatale par surveillance clinique adaptée



Infection néonatale tardive (late onset sepsis)

- Vous êtes de visite en réanimation néonatale, vous vous occupez de Sami, né à 26 SA + 1 jour avec un poids de 720g dans un contexte de pré-éclampsie
- Il a un cathéter épicutanéocave (type Jonathan).
- **A 14 jours de vie**, alors qu'il avait été extubé, il présente des bradycardies et des apnées motivant une ré-intubation et la réalisation d'un bilan infectieux avec NFS, CRP et hémoculture.
- Pas de signes d'entérocolite, TA normale, diurèse conservée
- La NFS montre une hyperleucocytose à 30 000/mm³ et une thrombopénie à 90 000/mm³, la CRP est à 40mg/L.

Quelle antibiothérapie probabiliste débutez-vous ? (1 ou plusieurs possibilités)

1. Vancomycine
2. Ceftazidime
3. Pipéraciline-tazobactam
4. Gentamicine
5. Cefotaxime

Une antibiothérapie par vancomycine est débutée associée à la gentamicine. Quelle modalité d'administration choisissez-vous pour la vancomycine ?

1- IV discontinu

2- IV continu

3- une dose de charge puis IVC

Vous optez pour une dose de charge puis IVC, à quelles posologies (28 SA corrigé, creat < 40, PN 720g, poids actuel 800g) ?

1. 15 mg/kg en dose de charge puis 40mg/Kg/jour
2. 10 mg/kg en dose de charge puis 60mg/kg/j
3. vous adaptez la dose de charge et la dose IVC à l'âge gestationnel, le poids de naissance, le poids actuel, la créatininémie

Vous optez pour la voie IVC après une dose de charge à quel moment dosez-vous la vancocinémie ?

1. 12h après le début de l'IVC
2. 24h après le début de l'IVC
3. 48h après le début de l'IVC

Vanco mode d'administration IVL ou IVC

- Avantage de l'IVC
 - ATB temps dépendant donc $T > CMI$ +++
 - Facilité dosage
 - Toxicité néphrologique moindre ? (adultes)

Pawlotsky Br J Clin Pharmacol 1998

Plon Arch Dis Child Fetal Neonat ed 2008

Oudin Arch Dis Child Fetal Neonat ed 2011

Jacq-Aigrain. Sem Fetal Neonat Med 2013

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

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

Pediatrics 2019;143;

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

- 111 nouveau-né et nourrissons < 90 jours randomisés (exclusion si < 25SA)
- 109 analysés : 51 groupes IVL et 53 IVC
- Âge moyen : 34 SA dans les 2 groupes
- Protocole d'administration
 - Groupe IVL : 15 mg/Kg avec intervalle différent selon AG
 - Groupe IVC : 15 mg/kg puis IVS selon créatininémie et AG

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

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

Pediatrics 2019;143;

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

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

TABLE 2 CIV Empirical Dosing Regimen

Serum Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	CGA, wk	Dose, mg/kg per d
<40	≥ 40	50
<40	<40	40
40–60	All	30
>60	All	20

Adapted from Patel AD, Anand D, Lucas C, Thomson AH. Continuous infusion of vancomycin in neonates. *Arch Dis Child*. 2013;98(6):478–479.

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

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

Pediatrics 2019;143;

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

- 111 nouveau-né et nourrissons < 90 jours randomisés (exclusion si < 25SA)
- 109 analysés : 51 groupes IVL et 53 IVC
- Âge moyen : 34 SA dans les 2 groupes
- Protocole d'administration
 - Groupe IVL : 15 mg/Kg avec intervalle différent selon AG
 - Groupe IVC : 15 mg/kg puis IVS selon créatininémie et AG
- Dosage avant 4^{ème} dose si IVL ou juste après DC puis 18-30h après IVC
- Objectif thérapeutique : 10-20 mg/L si IVL et 15-20 mg/L si IVC

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

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

Pediatrics 2019;143;

