



## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **10 novembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame BUTIN Marine**

Titre de la thèse : « *Infectiologie néonatale : du laboratoire au lit du patient* »

### Résumé



Les infections néonatales constituent une problématique majeure dans les services de réanimation néonatale, puisqu'elles sont responsables d'une augmentation de la mortalité et de la morbidité des nouveau-nés concernés. Elles entraînent également une consommation importante d'antibiotiques, ce qui accroît le risque d'émergence de souches multirésistantes et implique des dépenses de santé supplémentaires significatives. C'est pourquoi la prévention de ces infections néonatales et le bon usage des antibiotiques en néonatalogie sont placés au cœur de mon projet scientifique.

A cette fin, ces dernières années j'ai développé des collaborations à l'échelle nationale et internationale dans le domaine de la néonatalogie, de la pathologie infectieuse et de la microbiologie et j'ai intégré l'équipe "Pathogénie des staphylocoques" du Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI, unité INSERM U1111).

Les travaux que j'ai réalisés portaient principalement sur les infections néonatales impliquant l'espèce *Staphylococcus capitis*, qui est un des pathogènes majoritaires en réanimation néonatale. Mes travaux ont démontré l'existence d'un clone particulier de *S. capitis* (dénommé NRCS-A) responsable spécifiquement d'infections néonatales, et ayant diffusé à l'échelle mondiale (isolement dans au moins 17 pays), toujours spécifiquement en réanimation néonatale, contrastant avec une diversité génétique des souches isolées chez les patients adultes. L'analyse des gènes spécifiques du clone a permis d'identifier en particulier un gène codant pour la résistance à la nisine, bactériocine active sur de nombreuses bactéries à Gram positif et sécrétée par les bactéries de la flore commensale digestive, qui pourrait donc conférer un avantage sélectif au clone NRCS-A pour s'implanter dans le microbiote des prématurés. Par ailleurs nous avons démontré une capacité d'implantation et de persistance du clone dans certains services avec une prévalence parfois élevée. Cette diffusion du clone dans certains services a pu être mise en relation avec une inefficacité partielle des mesures de décontamination du matériel contre le clone NRCS-A (notamment les incubateurs) en réanimation néonatale. Enfin ce clone NRCS-A présente un profil d'antibiorésistance multiple atypique incluant notamment une sensibilité diminuée à la vancomycine chez les souches du clone, et est capable d'acquérir de façon rapide et stable une résistance à la vancomycine sous pression de sélection par cet antibiotique.

En outre, mes travaux sur *S. capitis* ont également soulevé des problèmes plus larges concernant les infections néonatales tardives et notamment les risques liés aux antibiothérapies probabilistes excessives en réanimation néonatale. C'est de cette réflexion qu'est née l'étude EMERAUDE (Evaluation of bioMarkErs to Reduce Antibiotics Use in hospitalized nEonates) dont je suis l'investigateur principale. Cette étude a été menée dans le service de réanimation de l'HFME ainsi que dans le service de réanimation néonatale du CHU de Nantes, en

collaboration avec le Centre d'investigation Clinique pédiatrique et le Laboratoire Commun de Recherche Biomérieux-HCL. Les analyses sont en cours. L'objectif de cette étude est d'identifier une combinaison de biomarqueurs ayant une excellente valeur prédictive négative, permettant d'exclure précocement le diagnostic d'infection tardive chez un nouveau-né présentant des signes cliniques évocateurs, et ainsi diminuer les expositions injustifiées aux antibiotiques. A moyen terme, après avoir validé cette combinaison de biomarqueurs sur une cohorte plus large, nous pourrions envisager d'utiliser cette combinaison dans une règle de décision clinique afin de limiter les antibiothérapies excessives dans nos services en identifiant les patients pour lesquels le diagnostic d'infection aura pu être exclu d'emblée.

A l'avenir, je souhaite à travers mes travaux étendre la recherche sur « l'infectiologie en néonatalogie » à Lyon, du laboratoire au lit du patient, en développant et pérennisant des collaborations avec les laboratoires de recherche et les cliniciens travaillant en lien avec cette thématique.