

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 150

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Pédiatrie

par

Julie MACHER

née le 2 avril 1986 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2015

Portage pré-opératoire de *Staphylococcus aureus* et risque d'infection de site opératoire après chirurgie cardiaque chez les nourrissons de moins d'un an: une étude pilote.

Président : Madame le Professeur Christèle Gras-Le Guen

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Nicolas Joram

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Christèle Gras de me faire l'honneur de présider ma thèse. Merci pour vos encouragements renouvelés, votre enthousiasme et votre soutien dans la réalisation de cette étude.

Je remercie le Professeur Véronique Gournay d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Merci pour le semestre en Pédiatrie Spécialités qui reste un des plus enrichissants de mon internat.

Je remercie également le Docteur Elise Launay d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury et de juger ce travail. Un grand merci d'avoir accompagné mes premiers pas dans l'internat de pédiatrie, en partageant toujours ta bonne humeur, tes connaissances, ta rigueur et ta curiosité.

Je remercie particulièrement mon directeur de thèse, le Docteur Nicolas Joram, de m'avoir donné l'occasion de participer à cette étude du début jusqu'à la fin. Cela a été un réel plaisir de travailler avec toi. Merci pour ta patience, ta gentillesse et ta grande disponibilité tout au long de ce travail.

Un grand merci à toutes les infirmières et infirmiers de Pédiatrie Spécialités et de Réanimation qui m'ont bien souvent aidée à récolter mes petits écouvillons nasaux!

Je tiens également à remercier toutes les équipes médicales et paramédicales des services où je suis passée – CMP, Saint-Nazaire, Néonatal, Réa, Spé, HDJ, et Gastro adulte- grâce à qui j'ai pu me former tout au long de ces années d'internat.

Je souhaite également remercier mes co-internes, et tous ceux qui ont contribué à rendre ces années d'internat si agréables, aussi bien dans le travail qu'à côté: Max, Marie, Caro, Lucy, Manon, Agnès, Julie, Morgane, Lauranne, Justine, Chloé, Claire, Amélie, Nathan, François, Manon et tous les autres!

J'adresse ici un merci tout particulier à Marie et à Pauline, pour leur si précieuse amitié, les gloussements en réa et les chonchonnades.

Mes remerciements vont également à tous mes amis de fac, Cam, Priscille, Léa, Alice, Dani, Noémie, Greg, Huy-Long, Ben, Aris, Medhi. Merci pour tous ces bons moments passés sur les bancs de la fac, à la cafèt, en sous-colle (Dragon power !), et aussi à l'autre bout du monde. Restés Parisiens ou devenus Nantais, Lillois, Nancéiens, Montpelliérains ou autre -qui sait ce que l'avenir nous réserve-, j'espère que les Noëlans continueront à nous réunir encore longtemps.

Un très grand merci à mon Dupond, pour toutes ces années d'amitié, presque aussi vieille que nous et toujours aussi forte. Qui l'eût cru, qu'après avoir joué au docteur toutes petites, nous le deviendrions aujourd'hui pour de vrai à quelques jours d'intervalle !

Je remercie également ma famille pour leur amour et leur présence, même quand on est loin.

A mes parents, pour leur soutien indéfectible, leurs précieux conseils dont on a toujours besoin même encore maintenant, et les belles valeurs qu'ils nous ont données.

A mes frère et sœurs, d'être là tout simplement ! Merci Emi pour ce rôle de coach médical dont tu as hérité un peu malgré toi toutes ces années, mais que tu as rempli à la perfection !

Et à Nico, bien sûr, pour l'épaule solide que tu es, pour ta patience et ton soutien, merci de toujours croire en moi. Merci pour ta générosité, pour tout le bonheur que tu m'apportes chaque jour et pour la complicité qu'on a la chance de partager.

LISTE DES ABREVIATIONS

CEC: Circulation extra-corporelle

ECMO: Extra-Corporeal Membrane Oxygenation

IN: Infection nosocomiale

ISO: Infection de site opératoire

PAVM: Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

SA: *Staphylococcus aureus*

SARM: *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	6
II.	METHODES.....	8
1)	Schéma de l'étude	8
2)	Population de l'étude	8
3)	Recueil de données	8
4)	Définitions des objectifs	10
5)	Analyse statistique	10
III.	RESULTATS.....	12
1)	Population	12
2)	Prévalence du portage de SA	12
3)	Portage de SA et risque d'ISO	14
4)	Portage de SA et risque d'infections nosocomiales autres que ISO	16
5)	Facteurs associés au portage de SA	17
IV.	DISCUSSION.....	19
V.	ANNEXE.....	25
VI.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	26

I. INTRODUCTION

Les infections de sites opératoires (ISO) surviennent chez 2 à 5 % des patients opérés, toutes populations et tous types de chirurgies confondus, augmentant la durée d'hospitalisation, la mortalité, la morbidité et le coût d'hospitalisation [1].

Dans la population pédiatrique, après chirurgie cardiaque, des études nord-américaines ont mis en évidence des taux d'ISO et plus précisément de médiastinites, de 1,7% à 8% [2] et de 0,2 à 2% respectivement [3,4]. Cependant, ces données épidémiologiques n'ont pas été décrites récemment en Europe. Les microorganismes en cause diffèrent selon l'écologie des pays et des centres. Aux Etats-Unis, le *Staphylococcus aureus* (SA) est le pathogène le plus fréquemment responsable d'ISO après chirurgie cardiaque (40 à 60% des cas) [2,4]. Parmi les SA, la prévalence du SA résistant à la méthicilline (SARM) chez l'enfant diffère de façon très importante d'une étude à l'autre, variant de 2 à 14% [2,4].

La connaissance des différents facteurs de risque d'ISO apparaît cruciale pour en améliorer la prévention. En chirurgie cardiaque pédiatrique, un âge inférieur à un an, la complexité de la cardiopathie, la durée de circulation extra-corporelle (CEC), la durée du clampage aortique, le caractère cyanogène de la cardiopathie, la durée de cathéter central, la fermeture sternale retardée, et la durée d'hospitalisation pré-opératoire, ont été identifiés comme étant des facteurs de risque d'ISO [2, 4-7]. Chez les patients adultes, le portage de SA est également un facteur de risque reconnu d'ISO après chirurgie cardiaque [8,9]. En pédiatrie, une étude récente n'a pas démontré de lien entre le portage de SA et le risque d'ISO dans le domaine de la chirurgie viscérale ambulatoire (10 Steiner). A ce jour, en chirurgie cardiaque pédiatrique, ce lien n'a jamais été étudié. En outre, peu d'études pédiatriques ont décrit la prévalence du portage nasal de SA [11-13].

