



**HAL**  
open science

**Critères cliniques en faveur d'un germe pathogène chez  
un nouveau-né à terme suspect d'infection  
materno-foetale**  
Anaïs Glusko-Charlet

► **To cite this version:**

Anaïs Glusko-Charlet. Critères cliniques en faveur d'un germe pathogène chez un nouveau-né à terme suspect d'infection materno-foetale. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01293355

**HAL Id: dumas-01293355**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01293355>**

Submitted on 24 Mar 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE FACULTE DE  
MEDECINE D'AMIENS**

ANNEE 2015

N° 2015-166

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT  
SPECIALITE PEDIATRIE**

**CRITERES CLINIQUES EN FAVEUR D'UN GERME PATHOGENE  
CHEZ UN NOUVEAU-NE A TERME SUSPECT D'INFECTION  
MATERNO-FOETALE**

**PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
Le vendredi 4 décembre 2015**

par

**Anaïs GLUSKO-CHARLET**

**PRESIDENT DU JURY :** Monsieur le Professeur Patrick BERQUIN

**JUGES :** Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT  
Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX  
Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

**DIRECTRICE DE THESE :** Madame le Docteur Cécile FONTAINE

A mon Président de Jury,

**Monsieur le Professeur Patrick BERQUIN**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

PEDIATRIE

Responsable du Centre d'activité « Neurologie Pédiatrique »

Pôle « Femme – Couple – Enfant »

*Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie très sincèrement.*

*J'ai apprécié le stage réalisé dans votre service et la découverte de la neuropédiatrie. Je suis certaine que les connaissances acquises auprès de vous me seront bénéfiques pour la suite de ma carrière et pour le suivi de mes petits patients prématurés.*

*Je vous remercie de m'avoir accordé du temps pour discuter de mon avenir professionnel.*

*Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

A mon Jury,

**Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

**MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES**

Responsable du Service des Maladies infectieuses et tropicales

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

*Vous avez aimablement accepté de juger ce travail.*

*Je vous prie de trouver ici l'expression de mes remerciements.*

*Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

**Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

PEDIATRIE

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

*Tu me fais l'honneur de juger mon travail et je t'en remercie.*

*J'ai beaucoup apprécié de travailler auprès de toi en maternité puis en réanimation néonatale et pédiatrique.*

*Ta pédagogie et ta confiance envers les internes sont très appréciables.*

*Je te remercie pour l'écoute et l'aide que tu m'as apporté concernant mon projet professionnel.*

*Sois assuré de ma sincère reconnaissance et de mon respect.*

**Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL**

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Explorations fonctionnelles du système nerveux

*Tu me fais l'honneur de juger mon travail et je t'en remercie.*

*J'ai apprécié ta gentillesse lors de mes nombreuses demandes d'EEG !*

*Sois assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

A ma Directrice de Thèse,

**Madame le Docteur Cécile FONTAINE**

Praticien Hospitalier

PEDIATRIE

*Je te remercie de m'avoir fait confiance en me proposant de m'encadrer sur ce travail de thèse.*

*Merci d'avoir pris du temps pour me guider et me corriger malgré un emploi du temps chargé.*

*Je te remercie également de m'avoir transmis ton goût de la néonatalogie et de la pédiatrie en maternité.*

*J'ai une profonde admiration pour ton travail et ta gestion de ta vie professionnelle et personnelle.*

*J'espère pouvoir continuer à apprendre auprès de toi.*

*A mon Amour de toujours...*

*Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir accompagné depuis le début de ces longues années de médecine, d'avoir essuyé mes larmes et d'avoir fêté mes victoires. Merci d'avoir accepté mon choix de partir en Picardie pour devenir pédiatre et de m'y avoir rejoint.*

*A ma maman, pour sa douceur et son amour sans faille.*

*A mon papa, pour sa transmission de son goût de la médecine, de son altruisme, de sa rigueur et de son perfectionnisme.*

*A mon papy, pour m'avoir laissé jouer petite dans son cabinet et avoir ainsi contribué au médecin que je suis devenue.*

*A ma mamy et à Caroline qui me soutiennent et m'aident chaque jour de là où elles sont.*

*A mon frère Simon et mes sœurs Valentine et Maud qui ont compris que la médecine était une affaire de passion et ont subi les discussions médicales de la grande sœur et du papa.*

*A Maine et papy qui nous ont transmis la rigueur et l'importance du travail.*

*A toute ma famille et belle famille qui ont accepté les anniversaires ou fête de famille ratés et passés à travailler.*



*A mon amie Anne-Sarah qui m'accompagne depuis mon plus jeune âge, qui m'a vu apprendre à écrire, lire, réciter l'alphabet puis les ouvrages médicaux.*

*A mes amis de médecine, Alex, Anne-C, Audrey, Chachou, Hélène, Juju, Michou et Steph pour avoir partagé rires et peines, pour leur amitié ne craignant ni les kilomètres, ni les années.*

*A mes amis du clan du maïs, Marie et Simon, Manon et Adrien, Gül et Marc, Aurélien, Caroline et Quentin, Elsa et Florian, Alexina et Alex pour avoir accepté les sacrifices réalisés et pour m'avoir encouragé.*

*A mes cointrernes, Armand, Clémentine, Guillaume, Hayat, Laura, Marion, Maxine, Ophélie, Romain et Stéfany pour avoir égayer mes stages et pour avoir partagé bien plus qu'un bureau avec moi.*

*A tous les chefs qui par leurs conseils et leurs expériences partagées ont fait de moi le médecin que je suis devenu.*

*A tout le personnel paramédical qui m'a appris ce que les livres n'apprennent pas.*

## TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	p. 11
INTRODUCTION	p. 12
MATERIEL ET METHODES	p. 18
I- Plan expérimental	p. 18
II- Respect des règles d'éthique	p. 18
III- Population	p. 18
IV- Recueil de données	p. 19
1) Lecture du dossier obstétrical maternel	p. 19
2) Lecture du dossier infirmier et médical du nouveau-né	p. 19
a) Etude des paramètres liés à la naissance	p. 19
b) Recherche de signes cliniques au cours de l'évolution	p. 20
c) Etude des résultats des prélèvements biologiques	p. 21
V- Classement des nouveau-nés	p. 23
VI- Analyses statistiques	p. 24
RESULTATS	p. 25
I- Effectifs	p. 25
II- Caractéristiques de la population étudiée et comparabilité initiale	p. 26
1) Etude des paramètres liés à la naissance	p. 26
2) Recherche des critères anamnestiques de l'ANAES	p. 27
III- Evaluation des signes cliniques	p. 28
1) Evaluation des signes cliniques en salle de naissance	p. 28
2) Evaluation des signes cliniques lors du séjour en maternité	p. 30
3) Etablissement d'un score clinique	p. 33
IV- Evaluation des paramètres biologiques	p. 34
DISCUSSION	p. 36
CONCLUSION	p. 41
ANNEXES	p. 42
Annexe 1 : Échelle de douleur et d'inconfort du nouveau-né (EDIN)	p. 42
Annexe 2 : Courbes d'évaluation de l'ictère en maternité	p. 43
BIBLIOGRAPHIE	p. 44
RESUME	p. 49

## TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

### FIGURES :

Figure 1 : Algorithme de prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale au CHU d'Amiens	p. 23
Figure 2 : Flow chart de la population de l'étude	p. 25
Figure 3 : Signes cliniques en salle de naissance	p. 29
Figure 4 : Cotation de l'Apgar	p. 29
Figure 5 : Signes cliniques au cours du séjour en maternité	p. 31
Figure 6 : Résultat de la culture du liquide gastrique	p. 35
Figure 6a : Résultat de la culture du liquide gastrique dans le groupe infection materno-fœtale probable	p. 35
Figure 6b : Résultat de la culture du liquide gastrique dans le groupe infection materno-fœtale possible	p. 35

### TABLEAUX :

Tableau 1 : Paramètres liés à la naissance	p. 26
Tableau 2 : Critères anamnestiques ANAES	p. 27
Tableau 3 : Evaluation de la bilirubinémie transcutanée	p. 32
Tableau 4 : Résultats de la régression logistique	p. 33
Tableau 5 : Paramètres biologiques	p. 34

## **ABBREVIATIONS**

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

HAS : Haute Autorité de Santé

EDIN : Echelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né

NFS : Numération Formule Sanguine

CRP : C Reactive Protein

PCT : ProCalciTonine

ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines

## INTRODUCTION

Les infections materno-fœtales sont des infections du nouveau-né par transmission verticale de la mère à l'enfant au cours de la période périnatale à partir d'un foyer infectieux maternel ou à partir de bactéries de la flore commensale maternelle.

On distingue les infections materno-fœtales précoces et les infections materno-fœtales tardives. La limite de la période précoce du nouveau-né est variable selon les auteurs et s'étale de  $\leq 2$  jours à  $\leq 7$  jours [1][2][3][4][5]. Le groupe de travail de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) de 2002 et de NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) de 2012 ont choisi le seuil de 72 heures pour définir la période précoce [1][6]. Les infections tardives peuvent toucher les nouveau-nés jusqu'à 90 jours après la naissance [3][4][5][7][8].

Les infections materno-fœtales sont à différencier des infections néonatales secondaires, d'origine nosocomiale, acquises au cours de l'hospitalisation après un délai de 48 heures [9].

Trois voies de contamination peuvent intervenir dans les infections materno-fœtales [9][10][11].

La voie la plus fréquente est la voie transmembranaire dite ascendante secondaire à une colonisation du fœtus à partir du liquide amniotique colonisé par les germes de la flore vaginale [9][11][12]. Suite à une pénétration transcervicale de germes de la flore vaginale, le liquide amniotique va être colonisé. Les germes vont ensuite coloniser la peau, les poumons et le tube digestif du fœtus ce qui peut engendrer une infection [4][9]. Dans certains cas, l'infection peut précéder la naissance de quelques heures à quelques minutes d'où la difficulté d'établir un diagnostic précoce [9]. Ce mode de contamination peut survenir avec ou sans rupture de la poche des eaux [5][11][12][13] mais l'ouverture prolongée de la poche des eaux supérieure à 24 heures augmente le risque d'infection fœtale d'un facteur 10 à 100 [9].

Différents facteurs favorisent le passage de la colonisation à l'infection du fœtus, dont la virulence et le caractère pathogène du germe en cause, la durée de la colonisation, la quantité d'inoculum, la présence d'une rupture prolongée des membranes, la maturité immunitaire du fœtus ainsi que la présence d'anticorps spécifiques d'origine maternelle apportant une séroprotection passive [4][9].

La colonisation vaginale bactérienne varie au cours de la gestation, en fin de grossesse, 10 à 35% des femmes sont colonisées par le *Streptococcus agalactiae* ou *Streptocoque du groupe B* [4][5][8][9][14][15][16][17] et 5 à 7% par l'*Escherichia coli* [9].

Chez les mères porteuses de *Streptococcus agalactiae* en l'absence de chimioprophylaxie, 40 à 60% des nouveau-nés sont colonisés [2][4][8][14][15][16][18] mais seulement 1 à 2 % développeront une infection [4][5][14][16][18].

La 2<sup>ème</sup> voie de contamination possible est la voie transplacentaire dite septicémique secondaire à une contamination hématogène du fœtus par voie ombilicale à partir d'une bactériémie maternelle de type pyélonéphrite gravidique, endométrite ou listériose [9][11][12][19].

Enfin, les infections materno-fœtales peuvent résulter d'une contamination perinatale, lors de l'accouchement, par ingestion ou inhalation par le fœtus de germes présents dans les sécrétions vaginales [4][5][8][9][11][12].

On distingue 3 types d'infections materno-fœtales [1] :

└ Les infections materno-fœtales certaines caractérisées par la mise en évidence d'un germe dans un site normalement stérile : le sang ou le LCR (Liquide Céphalo-Rachidien), en général accompagnée de signes cliniques.

└ Les infections probables avec anomalies cliniques et/ou biologiques associées à l'isolement d'un seul germe pathogène dans les prélèvements périphériques.