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

- 111 nouveau-né et nourrissons < 90 jours randomisés (exclusion si < 25SA)
- 109 analyses
- Âge moyen
- Protocole
 - Groupe IVL : 15 mg/kg avec intervalle différent selon AG
 - Groupe IVC : 15 mg/kg puis IVS selon créatininémie et AG
- Dosage avant 4^{ème} dose si IVL ou juste après DC puis 18-30h après IVC
- Objectif thérapeutique : 10-20 mg/L si ILL et 15-20 mg/L si IVC

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

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

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

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

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

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

- Modélisation de la dose de charge et de la dose IVC selon le poids de naissance, l'âge gestationnel et l'âge postnatal
- Dosage 6 jours
- Evaluation de l'efficacité et de la sécurité des posologies chez les enfants dans la zone thérapeutique (15-25mg/L)
- Âge gestationnel médian : 30SA, APN médian 10 jours
- Posologies moyennes de DC 11.1 mg/kg et IVC 28.3 mg/kg/j

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

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

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

12h après le début de la vancomycine, la vancocinémie est à 12 mg/L, l'hémoculture de contrôle est toujours positive en 12h, la fonction rénale se maintient. Bonne hémodynamique. Que faites-vous ?

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

Vous augmentez la dose, 24h plus tard Il se dégrade avec une hypotension, nécessité de recours aux amines, anurie, la vancocinémie est à 30 mg/L, la créatinémie est à 100µmol/L. Que faites-vous ?

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

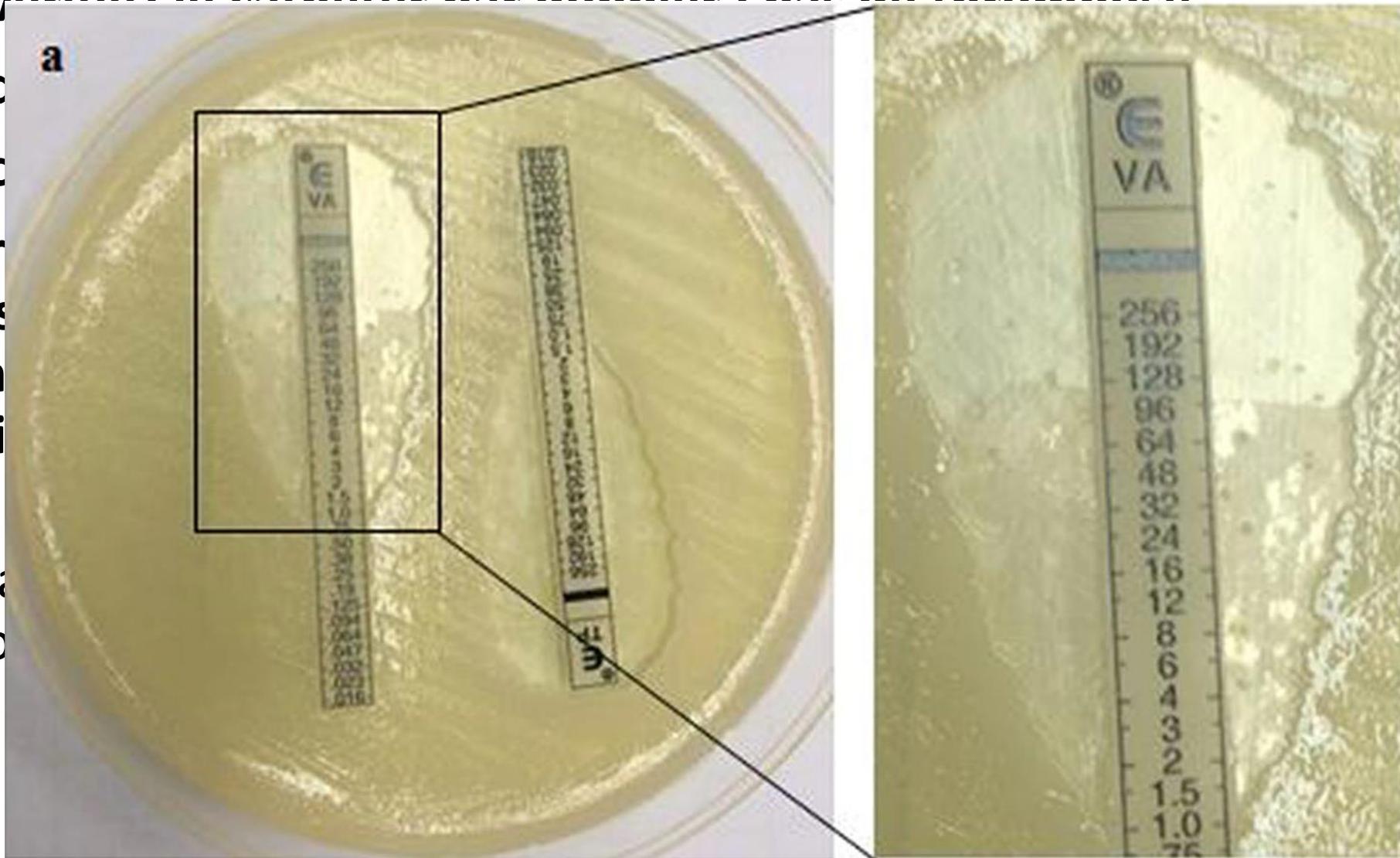
24h plus tard, la diurèse a repris sous amines mais la créatininémie est toujours élevée (70 $\mu\text{mol/L}$) et une 3ème hémoculture revient positive à *S.epidermidis*. La vancocinémie est à 20 mg/L. Que proposez-vous ?