Ainsi, l'objectif principal de cette étude pilote était de décrire la prévalence du portage de *SA* sensible et résistant à la méthicilline, chez des enfants de moins d'un an opérés d'une cardiopathie sous CEC. Les objectifs secondaires étaient de comparer l'incidence d'ISO entre les enfants colonisés et les enfants non colonisés à *SA* avant l'opération, d'analyser le lien entre le portage de *SA* et les autres infections nosocomiales et d'identifier les facteurs pouvant être associés à la colonisation à *SA*.

II. METHODES

1) Schéma de l'étude

Cette étude était une étude pilote, monocentrique et prospective, menée au CHU de Nantes. Elle a été approuvée par le Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé. Après une information éclairée orale et écrite des parents, leur non-opposition était recueillie avant l'inclusion des patients.

2) Population de l'étude

Tous les enfants âgés de moins d'un an, opérés d'une chirurgie cardiaque sous CEC ont été inclus entre mai 2012 et novembre 2013. Dans le cas des patients ayant eu plusieurs chirurgies cardiaques pendant la période d'étude, seule la première chirurgie était prise en compte pour l'analyse de l'étude. Le seul critère de non-inclusion était le refus des parents de participer à l'étude. Une PCR invalide constituait le seul critère d'exclusion.

3) Recueil de données

Données démographiques et péri-opératoires. Pour chaque patient, les données démographiques étaient recueillies, incluant l'âge gestationnel, le sexe, l'âge le jour de la chirurgie, le poids, l'existence d'une prématurité définie par un âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée, le type d'allaitement, maternel ou artificiel, et l'existence d'anomalies génétiques. Celles-ci étaient diagnostiquées par caryotype ou biologie moléculaire, ou suspectées par la présence d'un syndrome polymalformatif. Le caractère cyanogène de la cardiopathie ou non, la durée d'hospitalisation avant la chirurgie et l'utilisation d'une antibioprofylaxie et sa nature étaient également notifiés. Les informations per-opératoires étaient aussi collectées, incluant la complexité de la

cardiopathie définie par le score Aristotle [14], la durée de CEC et la durée de clampage aortique. Les données post-opératoires recueillies étaient la durée de ventilation mécanique, la nécessité d'une fermeture sternale retardée, la durée d'hospitalisation en réanimation et à l'hôpital, la survenue d'infections nosocomiales, et la survenue de décès.

Dépistage du portage de SA. Le portage nasal pré-opératoire de SA sensible à la méthicilline (SASM) et de SARM était réalisé par un écouvillonnage nasal pratiqué la veille de la chirurgie grâce à un coton-tige introduit dans les narines. Nous utilisons une méthode de PCR en temps réel (GenXpert system, Cepheid®) pour analyser les échantillons, permettant d'obtenir un résultat en environ une heure. Ces résultats restaient inconnus des équipes soignantes tout au long de l'étude et ne modifiaient pas la prise en charge du patient.

Antibioprophylaxie. La stratégie, en ce qui concerne le choix de l'antibioprophylaxie, n'était pas modifiée par le protocole de l'étude. De façon générale, le céfuroxime était utilisé en per-opératoire et durant les 48 premières heures post-opératoires, sauf en cas de colonisation à une bactérie multi-résistante antérieure à la chirurgie.

Suivi des infections nosocomiales (IN). Selon les habitudes du service de réanimation, une réunion regroupant réanimateurs, infectiologues pédiatres, bactériologistes et membres du comité de lutte contre les infections nosocomiale du CHU de Nantes se tenait de façon hebdomadaire afin de discuter de l'ensemble des suspicions d'infections nosocomiales et des prélèvements bactériologiques réalisés durant les 7 jours précédents. Comme défini par le National Healthcare Safety Network, les ISO étaient catégorisées en infection superficielle, profonde, ou médiastinite [15, Annexe]. Pour l'analyse statistique, nous avons considéré l'ensemble de ces infections. Le suivi était réalisé pendant la durée d'hospitalisation et était poursuivi jusqu'à un an après la

chirurgie grâce à un appel téléphonique un mois, puis un an après la chirurgie si le patient était sorti de l'hôpital. Les autres IN, comprenant les septicémies et les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) étaient aussi reportées pendant la durée de l'hospitalisation post-opératoire. Toujours selon les critères du National Healthcare Safety Network, la PAVM était définie comme une pneumopathie nosocomiale, développée 48 heures ou plus après l'initiation de la ventilation mécanique. Les données cliniques, biologiques et radiologiques étaient utilisées pour poser le diagnostic de pneumopathie [15]. La septicémie était définie comme une ou plusieurs hémocultures positives à un germe retrouvé dans le sang, non liée à l'infection d'un autre site, ou comme une fièvre, une hypothermie, des frissons, une hypotension, une apnée ou une bradycardie avec des signes et des résultats de laboratoire positifs non liés à l'infection d'un autre site [15].

4) Définitions des objectifs

L'objectif principal était la description de la prévalence du portage de SA. Les objectifs secondaires étaient la comparaison de l'incidence d'ISO entre les porteurs de SA et les non porteurs, l'étude de l'association entre le portage de SA et les autres IN, et l'étude des différents facteurs pouvant être associés à la colonisation à SA.

5) Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne (\pm écart-type [ET]) pour les données continues et en proportion pour les données catégorielles. Les informations pré-opératoires comprenant le portage de SA, les caractéristiques de la procédure chirurgicale, et les données cliniques pendant le séjour en réanimation ont été analysées dans la population globale et comparées entre porteurs et non porteurs de SA. Secondairement, dans le but

d'analyser le taux de colonisation en fonction de l'âge, nous avons divisé notre population en quatre quartiles selon l'âge des enfants: le premier quartile incluait les enfants âgés de 0 à 7 jours; le deuxième quartile les enfants de 7 à 77 jours; le troisième quartile ceux de 77 à 132 jours et le quatrième quartile les enfants entre 132 jours et un an. Pour les comparaisons inter-groupes de moyennes des variables continues, le t-test était utilisé. Pour les variables catégorielles, les pourcentages étaient comparés par le test du Khi-deux ou le test exact de Fisher quand la taille de l'échantillon était inférieure à 5. L'analyse de la survenue d'ISO en fonction du statut porteur ou non porteur de SA des patients a été réalisée par la méthode de Kaplan-Meier. L'analyse multivariée des différents facteurs associés à la survenue d'une ISO, et au portage de SA a été réalisée par régression logistique. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS 19.0 (SPSS, Chicago, Illinois). Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

III. RESULTATS

1) Population

Quatre-vingt-deux patients regroupant les critères d'inclusion ont été admis en réanimation entre mai 2012 et novembre 2013. Quatorze d'entre eux (17%) ont été exclus en raison d'une PCR invalide. Les caractéristiques démographiques des 68 patients restants sont résumées dans le tableau 1.

2) Prévalence du portage de SA

Dix-huit patients (soit 26,5% des patients de la cohorte globale) étaient porteurs de SA. Parmi eux, il s'agissait d'un *SASM* chez 16 patients (23,5%), et d'un *SARM* chez 2 patients (2,9%). Les caractéristiques et le devenir de la population globale, et selon le statut de colonisation sont également décrits dans le tableau 1. Les données pré et per-opératoires n'étaient pas statistiquement différentes entre les deux groupes.

Tableau 1: Données cliniques et démographiques des enfants en fonction du portage de *Staphylococcus aureus* (SA).

Variables	Population globale (n=68)	SA + (n=18)	SA – (n=50)
Pré-opératoires			
Sexe masculin, n (%)	44 (65)	13 (72,2)	31 (62)
Age (jours)	87+/-88	110+/-76	79 +/- 91
Poids (kg)	4,4 +/-1,6	4,5+/- 1,9	4,3 +/- 1,6
Prématurité ¹ , n (%)	10 (14,7)	4 (22,2)	6 (12)
Cardiopathies cyanogènes, n (%)	41 (60,3)	8 (44,4)	33 (66)
Anomalie génétique, n (%)	13 (19,1)	6 (33,1)	7 (14)
Allaitement, n (%)	23 (33,8)	9 (50)	14 (28)
Durée d'hospitalisation avant chirurgie (jours)	12,2+/-29,9	14,7+/-34,5	11,3+/-28,4
Antibioprophylaxie, n (%)	68 (100)	18 (100)	50 (100)
Per-opératoires			
Score Aristotle	8,3+/-1,9	8,6 +/- 1,9	8,2 +/- 1,9
Durée de CEC (min)	120,9+/-59,3	103,1 +/- 45,8	127,3 +/- 62,7
Durée de clampage aortique (min)	70,2+/-33	62,5+/-28,7	73,0+/- 34,2
ECMO	3 (4,4)	1 (5,6)	2 (4)
Post-opératoires			
Fermeture sternale retardée, n (%)	14 (22,1)	5 (27,7)	9 (18)
Durée de ventilation mécanique (jours)	4,26 +/-4,93	5 +/- 5,79	4 +/- 4,63
Durée d'hospitalisation en réanimation (jours)	9,6 +/-7,8	9,5+/- 8,3	9,6+/- 7,8
Infections nosocomiales			
Globales, n (%)	23 (33,8)	9 (50)	14 (28) *
ISO, n (%)	13 (19,1)	3 (16,7)	10 (20)
PAVM, n (%)	6 (8,8)	5 (27,7)	1 (2) **
Septicémies, n (%)	4 (5,9)	1 (6,6)	3 (6)
Durée d'hospitalisation (jours)	31,1+/-47,0	66,4+/- 81,2	18,3 +/- 10,6
Décès, n (%)	9 (13,2)	2 (11,1)	7 (14)

SA : *Staphylococcus aureus*; CEC: Circulation extra-corporelle; ECMO: Extra-corporeal membrane oxygenation. ISO: Infection de site opératoire; PAVM: Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. Les données sont exprimées en moyenne +/-écart-type ou n (%). Le p correspond à la comparaison entre le groupe SA + et le groupe SA -. p<0,05 est considéré comme significatif. *p<0,05 ** p< 0,005. ¹âge gestationnel<37 semaines d'aménorrhée.

3) Portage de SA et risque d'ISO

Treize patients (19,1%) ont présenté une ISO pendant la période d'étude. Les patients ayant présenté une ISO étaient statistiquement plus jeunes ($47,1 \pm 66,4$ vs $97 \pm 90,7$ jours; $p=0,03$) et présentait un score Aristotle de la cardiopathie statistiquement plus élevé ($9 \pm 1,2$ vs $8,1 \pm 2$; $p=0,05$) que les patients n'ayant pas développé d'ISO. Ils ne présentaient pas d'autres différences concernant les autres données pré et post-opératoires. Comme montré dans le tableau 1 et la figure 1, il n'y avait pas de différence significative en analyse univariée entre les porteurs de SA et les non-porteurs quant à la survenue d'ISO ($p=0,53$). Le délai de survenue d'ISO ne différait pas non plus entre porteurs et non porteurs (Figure 2). L'analyse multivariée des facteurs de risque d'ISO par régression logistique incluant l'âge des patients, le score Aristotle de la cardiopathie et le statut porteur ou non de SA des patients ne retrouvait pas de lien entre le portage et la survenue d'ISO (OR 1.03; IC 95%, 0.22-4.82; $p=0.96$).