└ Les infections possibles diagnostiquées par une anomalie clinique et/ou biologique mais non documentées par un prélèvement microbiologique.

La positivité d'un prélèvement bactériologique périphérique sans signe biologique et/ou clinique associé, correspond à une colonisation du nouveau-né [12].

La France est la seule à faire cette distinction, dans les autres pays l'infection materno-fœtale est définie par la présence d'un germe dans les hémocultures ou le LCR [7][13].

Les bactéries en cause dans les infections materno-fœtales dépendent de facteurs temporels et géographiques ainsi que de l'âge gestationnel du nouveau-né [9].

Le germe le plus fréquemment mis en cause chez le nouveau-né à terme est le *Streptococcus agalactiae*. Aujourd'hui encore, il demeure la principale cause de septicémie néonatale précoce malgré les stratégies d'antibiothérapie intrapartum [3][5][14][13][17][20][21][22][23][24] suivi de l'*Escherichia coli*, plutôt rencontré chez le nouveau-né prématuré ou de faible poids de naissance [19][13][24][25][26].

Les autres streptocoques (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*) et les staphylocoques peuvent aussi être rencontrés [10][19][23][25]. Les autres bactéries gram négatif (*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) et les anaérobies sont parfois retrouvés [10][19][25]. L'incidence de la *Listeria monocytogenes* devient de plus en plus rare mais est associée à une mortalité importante [11][23].

Les infections materno-fœtales sont devenues un problème de santé publique dans les années 1970 avec la prépondérance des infections à *Streptococcus agalactiae* apparu comme la principale cause infectieuse de morbidité et de mortalité néonatale précoce [4][5][18][24][27][28]. La colonisation maternelle à *Streptococcus agalactiae* dans les voies génito-urinaires ou gastro-intestinales a été définie comme le principal facteur de risque pour la maladie [5][29]. À partir du milieu des années 1980, des essais cliniques et des études observationnelles ont démontré que l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse pendant le travail pour les femmes à risque de transmettre le *Streptococcus agalactiae* à leur nouveau-né pouvait prévenir la maladie invasive du nouveau-né dans la première semaine vie [5][30][31]. En conséquence, à la fin des années 1990, des recommandations pour le dépistage et la prophylaxie intrapartum pour prévenir les maladies périnatales à *Streptococcus agalactiae* ont été émises par le Collège des Obstétriciens et Gynécologues Américains et par l'Académie Américaine de Pédiatrie [27][32]. Ces recommandations ont été revues en 2002 [33] puis en 2010 [5].

En France, en 1997, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français a recommandé le dépistage systématique du portage vaginal du *Streptococcus agalactiae* entre 35 et 37 semaines d'aménorrhées et la réalisation d'une antibioprofylaxie au cours du travail en cas de dépistage positif [34]. En 2001, l'ANAES l'a intégré dans ses recommandations pour la prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal [19].

La large diffusion de l'antibioprofylaxie en perpartum aux Etats-Unis a permis de diminuer de 70% en quelques années l'incidence des infections néonatales précoces à *Streptococcus agalactiae* [7][14][20] passant de 1,7 cas pour 1000 naissances vivantes au début des années 1990 à 0,5 cas pour 1000 naissances vivantes au début des années 2000 [5]. Cependant, le taux de colonisation maternelle reste inchangé depuis les années 1970 [5]. L'infection néonatale précoce peut survenir malgré une antibioprofylaxie bien menée ou chez un nouveau-né dont la mère était négative au dépistage [5][14][28][30][35]. L'antibioprofylaxie n'a pas d'effet sur les infections tardives à *Streptococcus agalactiae* responsable de la majorité des méningites de l'enfant de moins de 5ans [4][14][19][29]. De plus, cette stratégie ne lutte pas contre les autres germes responsables d'infection materno-fœtale notamment les bactéries gram négatif dont l'incidence augmente avec le développement de germes résistants aux antibiotiques usuels chez les nouveau-nés prématurés ou de faibles poids de naissance [5][18][23][24][25][36]. Par conséquent, les infections materno-fœtales restent encore une étiologie importante de morbi-mortalité néonatale [6][18][23][24][37][38] pouvant être responsable de séquelles notamment neurologiques et pulmonaires [17][18][38].

Une revue de la Cochrane de 2013 avait trouvé une diminution de l'incidence de l'infection materno-fœtale précoce à *Streptococcus agalactiae* chez les nouveau-nés dont les mères avaient bénéficié d'une antibioprofylaxie (RR 0,17 [IC 95 % : 0,04 à 0,74]) mais pas de diminution de la mortalité et pas de diminution de l'incidence des infections tardives [35].

L'organisation mondiale de la santé estimait en 2005 que sur les 130 millions de bébés qui naissent chaque année, environ 4 millions vont mourir dans la période néonatale, le sepsis néonatal étant à l'origine de 26% de ces décès [29][39][40].

L'incidence des infections materno-fœtales en France est difficile à déterminer car il n'existe pas de registre pour le dénombrement des infections materno-fœtales [12].

En 2002, l'ANAES estimait l'incidence des infections certaines entre 1 à 4 pour 1 000 naissances vivantes et des infections probables entre 3 à 8 pour 1 000 naissances [1]. Le taux de décès était estimé à 10 % et le taux de séquelles, surtout après méningite, était évalué de 10 à 30% [1].

En 2008, une étude parue dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire montrait une nette diminution de l'incidence des infections materno-fœtales certaines précoces entre 1997 et 2006. L'incidence était estimée à 0,69 [IC 95 % : 0,63-0,75] pour 1000 naissances vivantes en 1997 et estimée à 0,23 [IC 95 % : 0,19-0,26] en 2006. L'incidence des infections néonatales tardives était restée stable à 0,10 pour 1000 naissances [17].

Actuellement nous manquons en France de données chiffrées pour déterminer l'incidence des infections materno-fœtales [41].

Une étude allemande réalisée entre 2001 à 2003 retrouvait une incidence des infections néonatales à *Streptococcus agalactiae* de 0,47 pour 1000 naissances [IC 95% 0,43–0,50] et un taux de décès de 4,3% [7].

Au Royaume uni, entre 2000 et 2001, l'incidence des infections materno-fœtales à *Streptococcus agalactiae* était de 0,72 pour 1000 naissances [IC 95% 0,66-0,78] avec un taux de létalité de 9,7% [42].

Une méta-analyse mondiale récente d'Edmond et al. retrouvait une incidence globale des infections à *Streptococcus agalactiae* de 0,53 pour 1000 naissances [IC 95% 0,44–0,62] avec un taux de décès de 9,6% [IC 95% 7,5–11,8]. Les infections précoces étaient retrouvées dans 0,43 pour 1000 naissances [IC 95% 0,37–0,49] avec un taux de décès de 12,1%, [IC 95% 6,2–18,3] [3].



La reconnaissance d'une infection materno-fœtale et la mise en route du traitement antibiotique approprié le plus précocement possible permet de réduire le taux de mortalité et de séquelles chez le nouveau-né [5][38][41][43]. Cependant, la mise en route d'un traitement antibiotique probabiliste réalise un préjudice chez le nouveau-né concerné avec un risque de complications locales dues aux cathéters et aux perfusions et générales à cette période clef de la mise en place du système immunitaire avec des effets délétères sur l'implantation de la flore digestive [6][13][41][44] et des conséquences possibles au long terme avec le développement de pathologies inflammatoires, métaboliques et allergiques [45]. De plus, l'usage abusif des antibiotiques conduit au développement d'une résistance des bactéries aux antibiotiques [6]. Le traitement peut entraîner le transfert du nouveau-né de la maternité où il est né vers une unité de néonatalogie proche de la maternité ou dans un autre établissement. En plus, de la séparation de sa mère, le nouveau-né est exposé à des maladies nosocomiales [12][30][37]. Il faut traiter suffisamment tôt les nouveau-nés réellement infectés et traiter le moins possible les nouveau-nés non infectés d'où l'importance d'établir un diagnostic précis d'infection materno-fœtale [12].

A la demande des pédiatres néonatalogistes, l'ANAES a publié en 2002 des recommandations concernant le diagnostic et le traitement curatif de l'infection bactérienne néonatale [1]. Dans ces recommandations, L'ANAES met en évidence différents critères anamnestiques de suspicion d'infection materno-fœtale, elle distingue les critères majeurs, fortement liés à l'infection néonatale mais peu fréquents des critères mineurs, relativement fréquents mais peu liés à une infection néonatale. La présence d'un critère nécessite une surveillance rapprochée du nouveau-né pendant les vingt-quatre premières heures de vie. Elle y définit également des signes cliniques devant faire suspecter une infection materno-fœtale. Les recommandations anglaises NICE de 2012 mettent en évidence différents signes cliniques dit « drapeaux rouges » devant amener à l'instauration rapide des antibiotiques [6]. Différents symptômes peuvent être observés en cas d'infection materno-fœtale, aucun n'étant spécifique [9][37][46][47][48], de manière générale, tout nouveau-né symptomatique est considéré comme suspect d'infection materno-fœtale [41].

La tendance actuelle observée en France et dans de nombreux autres pays est à la diminution de la durée des séjours en maternité [49], dans une politique de réduction des dépenses de santé publique. Ceci ne doit pas se faire aux dépens de la sécurité des nouveau-nés.

L'HAS (Haute Autorité de Santé) a récemment émis des recommandations concernant les sorties précoces de maternité avant 72 heures de vie en cas d'accouchement par voie basse ou avant 96 heures de vie en cas de césarienne [49]. Elle insiste sur l'importance de définir les nouveau-nés à bas risque autorisés à sortir précocement de la maternité. Ces recommandations renforcent l'intérêt de définir précisément les signes cliniques précoces d'infection materno-fœtale contre-indiquant une sortie précoce de maternité et imposant une prise en charge adéquate.

Les recommandations françaises sont les seules à préconiser la réalisation des prélèvements bactériologiques périphériques en salle de naissance en particulier du liquide gastrique chez les nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale [1][30]. Ces prélèvements ont une place importante dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique et concernent 30 à 50% des nouveau-nés [12][41].

La valeur diagnostique de ces prélèvements est considérée comme limitée aux Etats Unis et au Royaume uni qui ne recommandent pas leur réalisation [6][12][41][50]. De plus, ils témoignent d'une colonisation du nouveau-né et non pas d'une infection [23].

En France, l'intérêt de ces prélèvements est actuellement discuté [12]. L'arrêt de la réalisation des prélèvements périphériques conduirait à une surveillance clinique accrue des nouveau-nés. L'antibiothérapie serait instaurée chez des nouveau-nés symptomatiques d'où l'importance de savoir reconnaître les signes cliniques précoces en faveur d'une infection materno-fœtale.

L'objectif de l'étude est de mettre en évidence chez des nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale les signes cliniques précoces permettant de différencier une infection probable avec un germe pathogène retrouvé dans le liquide gastrique d'une infection possible sans germe pathogène retrouvé.

## MATERIEL ET METHODES

### I- Plan expérimental

Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique.

### II- Respect des règles d'éthique

Les nouveau-nés ont été soumis au protocole habituel de prise en charge des infections materno-fœtales, aucun prélèvement biologique supplémentaire n'a été réalisé.

### III- Population

Nous avons inclus dans l'étude tous les enfants nés à terme à la maternité Camille Desmoulins du CHU d'Amiens entre le 01 janvier 2013 et le 31 décembre 2013 et hospitalisés dans le service de néonatalogie pour une suspicion d'infection materno-fœtale.

Etaient exclus de l'étude les nouveau-nés à terme ayant présenté une défaillance en salle de naissance imposant un transfert immédiat en réanimation néonatale ou aux soins intensifs de néonatalogie.

#### IV- Recueil de données

Le recueil de données a été établi à partir des dossiers médicaux obstétricaux des mères et des dossiers médicaux et infirmiers des nouveau-nés de maternité et de néonatalogie.