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

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

Butin et al Arch Pediatr 2019

- Vous vérifiez le cathéter par Doppler : pas de thrombose
- Vous comparez les deux cathéters
- Vous comparez les deux cathéters
- Vous réalisez un dosage continu de la situation de la cathéter 10 fois la semaine
- Vous réalisez un dosage hétéro



efaites
e
.La
à 10

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

Butin et al Arch Pediatr 2019

1. Linezolid
2. Daptomycine
3. Ceftaroline

Linezolid

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

= Pas la meilleure option ici

Daptomycine

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

Ceftaroline

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

Bradley PIDJ 2020
Salerno J Pediatr Infect Dis Soc 2018

Messages clefs

- La vancomycine est un ATB lentement bactéricide et néphrotoxique, résistance émergente (pression sélection clone *S Capitis*, *S.epidemidis* hétéroresistant)
- Place pour l'optimisation de son utilisation
 - Dose de charge puis IVC à adapter (PN, poids, APN, créat)
 - Dosage précoce
- Echec de traitement :
 - Optimiser la posologie
 - Retrait du cathéter
 - En cas de toxicité, CMI haute ou résistance :discuter autre molécule avec infectiologue +++
 - Place et posologie de la ceftaroline à définir

Laurent CMI 2019

Wirth Nature microbiol 2020

Chong AAC 2016

Ce que vous devez savoir :

- Le nouveau-né n'est pas un enfant en plus petit : spécificités nombreuses
 - Poids majeur de l'immaturité: cas particulier des prématurés
 - Effets délétères de l'ATB à cette période de la vie
 - Difficultés diagnostiques car symptomatologie aspécifique
 - Une place pour les biomarqueurs différente de chez adulte

« Tout nouveau-né qui va mal, sans raison apparente, est a priori suspect d'infection et doit recevoir des ATB»...

Mais savoir arrêter vite (dès H36) si non documentée

- Les EONI sont devenues très rares dans les pays économiquement favorisés : GBS +++ . Analyser les FDR maternels
- Les LONI sont plus fréquentes: rôle des Staphylocoque CoN +++
- ATB probabiliste adaptée à l'épidémiologie bactérienne
- Spécificités pharmacocinétiques/dynamiques