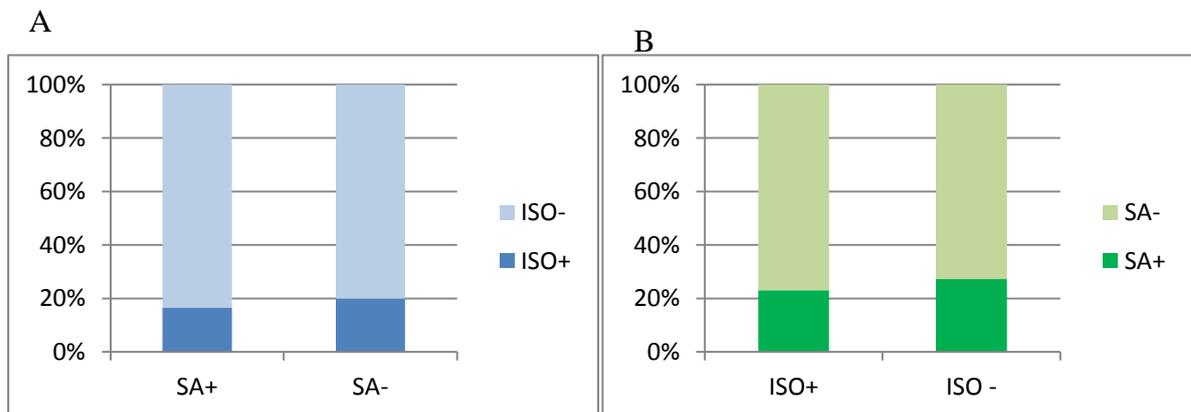


Figure 1 A. Répartition des infections de site opératoire (ISO) en fonction du portage de *Staphylococcus aureus*(SA). **B.** Répartition du portage de SA parmi les enfants présentant une ISO ou non.

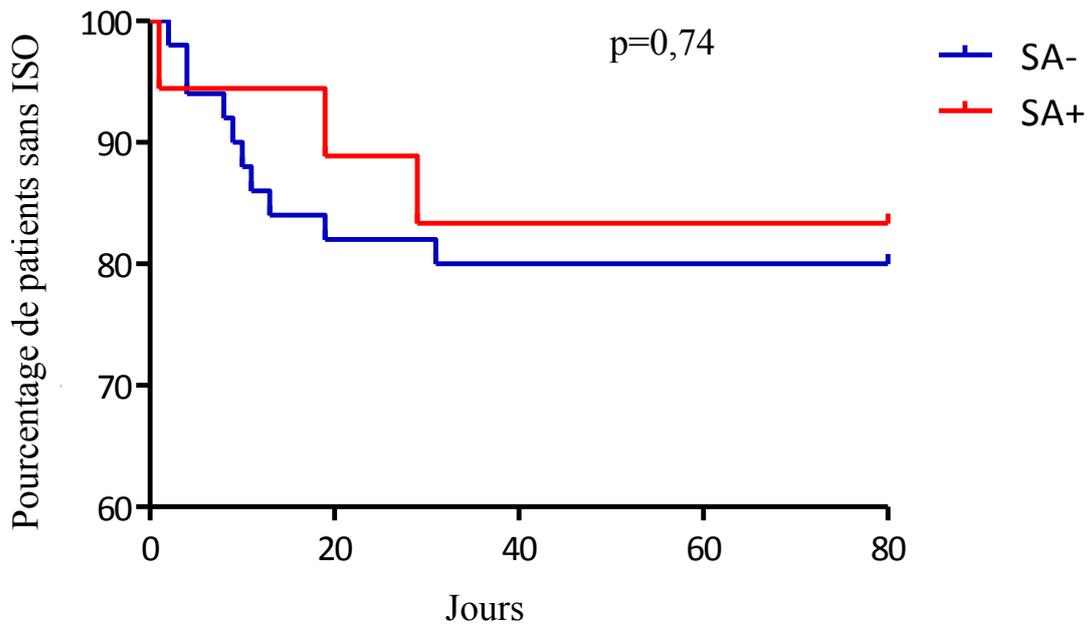


Figure 2 Survenue d'infection de site opératoire (ISO) en fonction du portage de *Staphylococcus aureus* (SA).

Les pathogènes les plus fréquemment isolés dans ces infections étaient le *SASM* et le *Staphylococcus epidermidis* (Tableau 2). Parmi les porteurs de SA, trois ont présenté une ISO, dont une infection à *SARM* chez un porteur de *SARM*, une à *SASM* chez un porteur de *SASM*, et une infection non documentée. Parmi les non-porteurs, l'écologie bactérienne était plus diversifiée avec du *SASM*, du *Staphylococcus epidermidis*, et un *Enterococcus faecalis*. Les deux infections profondes de l'étude ont été identifiées parmi des patients non-porteurs de SA.

Tableau 2: Documentation bactériologique des infections nosocomiales

Microorganismes	ISO	PAVM	Septicémies	Toutes IN
Bactéries à Gram-positif				
<i>Staphylococcus Coagulase négative</i>	2		4	6
<i>Staphylococcus aureus</i>				
<i>SASM</i>	3	3		6
<i>SARM</i>	1			1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1			1
Bactéries à Gram-négatif				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		2		2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1		1
Absence de documentation	6	0	0	6
Total	13	6	4	23

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline ; *SARM* : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. ISO : Infection de site opératoire ; PAVM : Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. IN : Infections nosocomiales

4) Portage de SA et risque d'infections nosocomiales autres que ISO

Pendant la période d'étude, 10 patients ont développé une infection nosocomiale autre qu'une ISO, correspondant à 6 (8,8%) PAVM et 4 (5,9%) septicémies. Les pathogènes les plus fréquemment isolés dans ces infections étaient le *SASM*, le *Pseudomonas aeruginosa* et le *Staphylococcus epidermidis* comme montré dans le tableau 2. L'incidence des IN est aussi présentée dans le tableau 1, dans la population globale et en fonction du portage. En analyse univariée, l'incidence d'IN était significativement plus élevée dans le groupe des porteurs de SA ($p=0,02$) et ce en raison d'une incidence plus élevée de PAVM dans ce groupe ($p=0,004$). Le nombre de cas de PAVM était trop faible pour analyser ce lien de manière multivariée.

5) Facteurs associés au portage de SA

Comme indiqué dans le tableau 1, le sexe, le caractère prématuré ou non, le caractère cyanogène de la cardiopathie, la présence d'une anomalie génétique et la durée d'hospitalisation préalable n'étaient pas statistiquement différents entre les enfants colonisés et non colonisés. En revanche, lorsque l'on comparait globalement les quatre quartiles d'âge, le taux de portage de SA était significativement différent ($p=0,04$). Comme montré dans la figure 3, le portage était bas (5,5%) parmi les patients âgés de moins de 7 jours, et était le plus fréquent parmi les enfants du troisième quartile (43,7%).