##### 1) Lecture du dossier obstétrical maternel

Pour chaque enfant une lecture attentive du dossier obstétrical maternel a été réalisée afin de rechercher l'âge maternel, la gestité, la parité, le terme de l'accouchement, le mode d'accouchement, l'administration d'une antibiothérapie maternelle et les critères anamnestiques de suspicion d'infection materno-fœtale.

Nous avons défini les critères anamnestiques de suspicion d'infection materno-fœtale à partir des critères de l'ANAES de septembre 2002 [1] :

- Tableau évocateur de chorioamniotite : hyperthermie maternelle  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  et tachycardie fœtale  $> 160/\text{min}$  avec un syndrome inflammatoire biologique maternel et/ou la présence d'un germe pathogène dans le liquide amniotique.
- Infection materno-fœtale bactérienne chez le jumeau
- Température maternelle  $\geq 38^{\circ}$  au cours du travail
- Durée d'ouverture de la poche des eaux  $\geq 12$  heures
- Antécédent d'infection materno-fœtale à *Streptococcus agalactiae*
- Portage vaginal de *Streptococcus agalactiae* chez la mère
- Liquide amniotique teinté ou méconial
- Anomalies du rythme cardiaque fœtal
- Anoxie périnatale définie par la présence d'une acidose métabolique avec un pH artériel  $< 7$  [51] et/ou des lactates  $> 8$  [52].

##### 2) Lecture du dossier infirmier et médical du nouveau-né

###### a) Etude des paramètres liés à la naissance

Pour chaque enfant, nous avons recherché à partir des dossiers médicaux de maternité et de néonatalogie, les paramètres liés à naissance : le sexe du nouveau-né, ses mensurations (poids de naissance, taille de naissance, périmètre crânien de naissance), son adaptation à la vie extra-utérine cotée par le score d'Apgar.

La présence des signes cliniques suivants a été recherchée chez chaque nouveau-né en salle de naissance :

- Hyperthermie  $> 38^{\circ}\text{C}$
- Détresse respiratoire
- Hypotonie
- Somnolence
- Troubles hémodynamiques : bradycardie ou tachycardie, pâleur, allongement du temps de recoloration ou teint gris.

Ces signes cliniques correspondent aux signes cliniques recherchés pour juger de l'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine.

#### b) Recherche de signes cliniques au cours de l'évolution en maternité

Pour chaque enfant, nous avons ensuite recherché à partir des dossiers médicaux et infirmiers de maternité et de néonatalogie, la survenue précoce avant 72 heures de vie, des signes cliniques suivants :

- Symptômes thermiques : température  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$  [6].
- Symptômes respiratoires : polypnée et signes de détresse respiratoire (geignement, tirage, balancement thoraco-abdominal, battement des ailes du nez et entonnoir xyphoïdien).
- Symptômes neurologiques : somnolence, troubles du tonus, mouvements anormaux et irritabilité.

L'irritabilité a été cotée par l'EDIN (Echelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né) [53]. Cette échelle évalue la douleur prolongée et l'inconfort de l'enfant de 0 à 3 mois né prématurément ou à terme. Elle est basée sur 5 éléments comportementaux : l'expression du visage, les mouvements du corps, la qualité du sommeil, la qualité du contact ou la sociabilité et la consolabilité. Un score total supérieur à 5 témoigne d'une douleur probable de l'enfant, en deçà on évoque plutôt l'inconfort [54] (annexe 1). Nous avons défini l'irritabilité par un EDIN  $\geq 1$ .

- Symptômes digestifs : régurgitations, difficultés alimentaires, perte pondérale.  
La perte pondérale a été considérée comme pathologique si elle dépassait à J3, 8% de perte par rapport au poids de naissance, en accord avec les recommandations de l'HAS de 2014 [49].
- Symptômes hémodynamiques : teint gris, pâleur et allongement du temps de recoloration cutanée.

- Symptômes cutanés : ictère.

Dans le cadre du protocole de dépistage des ictères néonataux, tous les nouveaux nés étaient soumis à une évaluation quotidienne de la bilirubine transcutanée au cours de leur séjour en maternité.

Le résultat obtenu était interprété en fonction des courbes de références de Bhutani et de Maisels [55][56][57]. Ces courbes déterminent le seuil de bilirubine transcutanée indiquant la réalisation d'un dosage sanguin de la bilirubine puis l'instauration d'une photothérapie en fonction de l'âge du nouveau-né et de la présence des facteurs de risque d'ictère sévère : ictère précoce < 24 heures, iso-immunisation, bosse sérosanguine ou hématome, allaitement maternel difficile, antécédent d'ictère chez les aînés et origine asiatique (annexe 2).

Nous avons ainsi recherché les lésions cutanées de type bosses sérosanguines, ecchymoses, pétéchies et plaies favorisant la survenue d'un ictère.

Ces signes cliniques ont été choisis à partir de signes cliniques retrouvés dans la littérature [1][6][9][11][23][58][59][60][61] et applicable à notre population de nouveau-nés à terme en maternité. Il s'agit de symptômes simples à rechercher par une équipe médicale ou paramédicale.

### c) Etude des résultats des prélèvements biologiques

Pour chaque enfant, nous avons ensuite étudié à partir des dossiers médicaux de maternité et de néonatalogie, les résultats des prélèvements biologiques effectués.

Chaque enfant suspect d'infection materno-fœtale était soumis à des analyses biologiques. Il n'y a pas d'examen biologique permettant à lui seul de diagnostiquer l'infection chez le nouveau-né [13][44][43]. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques [1][9][12]. Nous avons respecté le protocole habituel de prise en charge des nouveau-nés suspect d'infection materno-fœtale réalisé à la maternité du CHU d'Amiens (figure 1).

Pour chaque nouveau-né présentant des facteurs de risque d'infection materno-fœtale, le liquide gastrique était prélevé stérilement en salle de naissance. Un examen direct était réalisé sur un frottis à la recherche de germe et de polynucléaires neutrophiles. La lecture des cultures était faite après une incubation de 24 à 48 heures, elle identifiait le ou les germes présents.

Le caractère monomorphe de la culture était considéré à haut risque d'infection tandis qu'une culture polymorphe composée de bactéries de la flore commensales périnéo-vaginale était en faveur d'une colonisation physiologique [1].

Si le liquide gastrique retrouvait des germes à l'examen direct ou à la culture, un bilan biologique était prélevé dans les 12 heures comportant une NFS (Numération Formule Sanguine) et une CRP (C Reactive Protein). La NFS était réalisée pour rechercher une hyperleucocytose ( $>25000/\text{mm}^3$ ) une leucopénie ( $< 5000/\text{mm}^3$ ) ou une thrombopénie ( $< 150\,000/\text{mm}^3$ ) [1][9][12][44]. Le dosage de la CRP était considéré comme pathologique s'il était supérieur à 10 mg/l [9][23][50][62].

En l'absence de germe retrouvé dans le liquide gastrique, un dosage de la CRP et une NFS étaient réalisés en même temps que le test de dépistage néonatal à J3 ou J4.

Un bilan biologique avec CRP, NFS et hémoculture était réalisé immédiatement en cas de signe clinique évocateur d'infection materno-fœtale [6].

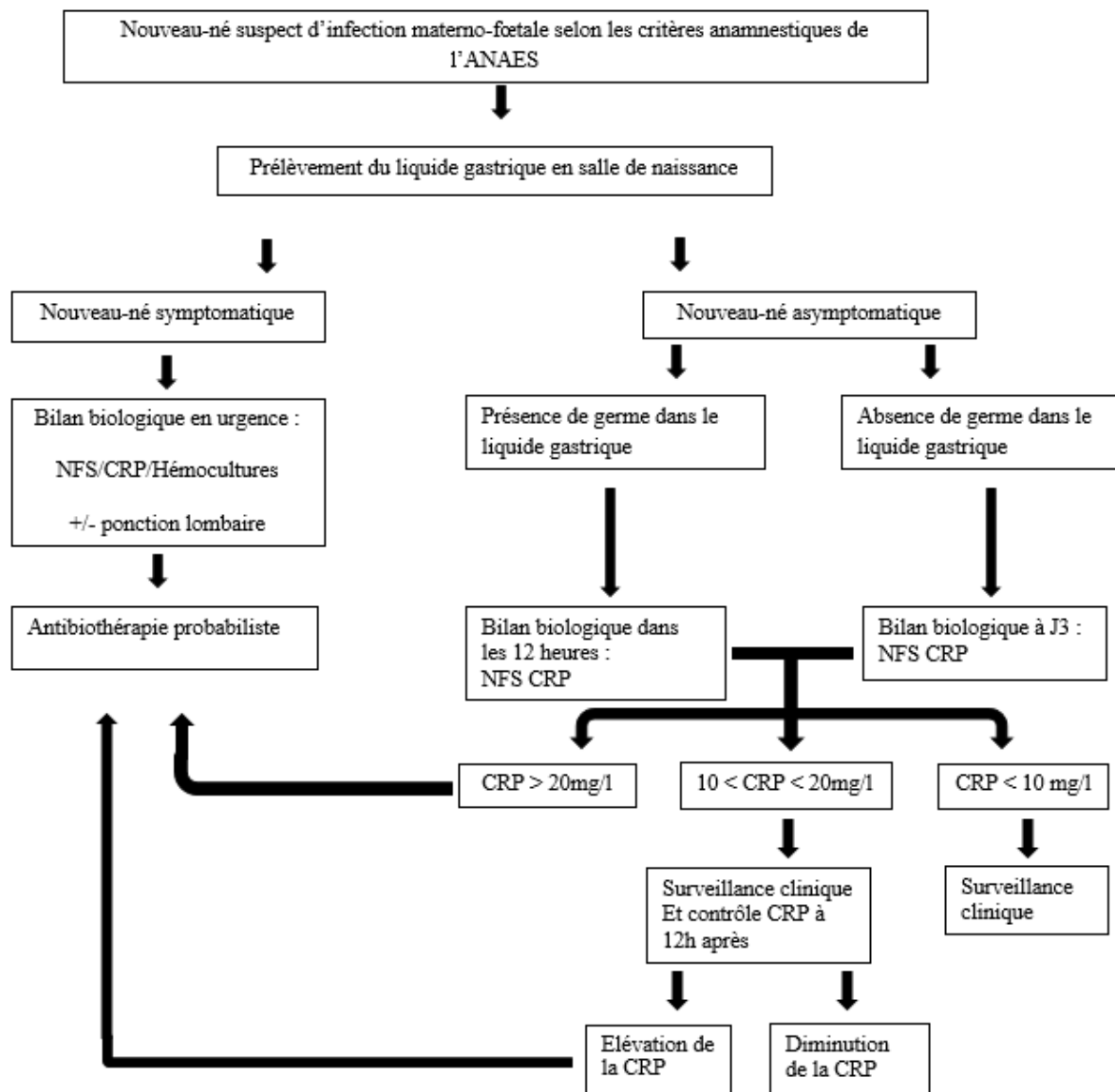
En cas d'élévation modérée de la CRP entre 10 et 20 mg/l chez un nouveau-né asymptomatique on répétait le dosage de la CRP à 12 heures du fait des faux positifs liés à des causes non infectieuses.

En cas d'élévation de la CRP  $> 20\text{mg/l}$  ou en cas d'élévation de la CRP sur deux dosages successifs, le nouveau-né était transféré dans un service de néonatalogie pour débiter une antibiothérapie.

Le dosage de la PCT (ProCalciTonine) n'est pas encore validé dans le diagnostic des infections materno-fœtales en raison de sa grande variabilité dans les 48<sup>ères</sup> heures de vie, celui-ci n'était donc pas réalisé dans notre étude [1].

Avant le début de l'antibiothérapie, des hémocultures étaient réalisées. Une ponction lombaire était réalisée chez les nouveau-nés présentant des signes de sepsis ou des signes cliniques évocateurs de méningite [1][5][8][10][23]. Elle était aussi réalisée en seconde intention en cas de syndrome inflammatoire important (CRP  $> 50\text{mg/l}$ )[8] ou d'hémocultures positives [1][10][11].

Figure 1 : Algorithme de prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale au CHU d'Amiens



#### V- Classement des nouveau-nés

Nous avons classé les nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale en deux groupes [1]:

- └ Infection materno- fœtale probable : infection diagnostiquée par une anomalie clinique et/ou biologique et documentée par la présence d'un seul germe pathogène dans le liquide gastrique.
- └ Infection materno-fœtale possible : tableau clinique et biologique évocateur d'infection materno-fœtale mais sans germe retrouvé.



## VI- Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce aux logiciels Statview®, R®.

Dans chaque groupe (infection probable ou infection possible), les paramètres quantitatifs ont été décrits par leur moyenne  $\pm$  écart-type et les paramètres qualitatifs par leur fréquence et leur pourcentage.

Nous avons ensuite comparé les deux groupes par un test t de Student non apparié pour les variables quantitatives et par un test du Chi<sup>2</sup> de Pearson pour les variables qualitatives. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.

Puis, nous avons modélisé un score clinique par une régression logistique en reprenant les variables cliniques significatives dans notre modèle univarié.

## RESULTATS

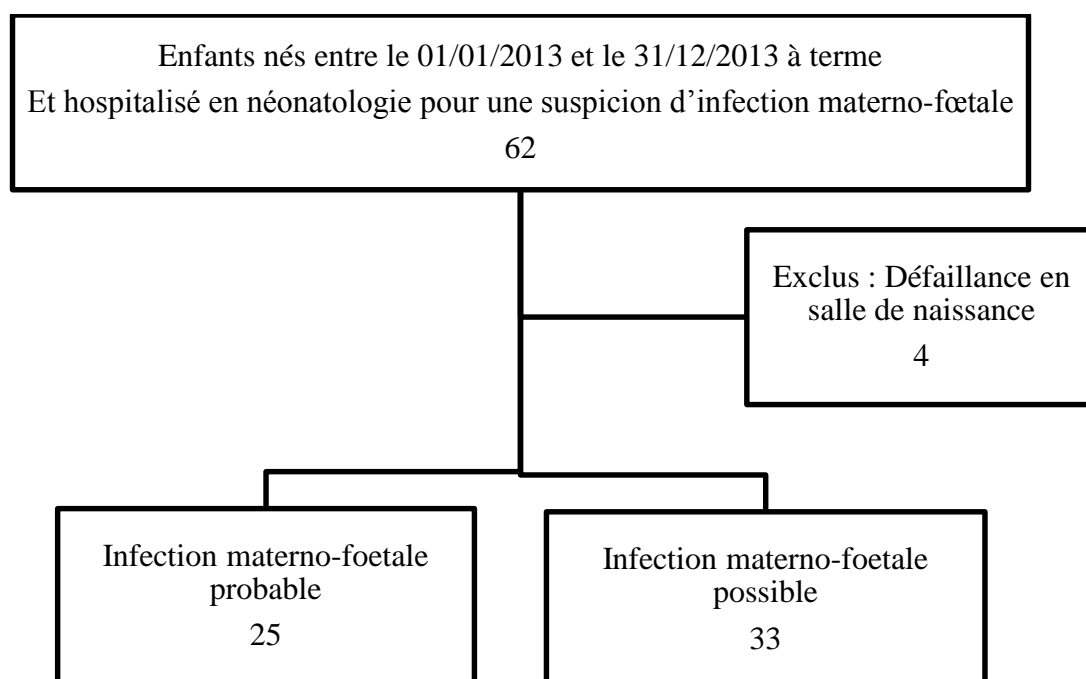
### I- Effectifs

Entre le 1er et le 31 janvier 2013, 2028 enfants sont nés à terme au CHU d'Amiens. Parmi ces nouveau-nés, 62 ont été hospitalisés en néonatalogie pour une suspicion d'infection materno-fœtale, 4 nouveau-nés ont été exclus de l'étude devant une défaillance en salle de naissance.

L'étude a donc porté sur 58 nouveau-nés.

25 nouveau-nés soit 43,1% ont présenté une infection materno-fœtale probable et 33 nouveau-nés soit 56,9% une infection materno-fœtale possible (figure 2).

Figure 2 : Flow chart de la population de l'étude



## II- Caractéristiques de la population étudiée et comparabilité initiale

### 1) Etude des paramètres liés à la naissance

Les 2 groupes étaient comparables en termes d'âge maternel, de gestité ou de parité (tableau1).

Le terme moyen était de 39 + 2 jours ( $\pm 1,0$ ) dans le groupe infection probable contre 40 + 1 jours ( $\pm 0,8$ ) dans le groupe infection possible soit une différence statistiquement significative ( $p < 0,01$ ).

Les nouveau-nés présentaient des mensurations de naissance similaires.

Tableau 1 : Paramètres liés à la naissance

	<b>Infection materno-fœtale probable</b>	<b>Infection materno-fœtale possible</b>	<b>p</b>
Age maternel moyen (an)	29,1 ( $\pm 4,1$ )	28,7 ( $\pm 5,2$ )	0,78
Gestité moyenne	2 ( $\pm 1,3$ )	2 ( $\pm 1,6$ )	0,98
Parité moyenne	1,7 ( $\pm 0,9$ )	1,5 ( $\pm 1,1$ )	0,46
Terme moyen (semaines d'aménorrhées)	39,2 ( $\pm 1,0$ )	40,1 ( $\pm 0,8$ )	< 0,01*
Poids de naissance moyen (g)	3516,8 ( $\pm 536,1$ )	3530,9 ( $\pm 453,9$ )	0,91
Taille de naissance moyenne (cm)	49,9 ( $\pm 1,9$ )	50,5 ( $\pm 1,7$ )	0,20
Périmètre crânien de naissance moyen (cm)	34,9 ( $\pm 1,5$ )	35,3 ( $\pm 1,3$ )	0,28

Le sex ratio (M/F) était de 0,8 dans le groupe infection materno-fœtale probable et de 1,4 dans le groupe infection materno-fœtale possible. La répartition du sexe était comparable dans les 2 groupes avec  $p = 0,31$ .

Il n'y avait pas de différence significative concernant le mode d'accouchement avec  $p = 0,52$  avec un accouchement par voie basse majoritairement dans les 2 groupes.

## 2) Recherche des critères anamnestiques de l'ANAES

En ce qui concerne les critères anamnestiques de l'ANAES, les critères les plus fréquemment retrouvés dans la population de l'étude étaient l'hyperthermie maternelle pendant le travail supérieure ou égale à 38°C, la durée d'ouverture de la poche des eaux supérieure ou égale à 12 heures, les anomalies du rythme cardiaque fœtal et la présence d'un liquide amniotique teinté ou méconial. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant les critères anamnestiques (tableau 2).

Le prélèvement vaginal a été réalisé dans 56 cas soit dans 96,6% des cas, il avait mis en évidence un *Streptococcus agalactiae* dans 6 cas d'infection materno-fœtale probable soit 24% et dans 3 cas d'infection materno-fœtale possible soit 9,1%. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes avec  $p = 0,12$ .

Une antibioprofylaxie maternelle a été administrée pendant le travail dans 11 cas d'infection materno-fœtale probable soit 44 % et dans 14 cas d'infection materno-fœtale possible soit 42,4% ( $p = 0,90$ ).

Tableau 2 : Critères anamnestiques ANAES

	<b>Infection materno-fœtale probable</b>	<b>Infection materno-fœtale possible</b>	<b>p</b>
Choriamnionite	4 (16%)	3 (9,1%)	0,42
Infection materno-fœtale jumeau	0	0	
Hyperthermie maternelle $\geq 38^{\circ}\text{C}$ pendant le travail	8 (32%)	6 (18,2%)	0,22
Durée d'ouverture de la poche des eaux $\geq 12$ heures	8 (32%)	11 (33,3%)	0,91
Antécédent d'infection materno-fœtale à <i>Streptococcus agalactiae</i>	0	1 (3%)	0,38
Prélèvement vaginal positif à <i>Streptococcus agalactiae</i>	6 (24%)	3 (9,1%)	0,12
Liquide amniotique teinté ou méconial	13 (52%)	10 (30,3%)	0,09
pH artériel au cordon $< 7$	0	0	
Lactates artériel au cordon $> 8$ mmol/l	3 (12%)	3 (9,1%)	0,72
Anomalies du rythme cardiaque fœtal	16 (64%)	18 (54,5%)	0,47
Antibioprofylaxie maternelle pendant le travail	11 (44%)	14 (42,4%)	0,90

### III- Evaluation des signes cliniques

#### 1) Evaluation des signes cliniques en salle de naissance

Dans notre groupe de nouveau-nés atteints d'infection materno-fœtale probable, 22 soit 88% ont présenté des signes cliniques en salle de naissance contre 18 soit 54,5% dans le groupe infection materno-fœtale possible. Cette différence est statistiquement significative avec  $p < 0,01$  (figure 3).

Le signe le plus fréquemment retrouvé était l'hyperthermie supérieure à 38°C constatée chez 19 nouveau-nés du groupe infection materno-fœtale probable soit 76% contre 14 du groupe infection materno-fœtale possible soit 42,4%. Il y avait une différence statistiquement significative avec  $p = 0,01$ .

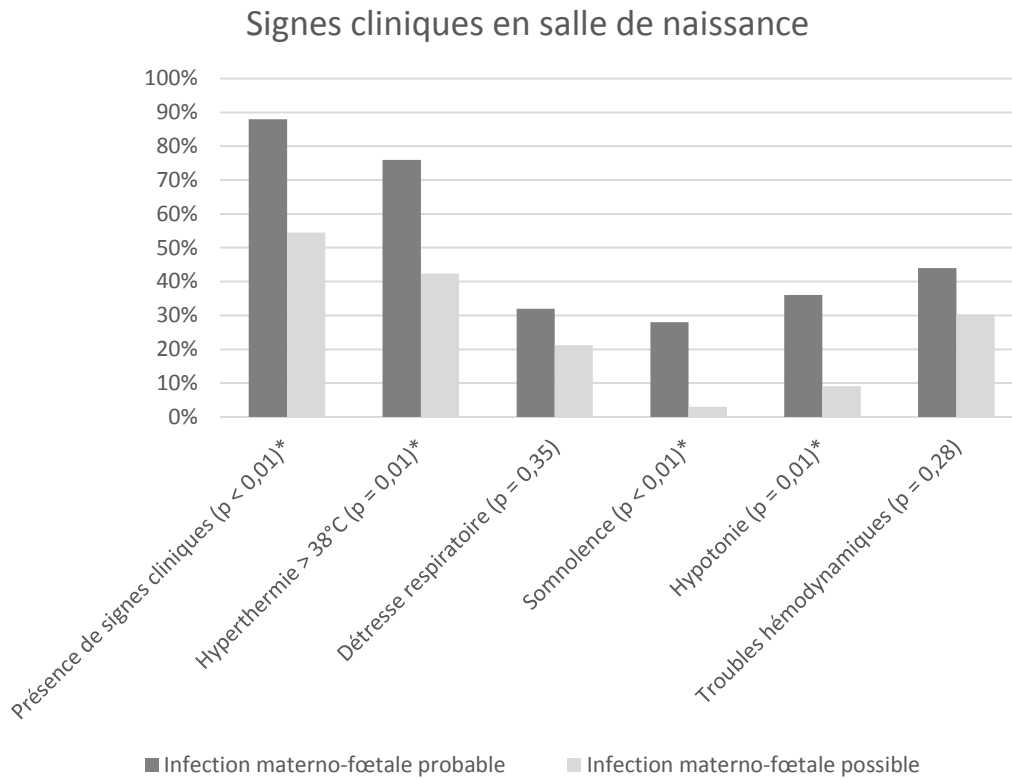
La somnolence était retrouvée dans 28% des cas d'infection materno-fœtale probable et 3% des cas d'infection materno-fœtale possible soit une différence statistiquement significative avec  $p < 0,01$ .

L'hypotonie avait été constatée dans 36% des cas d'infection materno-fœtale probable et 9,1 % des cas d'infection materno-fœtale possible avec également une différence statistiquement significative avec  $p = 0,01$ .

Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative concernant la détresse respiratoire présente chez 8 nouveau-nés dans le groupe infection materno-fœtale probable soit 32% et chez 7 nouveau-nés dans le groupe infection materno-fœtale possible soit 21,2% avec  $p = 0,35$ .

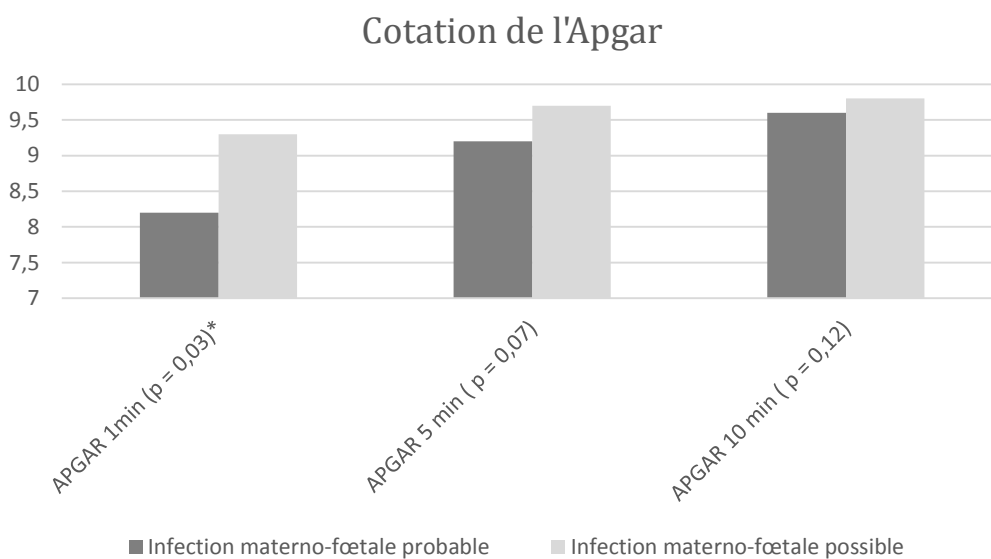
Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative pour les troubles hémodynamiques présents dans 44% des cas d'infection materno-fœtale probable et dans 30,3% des cas d'infection materno-fœtale possible soit 21,2% avec  $p = 0,28$ .

Figure 3 : Signes cliniques en salle de naissance



Nous avons également trouvé une différence significative concernant la cotation du score d'Apgar à 1 minute statistiquement plus basse dans le groupe infection materno-fœtale probable avec un p à 0,03 (figure 4). Il n'y avait plus de différence significative à 5 et 10 minutes.

Figure 4 : Cotation de l'Apgar



## 2) Evaluation des signes cliniques au cours du séjour en maternité

Nous avons ensuite évalué les signes cliniques au cours du séjour en maternité (figure5). Le signe le plus fréquemment retrouvé était l'irritabilité, présente chez 9 nouveau-nés du groupe infection materno-fœtale probable soit 36 % et chez 16 nouveau-nés du groupe infection materno-fœtale possible soit 48,5%. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes avec  $p = 0,34$ .

Les signes neurologiques étaient fréquemment retrouvés avec 32% de nouveau-nés somnolents et 32% de nouveau-nés hypotoniques dans le groupe infection materno-fœtale probable et 18,2% nouveau-nés somnolents et 42,4% de nouveau-nés hypotoniques dans le groupe infection materno-fœtale possible. Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre les 2 groupes pour ces 2 critères.

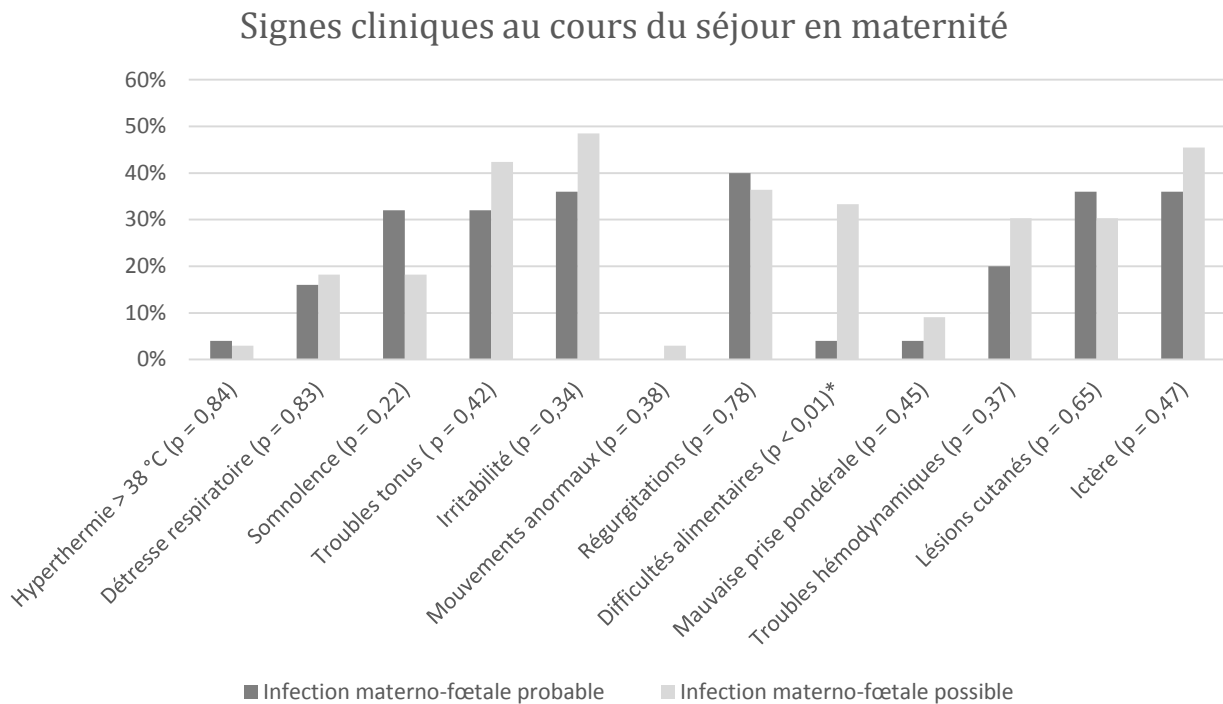
Les régurgitations étaient fréquentes dans les 2 groupes avec 10 nouveau-nés concernés dans le groupe infection materno-fœtale probable soit 40 % et 12 nouveau-nés concernés dans le groupe infection materno-fœtale possible soit 36,4%. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes avec  $p = 0,78$ .

Nous avons noté des difficultés alimentaires plus fréquentes dans le groupe infection materno-fœtale possible avec 33,3% de nouveau-nés atteints contre 4% dans le groupe infection materno-fœtale probable avec  $p < 0,01$ .

L'ictère était fréquemment rencontré dans les 2 groupes avec 9 nouveau-nés concernés dans le groupe infection materno-fœtale probable soit 36 % et 15 nouveau-nés concernés dans le groupe infection materno-fœtale possible soit 45,5 %. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes avec  $p = 0,47$ .

L'hyperthermie était peu rencontrée en maternité avec seulement 1 nouveau-né concerné dans chaque groupe.

Figure 5 : Signes cliniques au cours du séjour en maternité



Nous nous sommes intéressés à l'ictère comme marqueur d'infection materno-fœtale. Nous avons étudié les bilirubinémies transcutanées des nouveau-nés entre J0 et J3, nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de l'étude (tableau 3). Nous avons également étudié la pente d'ascension de la bilirubinémie transcutanée entre H12 et J3 et entre J1 et J3, il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative entre les 2 groupes.



Tableau 3 : Evaluation de la bilirubinémie transcutanée

	<b>Infection materno-fœtale probable</b>	<b>Infection materno-fœtale possible</b>	<b>p</b>
Bilirubinémie transcutanée moyenne J0 (µmol/l)	39,3 (± 29,2)	34,9 (± 29,6)	0,71
Bilirubinémie transcutanée moyenne J1 (µmol/l)	107 (± 52,4)	100 (± 54)	0,71
Bilirubinémie transcutanée moyenne J2 (µmol/l)	169,6 (± 56,4)	139,4 (± 72,7)	0,20
Bilirubinémie transcutanée moyenne J3 (µmol/l)	130,1 (± 74,3)	131,7 (± 67,1)	0,95
Pente moyenne d'ascension de la bilirubinémie transcutanée entre H12 et J3 (%)	50,2 (± 43)	64,9 (± 39,5)	0,52
Pente moyenne d'ascension de la bilirubinémie transcutanée entre J1 et J3 (%)	-19,4 (± 35,9)	-101,7 (± 456)	0,67

Nous avons regardé l'âge du nouveau-né au moment de son admission en néonatalogie. L'âge moyen à l'admission en néonatalogie était de 1,2 jours (± 1,1) dans le groupe infection materno-fœtale probable et de 1,5 jours (± 1,1) dans le groupe infection materno-fœtale possible. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative avec  $p = 0,24$ .

Nous avons également étudié les critères d'hospitalisation en néonatalogie des nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale. Dans la plupart des cas, l'admission en néonatalogie était motivée par la présence de signes cliniques seuls ou accompagnés d'une élévation de la CRP et/ou de la présence de germe dans le liquide gastrique.

Ainsi, 56% des hospitalisations en néonatalogie dans le groupe infection materno-fœtale probable étaient motivées par la présence des signes cliniques et 72,7% des hospitalisations dans le groupe infection materno-fœtale possible.

Dans 5 cas d'infection probable et dans 1 cas d'infection possible, ce sont les signes cliniques en salle de naissance qui ont conduit à l'hospitalisation du nouveau-né en néonatalogie.

Dans le groupe infection materno-fœtale probable, 36% des admissions reposaient sur la présence d'un germe pathogène dans le liquide gastrique associée à un syndrome inflammatoire biologique avec élévation de la CRP.

Dans le groupe infection materno-fœtale possible, 18,2% des hospitalisations étaient secondaires à la présence d'un contexte infectieux avec élévation de la CRP.

1 nouveau-né dans chaque groupe avait initialement été hospitalisé pour surveillance dans le cadre d'une pathologie maternelle. Une infection materno-fœtale avait ensuite été suspectée au cours de leur séjour en néonatalogie.

### 3) Etablissement d'un score clinique

Nous avons établi un score clinique par une régression logistique en reprenant les variables cliniques significatives dans notre modèle univarié (tableau 4). Chaque signe a été côté 1 lorsqu'il était présent et 0 lorsqu'il était absent. Le terme était côté 1 lorsqu'il était supérieur à 40 semaines d'aménorrhée.

Tableau 4 : Résultats de la régression logistique

	Coefficient de régression partielle	Odds ratio	IC 95%	p
Hyperthermie en salle de naissance	1,53	1,74	1,50-1,98	0,06
Somnolence en salle de naissance	-0,34	8,68	8,49-8,87	0,86
Hypotonie en salle de naissance	2,79	3,84	3,63-4,05	0,10
Difficultés alimentaires lors du séjour en maternité	-2,95	0,12	-0,07-0,30	0,03
Terme	-2,52	3,41	3,18-3,65	< 0,01

L'équation de régression logistique s'écrit :

P (germe pathogène) =

$$1 + e^{(-(-0,27 - 1,53(\text{hyperthermie}) - (-0,34(\text{somnolence})) - 2,79(\text{hypotonie}) - (-2,95(\text{difficultés alimentaires})) - (-2,52(\text{terme haut})))}$$

Une limite de score à 0,5 retrouve à posteriori une sensibilité à 80% et une spécificité à 87,5 %.

#### IV- Evaluation des paramètres biologiques

Nous nous sommes ensuite intéressés aux résultats des prélèvements biologiques réalisés chez les nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale (tableau 5).

L'analyse de la NFS était en général peu informative. Nous avons retrouvé 2 cas d'hyperleucocytose dans chaque groupe étudié mais aucun cas de leucopénie.