Parmi les 68 patients de la cohorte, 23 ont été allaités. Parmi ces 23 enfants allaités, 9 (39,1%) étaient porteurs de SA, comparés à 9 (20%) parmi les 45 enfants nourris au lait artificiel ($p=0,08$). En analyse multivariée, en ajustant sur l'âge et la durée d'hospitalisation avant le prélèvement, le portage de SA n'était pas associé à l'allaitement maternel (OR 0.34; IC 95%, 0.1-1; $p=0.07$). Une ISO est survenue chez 4 cas parmi les 23 enfants allaités (17,4%) et chez 9 cas parmi les 45 non allaités (20%), ce qui n'était pas significativement différent ($p=0,5$).

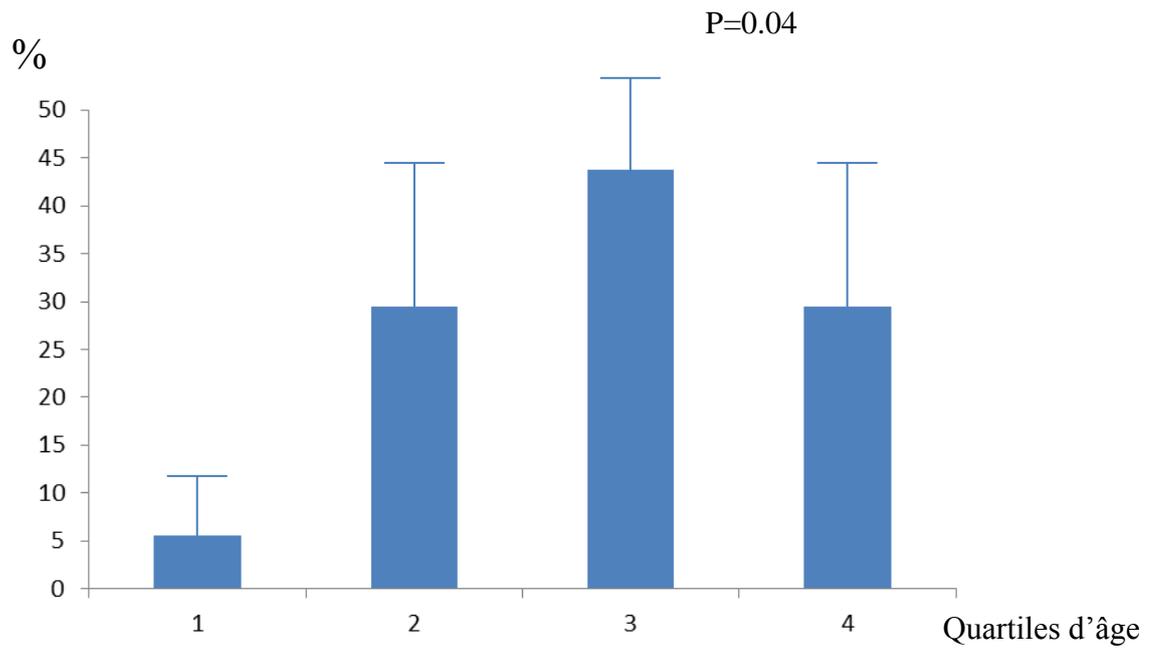


Figure 3: Prévalence du portage de *Staphylococcus aureus* selon l'âge. Le premier quartile correspond à un âge entre 0 et 7 jours, le 2^e entre 7 et 77 jours, le 3^e entre 77 et 132 jours, et le 4^e au-dessus de 132 jours. Le p correspond à la comparaison globale des prévalences de portage entre les 4 quartiles.

IV. DISCUSSION

Le portage de *SA* est un facteur de risque connu, chez l'adulte, d'ISO, notamment après chirurgie cardiaque [8,9]. Il n'existe que peu de données dans la population pédiatrique quant à la prévalence de portage de *SA* et aucune quant à son rôle potentiel dans le risque de développer une ISO après chirurgie cardiaque.

Dans notre étude, nous avons retrouvé une prévalence de colonisation à *SA* de 26,5%, dans une population pédiatrique âgée de moins d'un an, opérée de chirurgie cardiaque sous CEC. En 2003, Peacock *et al* décrivait, dans une population d'enfants sains suivis à partir de leur naissance, une prévalence de 21% à 6 mois en Grande-Bretagne, ce qui est proche du résultat de notre étude dans laquelle l'âge moyen était de 2,8 mois [13]. En Italie, en 2014, Gesualdo *et al* retrouvait une prévalence de *SASM* de 19,75% dans un département de pédiatrie, proche de notre prévalence de 23,5% de *SASM* [16]. Dans notre cohorte, la prévalence de *SARM* était de 2,9%, ce qui paraît bas dans cette population très jeune et particulièrement à risque. En effet, dans une méta-analyse récente incluant 50 études réalisées dans le monde entier, la prévalence de *SARM* était de 2,8% pour les enfants de moins de 5 ans, de 6,7% pour les enfants de moins de 28 jours, et de 5,2% pour les enfants ayant une pathologie sous-jacente [17]. Parmi 1282 enfants de moins de 18 ans hospitalisés en réanimation, toutes pathologies confondues, une étude britannique reportait une prévalence de *SARM* de 1,6% [11]. Dans la même population aux Etats-Unis, Milstone *et al* trouvaient une prévalence de *SARM* de 4,9% parmi 3140 patients [12].

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le portage de *SA* et la survenue d'ISO. Le manque de puissance de cette étude pilote est une limite à l'interprétation de ce résultat. Cependant, l'odds ratio à 1,03 n'est pas en faveur d'une erreur statistique de deuxième espèce. De plus, dans une étude pédiatrique israélienne

prospective récente incluant 1127 enfants, Steiner *et al* n'ont pas non plus mis en évidence de lien entre le portage de *SA* et le risque d'ISO après une chirurgie viscérale ambulatoire [10]. La question suivante est celle de l'intérêt de la décontamination pré-opératoire dans la prévention des ISO. En effet, la littérature adulte est abondante sur le sujet. Même si les résultats sont contradictoires, des études dans le domaine de la chirurgie cardiaque ont démontré l'efficacité de cette décontamination [18-20], amenant la Société Française d'Hygiène Hospitalière à recommander la recherche de *SA* et la décontamination en cas de résultat positif chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie cardiaque [21]. En pédiatrie, les données sont inexistantes. Cependant, certaines équipes de chirurgie cardiaque pédiatrique, par extrapolation des données adultes, appliquent ces recommandations, au prix d'une organisation complexe et d'un surcoût important. Au vu de nos données préliminaires, soutenues par l'absence de lien entre le portage et le risque d'ISO retrouvée dans l'étude de Steiner chez des patients de chirurgie viscérale ambulatoire, une étude de large envergure sur l'intérêt d'un dépistage systématique et d'une éventuelle décontamination apparaît indispensable.