1 seul cas de thrombopénie modérée a été retrouvé dans le groupe infection materno-fœtale probable. Il a été noté une numération plaquettaire statistiquement plus faible dans le groupe infection materno-fœtale probable avec  $p = 0,02$ .

La NFS était coagulée ou non faite chez 2 patients du groupe infection materno-fœtale probable et chez 5 patients du groupe infection materno-fœtale possible.

La CRP moyenne était de 29,8 mg/l ( $\pm 18,9$ ) dans le groupe infection materno-fœtale probable et de 27,6 mg/l ( $\pm 16,6$ ) dans le groupe infection materno-fœtale possible. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative avec  $p = 0,67$ .

Tableau 5 : Paramètres biologiques

	<b>Infection materno-fœtale probable</b>	<b>Infection materno-fœtale possible</b>	<b>P</b>
Nombre de globules blanc moyen (/mm <sup>3</sup> )	14569,6 $\pm$ 6523,7	15332,1 $\pm$ 5036,1	0,64
Nombres de plaquettes moyen (/mm <sup>3</sup> )	254700 $\pm$ 74400	299400 $\pm$ 54600	0,02*
CRP moyenne (mg/l)	29,8 $\pm$ 18,9	27,6 $\pm$ 16,6	0,67

Nous avons étudié les résultats des prélèvements microbiologiques (figure 6).

Dans le groupe infection materno-fœtale probable, dans 9 cas soit 36% des cas, un *Streptococcus agalactiae* a été retrouvé dans le liquide gastrique, dans 16 cas soit 64%, il avait été retrouvé un *Escherichia Coli* (figure 6a).

Dans le groupe infection materno-fœtale possible, dans 51,5% des cas aucun germe n'a été retrouvé, dans 12,1% des cas il y avait une culture polymicrobienne, dans 18,2% des cas il s'agissait de germes non pathogènes de la flore vaginale (*Lactobacillus spp*, *Prevotella bivia*, *Levure*). Un cas de *Staphylococcus aureus* a été noté dans le liquide gastrique mais considéré comme une contamination en raison de l'absence de syndrome inflammatoire biologique et de l'évolution favorable du nouveau-né. Dans 18,2% des cas, le liquide gastrique n'avait pas été réalisé (Figure 6b).

Figure 6 : Résultat de la culture du liquide gastrique

Figure 6a : Résultat de la culture du liquide gastrique dans le groupe infection materno-fœtale probable

### Résultat de la culture du liquide gastrique dans le groupe infection materno-foetale probable



Figure 6b : Résultat de la culture du liquide gastrique dans le groupe infection materno-fœtale possible

### Résultat de la culture du liquide gastrique dans le groupe infection materno-foetale possible



Les hémocultures ont été réalisées chez tous les nouveau-nés de l'étude avant l'instauration du traitement antibiotique. Il n'a pas été mise en évidence de germe pathogène mais 6 hémocultures ont été considérées comme contaminées par des germes de la flore commensale cutanée ou orale (*Micrococcus spp*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warneri*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus salivarius*, *Micrococcus spp* et *Rothia spp*). Une ponction lombaire a été réalisée chez 3 nouveau-nés dans chaque groupe de l'étude. Aucun germe n'a été retrouvé dans le LCR.

## DISCUSSION

Nos résultats mettent en évidence l'importance des signes cliniques à la naissance comme marqueur de la présence d'un germe pathogène chez des nouveau-nés suspects d'infection. Les nouveau-nés du groupe infection materno-fœtale probable avaient de manière statistiquement significative plus de symptômes en salle de naissance par rapport à ceux atteints d'infection materno-fœtale possible ( $p < 0,01$ ). Les principaux symptômes plus fréquemment rencontrés chez ces nouveau-nés étaient l'hyperthermie  $> 38^{\circ}\text{C}$  ( $p = 0,01$ ), la somnolence ( $p < 0,01$ ) et l'hypotonie ( $p = 0,01$ ).

Chez les nouveau-nés présentant une infection materno-fœtale probable, la cotation de l'Apgar était moins bonne à 1 minute ( $p = 0,03$ ) par rapport aux nouveau-nés ayant une infection materno-fœtale possible.

Nos résultats vont dans le sens de ceux retrouvés dans la littérature. En effet, la plupart des auteurs estiment que dans 85 à 100% des cas, les signes cliniques d'infection materno-fœtale apparaissent rapidement, à la naissance ou dans les 24<sup>ères</sup> heures de vie [5] [7][14][15][28][29][30] [35][50].

Dans une étude multicentrique réalisée par Lejeune et al., sur 96 243 naissances dans 10 maternités parisiennes de 1988 à 1992, 71 % des nouveau-nés ont présenté des signes cliniques avant la 1<sup>ère</sup> heure, 21 % entre la 1<sup>ère</sup> et la 6<sup>ème</sup> heure et 100 % étaient symptomatiques avant la 12<sup>ème</sup> heure [63].

Une étude réalisée en 2011 sur des nouveau-nés présentant une infection materno-fœtale précoce avait retrouvé des symptômes à la naissance dans 45,6% des cas, les symptômes respiratoires étaient les plus fréquents suivi des symptômes neurologiques [21].

Une étude multicentrique allemande avait retrouvé que 18% des nouveau-nés atteints d'infection materno-fœtale précoce étaient symptomatiques à la naissance avec une prédominance des signes respiratoires et une hyperthermie dans 12% des cas [7].

Une étude de 2013 avait retrouvé que les critères cliniques d'adaptation à la vie extra-utérine étaient discriminants puisqu'un nouveau-né symptomatique dans les premières heures de vie présentait un risque significativement majoré d'infection néonatale (RR 12,19 IC 95% [4,92–30,17]) [41].

Nous voulions mettre en évidence des symptômes au cours du séjour en maternité qui permettraient de distinguer les nouveau-nés avec germe pathogène retrouvé dans les prélèvements périphériques comparés à ceux sans germe pathogène retrouvé. Nous n'avons pas mis en évidence de signe clinique plus fréquent chez les nouveau-nés avec germe pathogène retrouvé.

La découverte d'un germe pathogène dans les prélèvements périphériques conduit à la réalisation d'un bilan biologique. En cas de syndrome inflammatoire, le nouveau-né est hospitalisé en néonatalogie pour instauration d'une antibiothérapie parfois même en l'absence de signes cliniques. La précocité du diagnostic et de la mise en route de l'antibiothérapie masquent probablement les signes cliniques. Nous pouvons imaginer que l'absence de réalisation des prélèvements périphériques conduirait à des diagnostics d'infection materno-fœtale plus tardifs basés systématiquement sur la présence de signes cliniques.

L'absence de mise en évidence de différence significative concernant l'évolution en maternité peut également être expliquée par les limites de notre étude qui manque de puissance puisque les effectifs ne sont pas suffisants et qu'elle a été réalisée en monocentrique et en rétrospectif.

La lecture de la littérature nous montre qu'il existe peu de références pour la valeur diagnostique des signes cliniques de l'infection materno-fœtale [1]. Les signes cliniques d'infections materno-fœtale sont peu spécifiques et de manière générale, les cliniciens ont l'habitude de considérer que tout nouveau-né qui va mal, surtout sans raison apparente, est a priori suspect d'infection [11].

Une étude de 2008, réalisée dans des pays en voie de développement mettait en évidence sept signes cliniques d'alerte témoignant d'une maladie grave chez le nouveau-né : hypo ou hyperthermie, difficultés alimentaires, convulsions, trémulations, signes de lutte respiratoire et polypnée. Ces signes peuvent aider au diagnostic de sepsis néonatal sans en être spécifique [40]. La plupart des études actuelles en ce qui concerne les infections materno-fœtales étudient l'impact des stratégies de dépistage et d'antibioprophylaxie sur l'incidence des infections. Les études s'intéressant aux signes cliniques présentés par les nouveau-nés atteints d'infection materno-fœtales sont relativement anciennes.

En 1982, dans une étude de Töllner et al. , des nouveau-nés atteints de sepsis ont été évalués à trois moments : avant le sepsis, au début du sepsis et à l'acmé de celui-ci. Les modifications de la coloration de la peau de type teint gris et augmentation du temps de recoloration apparaissaient comme les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés au début du sepsis avec  $p < 0,01$  [59].

Une autre étude de 1982 de Voora et al. étudiait la température dans les quatre premiers jours de vie chez 10 092 nouveau-nés à terme. Si le nouveau-né présentait une hyperthermie supérieure à 37,8°C à deux reprises ou si cette hyperthermie était d'emblée associée à d'autres signes cliniques le nouveau-né était évalué à la recherche de signes cliniques et biologiques d'infection. 1% des nouveau-nés ont été fébriles et chez ces nouveau-nés fébriles, 10% ont développé un sepsis ; un seul nouveau-né non fébrile a développé une infection. L'hyperthermie apparaissait comme un bon marqueur d'infection néonatale avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 99,1% si elle était prolongée ou associée à d'autres symptômes [60].

Une étude réalisée en 1999 par Ronfanil et al. dans le but d'identifier une courte liste de signes valides pour diagnostiquer l'infection bactérienne du nouveau-né, a démontré qu'aucun des signes observés lorsqu'il est utilisé seul, n'avait une haute sensibilité [64].

Dans certains cas, le sepsis néonatal peut être asymptomatique ou paucisymptomatique [18][50]. Dans une étude de Weisman et al. 22% des nouveau-nés à terme présentant une forme bactériémique n'avaient pas de symptômes [65], des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude de 2015 avec 20% de nouveau-nés à terme infectés semblant en bonne santé [24]. Une étude de 2012 retrouvait une bactériémie chez 0,28% d'enfants asymptomatiques [13]. A contrario, dans une étude de Hashavya et al. tous les nouveau-nés bactériémiques étaient symptomatiques [66].

Nous nous sommes intéressés à l'ictère comme marqueur de l'infection materno-fœtale. En effet, une étude d'Hamilton et al. en 1963 montrait que l'ictère précoce pouvait être un marqueur d'infection néonatale [67]. 50 ans après, en 2013, Ling complète l'observation d'Hamilton en expliquant les mécanismes physiopathologiques d'hémolyse, de stase biliaire et de défaut de transport de la bilirubine en cas de sepsis néonatal [68].

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre l'ictère et l'infection materno-fœtale dans notre étude.

Devant la difficulté de gestion des nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale, il semble intéressant de mettre en place un modèle de notation du risque d'infection materno-fœtale basé sur les symptômes. Des scores ont été proposés permettant d'établir un risque d'infection, mais sans étude prospective valide [1]. En 1982, Töllner propose un score clinico-biologique pour le diagnostic de sepsis néonatal mais sans en définir les valeurs diagnostiques [59]. Une étude de 2011 propose un modèle prédictif du risque de sepsis néonatal précoce basé sur des critères anténataux mais n'incluant pas l'examen clinique du nouveau-né [72].

L'équipe d'Escobar a mis au point un modèle multivarié de stratification du risque de septicémie à début précoce basé sur des facteurs de risque maternels et sur l'évolution clinique du nouveau-né dans les 12<sup>ères</sup> heures de vie. Ce modèle a été établi à partir de données rétrospectives et n'a pas été testé en prospectif [73]. Notre modèle fait intervenir les signes cliniques présentés par les nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale, il s'agit de signes cliniques simples pouvant être mis en évidence par une équipe médicale ou paramédicale. Nos résultats nécessitent une validation par une population différente de celle qui a servi à modéliser, puis une validation prospective à grande échelle.

Les recommandations françaises, anglaises et américaines s'accordent à dire que le traitement des infections materno-fœtales doit être basé sur des critères cliniques. Toutefois, les examens paracliniques réalisés chez les nouveau-nés suspects d'infection ne sont pas les mêmes.

Les anglais réalisent uniquement un dosage de la CRP et une hémoculture avant l'introduction de l'antibiothérapie chez des nouveau-nés symptomatiques ou ayant plusieurs facteurs de risque d'infection materno-fœtale, la numération sanguine n'est pas réalisée [33].

Les recommandations américaines de 1996 proposaient la réalisation systématique d'une numération formule sanguine et d'une hémoculture chez tous les nouveau-nés à risque d'infection dont la mère n'avait pas bénéficié d'une antibioprofylaxie adéquate [69]. Ces recommandations ont été revues en 2010, désormais il est recommandé de réaliser une surveillance clinique seule pendant 48h sauf en cas de chorioamniotite ou d'antibioprofylaxie inadéquate dans un contexte de prématurité ou de rupture des membranes supérieure à 18h, où les prélèvements sont encore réalisés [5][30][50][70]. Les prélèvements sont également réalisés en cas de signes de sepsis néonatal. La CRP peut être réalisée lorsque le bilan sanguin est indiqué, 6 à 12 heures après la naissance [50][70].

Une étude italienne de 2013 a démontré que la réalisation systématique d'une numération sanguine et d'une hémoculture en plus de la surveillance clinique chez des nouveau-nés asymptomatiques à risque d'infection materno-fœtale n'améliorait pas la gestion de ces nouveau-nés en comparaison à l'examen physique seul [61].

La tendance des recommandations récentes est à la limitation des examens complémentaires dans les situations à bas risque au profit d'une surveillance clinique étroite [30].



Les recommandations françaises n'ont pas été revues depuis 2002, elles donnent une place importante aux examens paracliniques dans la gestion des nouveau-nés à risque d'infection avec notamment la réalisation fréquente de prélèvements périphériques. Ceux-ci sont réalisés en plus de la NFS, de la CRP et des hémocultures chez tous les nouveau-nés symptomatiques ou ayant une anamnèse infectieuse avec absence de réalisation correcte de l'antibioprophylaxie [1]. La réalisation de ces prélèvements est actuellement discutée, de nouvelles recommandations nationales sont nécessaires pour statuer sur leur intérêt. Dans notre étude, aucun marqueur biologique n'a permis de faire la différence entre les nouveau-nés présentant une infection materno-fœtale probable de ceux présentant une infection materno-fœtale possible.

Dans l'idée de diagnostic précoce des infections materno-fœtales, certaines équipes cherchent à démontrer l'intérêt du dosage de la PCT au cordon. Des études de la cinétique des taux sériques de la PCT ont montré qu'il y avait une augmentation physiologique du taux de PCT durant les 48 premières heures de vie du nouveau-né [71]. Cela rend son interprétation difficile au cours de la période néonatale précoce, période durant laquelle le diagnostic d'infection néonatal précoce est évoqué. De ce fait, Joram et al. ont montré que la PCT dosée dans le sang du cordon ombilical permettait de s'affranchir de ce pic postnatal physiologique [46]. L'équipe de Nantes a mis au point un algorithme de prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection néonatale précoce intégrant la PCT au cordon et les signes cliniques précoces [44]. Leurs résultats montrent une sensibilité identique à l'algorithme de prise en charge actuelle des infections materno-fœtales issu des recommandations de l'ANAES 2002 [1] mais une spécificité plus importante et surtout une nette diminution de l'usage des antibiotiques et de la réalisation des bilans sanguins. Une étude de 2015, propose la réalisation de la NFS et de la vitesse de sédimentation sur le sang de cordon comme méthode de dépistage prédictif précoce pour le sepsis néonatal [47].

## **CONCLUSION**

Une stratégie diagnostique optimale des nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale précoce est difficile à définir en raison de l'absence de marqueurs cliniques et paracliniques spécifiques et sensibles dans cette population.

L'adaptation du nouveau-né en salle de naissance et la présence de symptômes dès la salle de naissance apparaissent comme des marqueurs cliniques intéressants d'infection materno-fœtale probable. Nous avons mis en évidence leur importance dans un modèle univarié, puis modélisé un score. Ce score devra être testé dans une population différente de la nôtre puis validé dans une étude prospective.

Annexe 1 : Échelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né (EDIN) [53][54]

**Échelle de douleur et d'inconfort du nouveau-né (EDIN)**

élaborée et validée pour le nouveau-né à terme ou prématuré

utilisable jusqu'à 6 à 9 mois

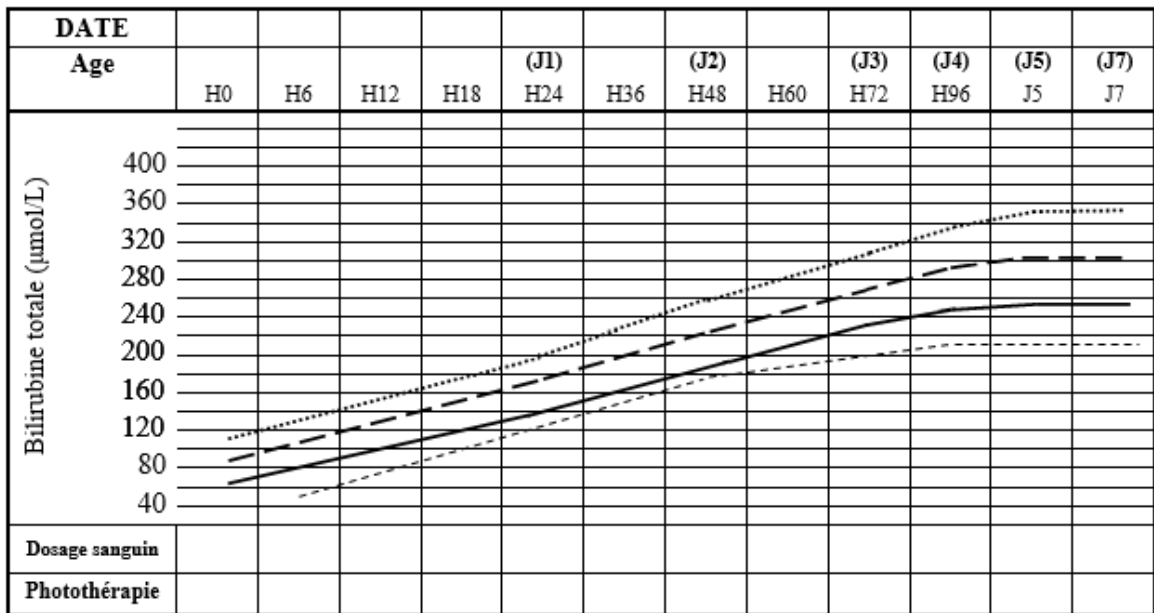
pour mesurer un état douloureux prolongé (lié à une maladie ou à une intervention chirurgicale ou à la répétition fréquente de gestes invasifs)  
non adaptée à la mesure d'une douleur aiguë comme celle d'un soin isolé

Score de 0 à 15, seuil de traitement 5

		Date							
		Heure							
<b>VISAGE</b>	0	Visage détendu							
	1	Grimaces passagères : froncement des sourcils / lèvres pincées / plissement du menton / tremblement du menton							
	2	Grimaces fréquentes, marquées ou prolongées							
	3	Crispation permanente <b>ou</b> visage prostré, figé <b>ou</b> visage violacé							
<b>CORPS</b>	0	Détendu							
	1	Agitation transitoire, assez souvent calme							
	2	Agitation fréquente mais retour au calme possible							
	3	Agitation permanente, crispation des extrémités, raideur des membres <b>ou</b> motricité très pauvre et limitée, avec corps figé							
<b>SOMMEIL</b>	0	S'endort facilement, sommeil prolongé, calme							
	1	S'endort difficilement							
	2	Se réveille spontanément en dehors des soins et fréquemment, sommeil agité							
	3	Pas de sommeil							
<b>RELATION</b>	0	Sourire aux anges, sourire-réponse, attentif à l'écoute							
	1	Appréhension passagère au moment du contact							
	2	Contact difficile, cri à la moindre stimulation							
	3	Refuse le contact, aucune relation possible. Hurlement ou gémissement sans la moindre stimulation							
<b>RÉCONFORT</b>	0	N'a pas besoin de réconfort							
	1	Se calme rapidement lors des caresses, au son de la voix ou à la succion							
	2	Se calme difficilement							
	3	Inconsolable. Succion désespérée							
		<b>SCORE TOTAL</b>							
<b>OBSERVATIONS</b>									

**SURVEILLANCE AU COURS DU SEJOUR EN MATERNITE :**

- 1) ----- : **Seuil de Bilirubine transcutanée (Index) pour la réalisation d'un dosage de bilirubine totale sanguine**
- 2) **Seuil de photothérapie selon le dosage de bilirubine sanguine totale, du terme et des facteurs de risque :**
  - ..... : **Enfant à risque faible (≥ 38 SA sans facteurs de risque)**
  - - - - : **Enfant à risque modéré (≥ 38 SA + facteurs de risque OU 36 – 37 SA sans facteurs de risque)**
  - : **Enfant à risque élevé (35 – 37 SA+ facteurs de risque)**
- 3) **En cas de valeur de bilirubine supérieure aux courbes de référence + 90 µmol/L, se reporter au protocole exsanguino-transfusion du nouveau-né**



**FACTEURS DE RISQUE D'ICTERE SEVERE**

- Ictère précoce < 24h de vie
- Iso-immunisation / maladie hémolytique
- Bosse séro-sanguine ou hématomes
- Allaitement maternel difficile
- Antécédents d'ictère chez les aînés
- Origine asiatique (*Maisels MJ, Pediatrics, 2006 :117 :1169-73*)  
(*Maisels MJ, Pediatrics, 2009 :124 :1193-8*)

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] ANAES. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né: Septembre 2002, Service des recommandations et références professionnelles. Arch Pédiatrie 2003;10:489–96.
- [2] Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of group B streptococcal infection in newborns. Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Can Fam Physician Médecin Fam Can 2002;48:934–5, 944–6.
- [3] Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AKM, Cousens S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. Lancet Lond Engl 2012;379:547–56.
- [4] Baker CJ. The spectrum of perinatal group B streptococcal disease. Vaccine 2013;31 Suppl 4:D3–6.
- [5] Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control 2010;59:1–36.
- [6] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection. London: RCOG Press; 2012.
- [7] Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moennig M-J, Bartels DB, et al. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. Pediatrics 2006;117:e1139–45.
- [8] Pettersson K. Perinatal infection with Group B streptococci. Semin Fetal Neonatal Med 2007;12:193–7.
- [9] Gold F, Aujard Y, Dehan M, Jarreau P-H, Lejeune C, Moriette G, et al. Soins intensifs et réanimation du nouveau-né. 2ème ed. Masson; 2006.
- [10] Edmond K, Zaidi A. New Approaches to Preventing, Diagnosing, and Treating Neonatal Sepsis. PLoS Med 2010;7.
- [11] Bourillon A, Benoist G. Pédiatrie. 5ème ed. Elsevier Masson; 2011.
- [12] Jost C, Mariani-Kurkdjian P, Biran V, Boissinot C, Bonacorsi S. Intérêt des prélèvements périnataux dans la prise en charge des nouveau-nés suspects d'infections bactériennes précoces. Rev Francoph Lab 2015;2015:43–53.
- [13] Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk assessment in neonatal early onset sepsis. Semin Perinatol 2012;36:408–15.
- [14] Le Doare K, Heath PT. An overview of global GBS epidemiology. Vaccine 2013;31, Supplement 4:D7–12.