Par ailleurs, malgré le faible effectif de notre étude, nous avons trouvé une différence significative en ce qui concerne l'incidence de PAVM, qui était plus élevée chez les porteurs comparée aux non-porteurs. Cette donnée n'a jamais été décrite dans la littérature. Il s'agit de faibles effectifs rendant l'interprétation difficile et nous nous sommes intéressés à l'ensemble des PAVM et non seulement aux PAVM à *SA*, ce qui est discutable. Cependant, on peut émettre l'hypothèse que la colonisation à *SA* déséquilibre la flore nasale, oropharyngée voire digestive, faisant le lit d'infections à des germes variés. En effet, des publications récentes ont mis en évidence l'importance de la flore locale de l'hôte dans la défense anti infectieuse et des conséquences de sa modification sur l'immunité locale [22]. Une étude pédiatrique américaine a démontré

l'influence du microbiote des voies aériennes supérieures sur l'incidence et la sévérité des pneumopathies communautaires [23]. Dans le domaine de la réanimation, certains auteurs ont même proposé l'utilisation de probiotiques dans la prévention des PAVM. Les études adultes présentent des résultats mitigés [24, 25]. Une étude pédiatrique Indienne récente incluant 150 enfants a mis en évidence une réduction de l'incidence des PAVM dans le groupe traité par probiotiques [26].

Même si la recherche de facteurs préopératoires associés au portage de *SA* n'était pas exhaustive dans notre étude, nous avons pu mettre en évidence, comme démontré dans l'étude de Peacock précédemment citée, que le portage de *SA* variait de façon significative en fonction de l'âge des patients. Dans cette étude britannique, les prélèvements répétés des patients permettaient une vision dynamique de l'évolution du portage. Celui-ci était maximal, entre 40 et 50%, dans les huit premières semaines de vie, puis diminuait pour atteindre 21% à 6 mois [13]. Bien que nous n'ayons qu'un seul dépistage par patient et non des prélèvements répétés au cours de la durée d'inclusion des patients, la comparaison globale entre les quatre quartiles d'âge de notre cohorte révélait une différence significative, avec une augmentation pendant les premières semaines de vie, puis une diminution chez les patients de plus de 4 mois de vie. L'une des hypothèses qui peut être avancée pour expliquer cette décroissance dans l'étude anglaise et les différences interquartiles de notre étude est une possible immunisation de l'enfant face à ce portage. Contrairement à notre étude, Peacock *et al* retrouvaient une association entre l'allaitement et le portage de *SA*, indépendamment du portage de la mère et de l'âge des patients [13]. L'abandon progressif de l'allaitement pendant les premières semaines de vie au profit d'une alimentation au biberon était une autre hypothèse pouvant expliquer la diminution du portage au fil du temps par diminution de contact, mais ces deux facteurs n'étaient pas statistiquement liés dans cette étude. Enfin,

même si cela n'a jamais été étudié, il est possible d'imaginer une interférence bactérienne avec une colonisation progressive par d'autres bactéries diminuant l'inoculum de *SA*. Il serait par ailleurs intéressant d'étudier l'influence de l'antibiothérapie préalable, en particulier néonatale sur cette colonisation. En effet, les modifications du microbiote intestinal et ses conséquences, secondaires à la pression de sélection antibiotique, en particulier dans cette période, sont maintenant bien décrites [27].

Le taux d'IN et en particulier d'ISO était élevé dans notre étude (33,8 et 19,1% respectivement) comparé aux données de la littérature dans laquelle les taux varient de 13% à 31%, et de 2,3% à 8% respectivement, dans des populations pédiatriques opérées de chirurgie cardiaque [3, 6, 7]. Cela peut clairement être expliqué par le fait que nous avons volontairement ciblé une population très spécifique, particulièrement à risque, i.e une population de moins d'un an, opérée de chirurgie cardiaque sous CEC dans le but d'améliorer la puissance de l'étude. En effet, les autres études pédiatriques publiées incluent tous les enfants âgés de moins de 18 ans, et le principal facteur de risque retrouvé dans ces études était le très jeune âge [2-7, 28]. Or, dans notre cohorte, 50% de la population était âgée de moins de 2 mois.

Par ailleurs, l'écologie bactérienne des ISO dans notre cohorte, avec une majorité de *SA* et *Staphylococcus coagulase négative* était comparable aux données de la littérature [3, 28]. Concernant les PAVM, le germe le plus fréquent était le *SAMS* (n=3). Les autres pathogènes isolés étaient *Klebsiella pneumoniae* (n=1), *Pseudomonas aeruginosa* (n=2). Dans une étude américaine portant sur la même population, Mehta *et al* trouvaient davantage de *Pseudomonas aeruginosa* que de *SA* [3]. Au regard de l'écologie bactérienne de l'ensemble des IN identifiées dans cette étude, nous pouvons souligner la faible prévalence du *SARM*. En effet, une seule infection à *SARM* a été mise en évidence. Ceci ajouté à la faible prévalence du portage nasal de *SARM* mentionné

précédemment, ces données sont rassurantes quant aux pratiques actuelles d'antibioprophylaxie utilisant le céfuroxime en première intention en chirurgie cardiaque.

Les forces de notre étude étaient le caractère prospectif de l'étude d'une part, et d'autre part, le fait qu'il s'agit, à notre connaissance, de la première étude en France à décrire la prévalence de SA et l'incidence d'ISO dans cette population très spécifique, mais particulièrement à risque, d'enfants de moins d'un an opérés de chirurgie cardiaque.