- [15] Homer CSE, Scarf V, Catling C, Davis D. Culture-based versus risk-based screening for the prevention of group B streptococcal disease in newborns: a review of national guidelines. *Women Birth J Aust Coll Midwives* 2014;27:46–51.
- [16] Honderlick P, Gravisse J, Cahen P, Vignon D. Evaluation of 6 years of group B streptococcus (GBS) screening in near-term pregnant women. *Pathol Biol (Paris)* 2010;58:144–6.
- [17] Jourdan-Da Silva N, Antona D, Six C, Georges S, Goulet V, Judlin P, et al. Neonatal group B streptococcus infections in France: incidence from 1997 to 2006 and current prevention practices in maternity wards. *Bull Épidémiologique Hebd* 2008:110–3.
- [18] Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect* 2014;68 Suppl 1:S24–32.
- [19] ANAES. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce (septembre 2001). *Gynécologie Obstétrique Fertil* 2002;30:340–5.
- [20] Dahan-Saal J, Gérardin P, Robillard P-Y, Barau G, Bouveret A, Picot S, et al. Determinants of group B streptococcus maternal colonization and factors related to its vertical perinatal transmission: Case-control study. *Gynécologie Obstétrique Fertil* 2011;39:281–8.
- [21] Ben Hamida Nouaili E, Abidi K, Chaouachi S, Marrakchi Z. Epidemiology of maternal-fetal group b streptococcal infections. *Médecine Mal Infect* 2011;41:123–5.
- [22] Cortet M, Dupont C, Prunaret-Julien V, Fernandez M-P, Peigne E, Huissoud C, et al. Evolution of adherence to guidelines for prevention of group B streptococcal infections. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 2010;39:569–74.
- [23] Bedford Russell AR. Neonatal sepsis. *Paediatr Child Health* 2015;25:271–5.
- [24] Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127:817–26.
- [25] Tsai C-H, Chen Y-Y, Wang K-G, Chen C-Y, Chen C-P. Characteristics of early-onset neonatal sepsis caused by Escherichia coli. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012;51:26–30.
- [26] Berardi A, Baroni L, Bacchi Reggiani ML, Ambretti S, Biasucci G, Bolognesi S, et al. The burden of early-onset sepsis in Emilia-Romagna (Italy): a 4-year, population-based study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2015:1–26.
- [27] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control* 1996;45:1–24.
- [28] Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics* 2005;115:1240–6.
- [29] Cotton MF, Rabie H. Group B streptococcal disease in infants. *The Lancet* 2012;379:502–3.
- [30] Astruc D, Zores C, Dillenseger L, Scheib C, Kuhn P. Prise en charge du risque infectieux néonatal chez l'enfant à terme ou proche du terme. *Arch Pédiatrie* 2014;21:1041–8.

- [31] Allardice JG, Baskett TF, Seshia MM, Bowman N, Malazdrewicz R. Perinatal group B streptococcal colonization and infection. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:617–20.
- [32] Newborn C on ID and C on F and. Guidelines for Prevention of Group B Streptococcal (GBS) Infection by Chemoprophylaxis. *Pediatrics* 1992;90:775–8.
- [33] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations--United States, 2003-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:701–5.
- [34] Collège national des gynécologues et obstétriciens français. RPC-Infections cervico-vaginales et grossesse 1997. <http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique> (accessed October 26, 2015).
- [35] Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD007467.
- [36] Molyneux E, Gest A. Neonatal sepsis: an old issue needing new answers. *Lancet Infect Dis* 2015;15:503–5.
- [37] Stocker M, Hop WCJ, van Rossum AMC. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPIInS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: A multi-centre randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. *BMC Pediatr* 2010;10:89.
- [38] Bakhuizen SE, de Haan TR, Teune MJ, van Wassenaer-Leemhuis AG, van der Heyden JL, van der Ham DP, et al. Meta-analysis shows that infants who have suffered neonatal sepsis face an increased risk of mortality and severe complications. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2014;103:1211–8.
- [39] Lawn JE, Cousens S, Zupan J, Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet Lond Engl* 2005;365:891–900.
- [40] Young Infants Clinical Signs Study Group. Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. *Lancet Lond Engl* 2008;371:135–42.
- [41] Cottineau M, Launay E, Branger B, Caillon J, Muller J-B, Boscher C, et al. [Diagnostic value of suspicion criteria for early-onset neonatal bacterial infection: report ten years after the Anaes recommendations]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie* 2014;21:187–93.
- [42] Heath PT, Balfour G, Weisner AM, Efstratiou A, Lamagni TL, Tighe H, et al. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet Lond Engl* 2004;363:292–4.
- [43] Ince Z. Diagnosis of neonatal sepsis: What the clinician expects, what the laboratory tells. *Clin Biochem* 2014;47:754–5.
- [44] Cabaret B, Laurans C, Launay E, Orsonneau J-L, Roze J-C, Gras-Le Guen C. Diagnostic value of a new procalcitonin cord sample-guided algorithm to manage newborns suspected of early-onset infection. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie* 2013;20:954–62.

- [45] Neu J. Perinatal and neonatal manipulation of the intestinal microbiome: a note of caution. *Nutr Rev* 2007;65:282–5.
- [46] Joram N, Muller J-B, Denizot S, Orsonneau J-L, Caillon J, Rozé J-C, et al. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2011;30:1005–13.
- [47] Annam V, Medarametla V, Chakkirala N. Evaluation of Cord Blood - Haematological Scoring System as an Early Predictive Screening Method for the Detection of Early Onset Neonatal Sepsis. *J Clin Diagn Res JCDR* 2015;9:SC04–6.
- [48] Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of Guidelines for Management of Neonates with Suspected Early-Onset Sepsis. *J Pediatr* 2015;166:1070–4.
- [49] Hascoët J-M, Petitprez K. Maternal discharge: conditions and organization for mothers and newborns returning home. The French National Authority for Health recommendations update. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie* 2014;21:1053–9.
- [50] Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012;129:1006–15.
- [51] Hankins GDV, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2003;102:628–36.
- [52] Gjerris AC, Staer-Jensen J, Jørgensen JS, Bergholt T, Nickelsen C. Umbilical cord blood lactate: a valuable tool in the assessment of fetal metabolic acidosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139:16–20.
- [53] Debillon T, Zupan V, Ravault N, Magny JF, Dehan M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F36–41.
- [54] EDIN (Échelle de Douleur et d’Inconfort du Nouveau-né) - *Pediadol* n.d. <http://www.pediadol.org/Grille-de-douleur-et-d-inconfort,12.html> (accessed August 16, 2015).
- [55] Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999;103:6–14.
- [56] Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of  $>$  or  $=$  35 weeks’ gestation. *Pediatrics* 2006;117:1169–73.
- [57] Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant  $>$  or  $=$  35 weeks’ gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009;124:1193–8.
- [58] Turrentine MA, Greisinger AJ, Brown KS, Wehmanen OA, Mouzoon ME. Duration of intrapartum antibiotics for group B streptococcus on the diagnosis of clinical neonatal sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2013;2013:525878.
- [59] Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Eur J Pediatr* 1982;138:331–7.



- [60] Voora S, Srinivasan G, Lilien LD, Yeh TF, Pildes RS. Fever in full-term newborns in the first four days of life. *Pediatrics* 1982;69:40–4.
- [61] Cantoni L, Ronfani L, Da Riolo R, Demarini S, Perinatal Study Group of the Region Friuli-Venezia Giulia. Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with group B *Streptococcus*: support for the Centers for Disease Control and Prevention’s 2010 recommendations. *J Pediatr* 2013;163:568–73.
- [62] Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta* 2015;451, Part A:46–64.
- [63] Lejeune C, Jaby-Sergent MP, Floch-Tudal C. Early, severe, neonatal infections due to streptococcus group B. Multicenter retrospective study on the incidence and risk factors. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 1995;24:644–50.
- [64] Ronfani L, Vilarim JN, Dragovich D, Bacalhau AF, Cattaneo A. Signs of severe bacterial infection in neonates. *J Trop Pediatr* 1999;45:48–51.
- [65] Weisman LE, Stoll BJ, Cruess DF, Hall RT, Merenstein GB, Hemming VG, et al. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. *J Pediatr* 1992;121:428–33.
- [66] Hashavya S, Benenson S, Ergaz-Shaltiel Z, Bar-Oz B, Averbuch D, Eventov-Friedman S. The use of blood counts and blood cultures to screen neonates born to partially treated group B *Streptococcus*-carrier mothers for early-onset sepsis: is it justified? *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:840–3.
- [67] Hamilton JR, Sass-Kortsak A. Jaundice associated with severe bacterial infection in young infants. *J Pediatr* 1963;63:121–32.
- [68] Ling SC. 50 Years ago in *The Journal of Pediatrics*: jaundice associated with severe bacterial infection in young infants. *J Pediatr* 2013;163:242.
- [69] Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, Cason S, Ottolini MG. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:430–4.
- [70] Brady MT, Polin RA. Prevention and management of infants with suspected or proven neonatal sepsis. *Pediatrics* 2013;132:166–8.
- [71] Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 1998;26:664–72.
- [72] Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics* 2011;128:e1155–63.
- [73] Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns  $\geq 34$  weeks’ gestation. *Pediatrics* 2014;133:30–6.

## **Critères cliniques en faveur d'un germe pathogène chez un nouveau-né à terme suspect d'infection materno-fœtale**

Introduction : Les infections materno-fœtales demeurent une étiologie importante de morbi-mortalité néonatale. Leur diagnostic est difficile faute de marqueurs cliniques et paracliniques sensibles et spécifiques. En France, la prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection comprend l'analyse du liquide gastrique. L'objectif de l'étude était de mettre en évidence chez des nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale les signes cliniques précoces permettant de différencier une infection probable avec germe pathogène dans le liquide gastrique d'une infection possible sans germe pathogène.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective au CHU d'Amiens chez tous les enfants nés à terme en 2013 et hospitalisés en néonatalogie pour une suspicion d'infection materno-fœtale. Nous avons testé les signes cliniques en modèle univarié puis modélisé un score clinique par une régression logistique.

Résultats : 58 nouveau-nés ont été inclus, 25 ont présenté une infection materno-fœtale probable et 33 une infection materno-fœtale possible. Les nouveau-nés du groupe infection materno-fœtale probable étaient moins matures ( $p < 0,01$ ) et présentaient plus de signes cliniques à la naissance ( $p < 0,01$ ). Les signes les plus rencontrés étaient l'hyperthermie ( $p = 0,01$ ), la somnolence ( $p < 0,01$ ) et l'hypotonie ( $p = 0,01$ ). Nous avons noté des difficultés alimentaires en maternité plus fréquentes dans le groupe infection materno-fœtale possible ( $p < 0,01$ ). Nous avons établi un score clinique ayant une sensibilité à 80% et une spécificité à 87,5 %.

Conclusion : La présence de symptômes en salle de naissance apparaît comme un marqueur clinique intéressant d'infection materno-fœtale probable.

Mots clés : infection materno-fœtale, sepsis néonatal, nouveau-né, signes cliniques, score clinique, liquide gastrique, prélèvements périphériques.

## **Clinical criteria for a pathogen in term newborn suspected of neonatal sepsis**

Introduction: Neonatal early onset sepsis remains an important etiology of neonatal morbidity and mortality. Diagnosis is difficult due to a lack of sensitivity and specificity of clinical and biological markers. In France, the management of newborn infants suspected of infection includes the analysis of gastric suction. The objective of the study was to identify in newborn infants with suspected neonatal sepsis, early clinical signs to differentiate a probable infection with pathogen germs in the gastric suction from a possible infection without such pathogen germs.

Methods: We performed a retrospective study in the University Hospital of Amiens. All term newborn infants born between January 1<sup>st</sup> and december 31<sup>st</sup> 2013 and hospitalized for suspected neonatal sepsis were included. We assessed the clinical signs with a univariate model and developed a clinical score with a logistic regression.

Results: 58 newborn infants were included, 25 had a probable neonatal sepsis and 33 a possible neonatal sepsis. Newborn infants with probable neonatal sepsis were less mature ( $p < 0.01$ ) with more clinical signs at birth ( $p < 0.01$ ). The most common clinical signs were: hyperthermia ( $p = 0.01$ ), somnolence ( $p < 0.01$ ) and hypotonia ( $p = 0.01$ ). We noted more difficulties for breastfeeding and bottle feeding in the possible neonatal sepsis group ( $p < 0.01$ ). We have established a clinical score with a sensitivity of 80% and a specificity of 87.5%.

Conclusion: The presence of neonatal symptoms at birth appears as an interesting clinical marker of probable neonatal early onset sepsis. We have established a clinical score which could be validated in a further prospective observational study.

**Keywords:** neonatal early onset sepsis; newborn, infant; clinical signs; clinical score; gastric suction; Blood sample; peripheral sample.