Il existe plusieurs limites à notre étude. Tout d'abord, son caractère monocentrique ne permet pas d'obtenir une vision épidémiologique globale française que ce soit concernant la prévalence du portage de SA ou l'incidence des ISO. De plus, il s'agit d'une étude pilote, comprenant un petit nombre d'inclusions. En raison du manque de puissance, nous n'avons pas pu conclure quant à une association entre portage de SA et survenue d'ISO, et d'autres études seraient nécessaires pour évaluer cette association. Une autre limite de l'étude a été les difficultés techniques rencontrées avec le test rapide de screening. En effet, nous avons constaté 17% d'échec du test, alors que Gray *et al* n'avaient que 2,2% d'échec dans leur étude. Cependant, la méthode ne semble pas pour autant remise en cause. En effet, sa validité en terme de sensibilité et de spécificité en comparaison à la méthode de référence qu'est la culture a été démontrée en médecine adulte comme en pédiatrie dans le cadre du dépistage nasal, mais aussi pour le diagnostic de bactériémie ou d'infection ostéo-articulaire [11, 29-31].

En conclusion, le portage de *SASM* était fréquent, et le portage de *SARM* restait rare dans notre population. Il n'y avait pas d'association entre portage de SA et la survenue d'ISO dans notre cohorte, mais l'incidence des PAVM était statistiquement plus grande

chez les patients colonisés à *SA*. Le portage de *SA* était différent selon l'âge. Il serait nécessaire de mener des études de cohorte multicentriques pour évaluer précisément l'association entre portage de *SA* et incidence d'ISO, et, secondairement, déterminer l'intérêt de développer des stratégies de prévention dans cette population pédiatrique à haut risque.

V. ANNEXE

Définitions des infections de sites opératoires selon la National Healthcare Safety Network (NHSN) Tableau tiré de Costello et al (2), adapté de Horan (15)

Superficial incisional SSI	<p>Infection occurs within 30 days of surgery and involves only skin and subcutaneous tissue of the incision and Patient has at least 1 of the following: Purulent drainage from incision Organism isolated from culture of fluid or tissue from incision At least 1 of following: pain or tenderness, swelling, redness, or heat, and superficial incision is deliberately opened by surgeon, unless incision is culture-negative Diagnosis of superficial SSI by a surgeon or attending physician</p>
Deep incisional SSI	<p>Infection occurs within 30 days postoperatively if no implant is left in place or within 1 year if implant is in place and the infection appears to be related to the operative procedure and involves deep soft tissues (eg, fascial and muscle layers) of the incision and patient has at least 1 of the following: Purulent drainage from the deep incision but not from the organ or space component of the surgical site Deep incision spontaneously dehisces or is deliberately opened by surgeon when the patient has at least one of the following signs or symptoms: fever or localized pain or tenderness, unless incision is culture-negative An abscess or other evidence of infection involving deep incision is found on direct examination, during reoperation, or by histopathologic or radiographic examination Diagnosis of a deep incisional SSI by a surgeon or attending physician</p>
Organ space SSI	<p>Infection occurs within 30 days after the operative procedure if no implant is left in place or within 1 year if implant is in place and the infection appears to be related to the operative procedure and infection involves any part of the body excluding the skin incision, fascia, or muscle layers that is opened or manipulated during the operative procedure and patient has at least one of the following: Purulent drainage from a drain that is placed through a stab wound into the organ or space Organisms isolated from a culture of fluid or tissue in the organ or space An abscess or other evidence of infection involving the organ or space that is found on direct examination, during reoperation, or by histopathologic or radiographic examination Diagnosis of an organ or space SSI by a surgeon or attending physician</p>

SSI = surgical site infection.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Anderson DJ (2011) Surgical site infections. *Infect Dis Clin North Am* 25 (1): 135-53. doi: 10.1016/j.idc.2010.11.004
2. Costello JM, Graham DA, Morrow DF, Morrow J, Potter-Bynoe G, Sandora TJ, Pigula FA, Laussen PC (2010) Risk factors for surgical site infection after cardiac surgery in children. *Ann Thorac Surg* 89(6):1833-41. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.08.081
3. Mehta PA, Cunningham CK, Colella CB, Alferis G, Weiner LB (2000) Risk factors for sternal wound and other infections in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Infect Dis J* 19(10):1000-4.
4. Long CB, Shah SS, Lautenbach E, Coffin SE, Tabbutt S, Gaynor JW, Bell LM (2005) Postoperative mediastinitis in children: epidemiology, microbiology and risk factors for Gram-negative pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 24(4):315-9.
5. Ben-Ami E, Levy I, Katz J, Dagan O, Shalit I (2008) Risk factors for sternal wound infection in children undergoing cardiac surgery: a case-control study. *J Hosp Infect* 70(4):335-40. doi: 10.1016/j.jhin.2008.08.010. Epub 2008 Oct 31.
6. Barker GM, O'Brien SM, WelkeKF, Jacobs ML, Jacobs JP, Benjamin DK Jr, Peterson ED, Jagers J, Li JS, (2010) Major infection after pediatric cardiac surgery: a risk estimation model. *Am Thorac Surg* 89: 843-850. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.11.048.
7. Levy I, Ovadia B, Erez E, Rinat S, Ashkenazi S, Birk E, Konisberger H, Vidne B, Dagan O (2003) Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: incidence and risk factors. *J Hosp Infect.* 53(2):111-6.

8. Muñoz P, Hortal J, Giannella M, Barrio JM, Rodríguez-Créixems M, Pérez MJ, Rincón C, Bouza E (2008). Nasal carriage of *S. aureus* increases the risk of surgical site infection after major heart surgery. *J Hosp Infect* 68 (1): 25-31.
9. Kluytmans, J, A, van Belkum, and H, Verbrugh (1997) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin. Microbiol. Rev.* 10:505–520.
10. Steiner Z, Ben Natan O, Sukhotnik I.(2014). Does *Staphylococcus aureus* carriage require eradication prior to elective ambulatory surgery in children? *Pediatr Surg Int.* 30: 521-525. doi 10.1007/s00383-014-3489-7
11. Gray J, Patel M, Turner H, Reynolds F (2010) MRSA screening on a paediatric intensive care unit. *Arch Dis Child* 97(3):243-4. doi: 10.1136/adc.2010.185785. Epub 2010 Nov 16.
12. Milstone AM, Goldner BW, Ross T, Shepard J, Carroll KC, Perl TM, (2011) Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization and Risk of Subsequent Infection in Critically Ill Children: Importance of Preventing Nosocomial Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Transmission. *Clin Infect Dis* 53(9):853–859. doi: 10.1093/cid/cir547.
13. Peacock SJ, Justice A, Griffiths D, de Silva GD, Kantzanou MN, Crook D, Sleeman K, Day NP (2003) Determinants of acquisition and carriage of *Staphylococcus aureus* in infancy. *J Clin Microbiol.* 41(12):5718-25.
14. Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, Comas J, Daebritz S, Daenen W, Gaynor W, Hamilton L, Jacobs M, Maruszewski B, Pozzi M, Spray T, Stellin G, Tchervenkov C, Mavroudis C; and the Aristotle Committee (2004) The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 25: 911-24. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.03.027

15. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA (2008) 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* 36(5):309-32. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002.
16. Gesualdo F, Onori M, Bongiorno D, Campanile F, Carloni E, Mancinelli L, Russo C, Villani A, Valentini D, Raponi M, Tozzi AE, Stefani S (2014) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization in a department of pediatrics: a cross-sectional study. *40:3*. doi: 10.1186/1824-7288-40-3.
17. Gesualdo F, Bongiorno D, Rizzo C, Bella A, Menichella D, Stefani S, Tozzi AE (2013) MRSA nasal colonization in children: prevalence meta-analysis, review of risk factors and molecular genetics. *Pediatr Infect Dis J* 32(5):479-85. doi: 10.1097/INF.0b013e3182864e4c.
18. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandembroucke-Grauls CM, Roosendaal R, Troelstra A, Box AT, Voss A, van der Tweel I, van Belkum A, Verbrugh HA, Vos MC.(2010) Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 362(1):9-17. doi: 10.1056/NEJMoa0808939
19. Jog S, Cunningham R, Cooper S, Wallis M, Marchbank A, Vasco-Knight P, Jenks PJ (2008) Impact of preoperative screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by real-time polymerase chain reaction in patients undergoing cardiac surgery. *J Hosp Infect* 69 (2) 124-30. doi: 10.1016/j.jhin.2008.02.008.
20. van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J (2008) Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev.* (4):CD006216. doi: 10.1002/14651858.CD006216.pub2.

21. Société française d'hygiène hospitalière. (2013) Recommandations. Gestion pré-opératoire du risque infectieux. Mise à jour de la conférence de consensus. Hygiènes Volume XXI n°4.
22. Brandtzaeg P (2013) Gate-keeper function of the intestinal epithelium. *Benef microbes* 4 (1): 67-82. doi: 10.3920/BM2012.0024
23. Hasegawa K, Camargo CA Jr. (2015) Airway microbiota and acute respiratory infection in children. *Expert Rev Clin Immunol.*11(7):789-92. doi: 10.1586/1744666X.2015.1045417
24. Barraud D, Blard C, Hein F, Marçon O, Cravoisy A, Nace L, Alla F, Bollaert PE, Gibot S (2015) Probiotics in the critically ill patient: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.* 36(9):1540-7. doi: 10.1007/s00134-010-1927-0.
25. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB (2010) Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respi Crit Care Med* 182 (8): 1058-64. doi: 10.1164/rccm.200912-1853OC
26. Banupriya B, Biswal N, Srinivasaraghavan R, Narayanan P, Mandal J.(2015) Probiotic prophylaxis to prevent ventilator associated pneumonia (VAP) in children on mechanical ventilation: an open-label randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 41(4):677-85. doi: 10.1007/s00134-015-3694-4.
27. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Nemolato S, van Eyken P, Fanos V.(2013) Factors influencing the development of a personal tailored microbiota in the neonate, with particular emphasis on antibiotic therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med*; 26 Suppl 2:35-43 doi: 10.3109/14767058.2013.829700

28. Allpress AL, Rosenthal GL, Goodrich KM, Lupinetti FM, Zerr DM (2004) Risk factors for surgical site infections after pediatric cardiovascular surgery. *Pediatr Infect Dis J.* 23(3):231-4.
29. Wolk DM, Picton E, Johnson D, Davis T, Pancholi P, Ginocchio CC, Finegold S, Welch DF, de Boer M, Fuller D, Solomon MC, Rogers B, Mehta MS, Peterson LR (2009) Multicenter Evaluation of the Cepheid Xpert Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Test as a Rapid Screening Method for Detection of MRSA in Nares. *J Clin Microbiol* 47 (3): 758-64. doi: 10.1128/JCM.01714-08.
30. Spencer DH, Sellenriek P, Burnham CAD (2011) Validation and Implementation of the GeneXpert MRSA/SA Blood culture assay in a pediatric setting. *Am J Clin Pathol* 136 (5): 690-4. doi: 10.1309/AJCP07UGYOKBVVNC
31. Dubouix-Bourandy A, de Ladoucette A, Pietri V, Mehdi N, Benzaquen D, Guinand R, Gandois JM (2011) Direct detection of *Staphylococcus* osteoarticular infections by use of Xpert MRSA/SA SSTI real-time PCR. *J Clin Microbiol* 49 (12): 4225. doi: 10.1128/JCM.00334-11

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la

Faculté,

(tampon et signature)

Portage pré-opératoire de *Staphylococcus aureus* et risque d'infection de site opératoire après chirurgie cardiaque chez les nourrissons de moins d'un an: une étude pilote

RESUME

Le rôle du portage de *Staphylococcus aureus* (SA), facteur de risque d'infection de site opératoire (ISO) chez les adultes, reste incertain en pédiatrie. Les objectifs de cette étude pilote prospective étaient de décrire la prévalence du portage de SA, chez les enfants de moins d'un an opérés de chirurgie cardiaque, et de comparer l'incidence des ISO et des autres infections nosocomiales (IN) entre porteurs et non-porteurs. Parmi les 68 patients analysés, la prévalence du portage de SA était de 26,5%, dont 23,5% de SASM et 2,9% de SARM (SA sensible et résistant à la méthicilline, respectivement). Le taux d'ISO n'était pas différent entre porteurs et non-porteurs (16,7% vs 20%; $p=0,53$). En revanche, le taux de pneumopathies acquise sous ventilation étaient significativement plus élevé chez les porteurs de SA ($p=0,004$). Enfin, le taux de portage différait selon l'âge des patients ($p=0,04$).

MOTS-CLES

Dépistage du portage de *Staphylococcus aureus*, Infection de site opératoire, chirurgie cardiaque pédiatrique, infections nosocomiales