



**HAL**  
open science

# Évaluation diagnostique du dosage de la procalcitonine au cordon dans le diagnostic de l'infection néonatale bactérienne précoce, à l'Hôpital Couple Enfants de Grenoble

Marie Duverne

► **To cite this version:**

Marie Duverne. Évaluation diagnostique du dosage de la procalcitonine au cordon dans le diagnostic de l'infection néonatale bactérienne précoce, à l'Hôpital Couple Enfants de Grenoble. Gynécologie et obstétrique. 2017. dumas-01560878

**HAL Id: dumas-01560878**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01560878>**

Submitted on 12 Jul 2017

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4  
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

U.F.R DE MEDECINE DE GRENOBLE

**DEPARTEMENT DE MAIEUTIQUE**

Evaluation diagnostique du dosage de la procalcitonine au cordon dans le diagnostic de l'infection néonatale bactérienne précoce, à l'Hôpital Couple Enfants de Grenoble.

Mémoire soutenu le 21 juin 2017

Par Marie DUVERNE

*[Données à caractère personnel]*

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-femme

Année 2016 - 2017

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

U.F.R DE MEDECINE DE GRENOBLE

**DEPARTEMENT DE MAIEUTIQUE**

Evaluation diagnostique du dosage de la procalcitonine au cordon dans le diagnostic de  
l'infection néonatale bactérienne précoce, à l'Hôpital Couple Enfants de Grenoble

Diagnostic value of umbilical cord blood procalcitonin in the diagnosis of early-onset  
infection at the Hopital Couple Enfants at Grenoble

Mémoire soutenu le 21 juin 2017

Par Marie DUVERNE

*[Données à caractère personnel]*

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-femme

Année 2016 – 2017

## RESUME

**But :** L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la valeur diagnostique du dosage de la procalcitonine au cordon dans le diagnostic de l'infection néonatale bactérienne précoce, dosage intégré en 2015 à l'Hôpital Couple Enfants de Grenoble dans le protocole de prise en charge du nouveau-né suspect d'infection néonatale bactérienne précoce. Les objectifs secondaires étaient de faire une comparaison du nombre de prélèvements invasifs réalisés aux nouveau-nés suivie d'une évaluation économique par rapport à l'ancien protocole.

**Matériel et méthodes :** Etude rétrospective monocentrique incluant, entre le 1<sup>er</sup> mai 2015 et le 20 octobre 2015, 773 nouveau-nés ayant bénéficiés d'un dosage de la procalcitonine au cordon. Les nouveau-nés ont été classés en infectés et non infectés. La valeur diagnostique a été étudiée en utilisant la sensibilité, spécificité et les valeurs prédictives positive et négative.

**Résultats :** Dans notre échantillon, 12 nouveau-nés ont été classés infectés, ce qui donne un taux d'infection probable de 8,2 pour 1000 naissances vivantes. Les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative étaient respectivement 75,0% (IC à 95% [42,8 ; 94,5]), 98,2% [96,9 ; 99,0], 39,1% [19,7 ; 61,5] et 99,6% [98,8 ; 99,9]. Le protocole actuel a montré une réduction de 84,0 % du nombre de bilans invasifs réalisés ainsi qu'une économie budgétaire de 46,9%.

**Conclusion :** Le dosage de la procalcitonine au cordon semble être un marqueur efficace dans la prise en charge des nouveau-nés à risque infectieux mais ces résultats doivent être confirmés par étude multicentrique plus puissante.

**Mots clés :** infection néonatale bactérienne précoce – procalcitonine au cordon – bilans infectieux – valeur diagnostique

## ABSTRACT

**Objectives :** The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of umbilical cord blood procalcitonin for detecting early onset neonatal infection, measurement included since 2015 in the new infectious risk newborns algorithm at Hopital Couple Enfants at Grenoble. Secondary objectives were to compare biological analysis number and to do an economic evaluation.

**Materials and methods :** This was a monocenter retrospective study including, between 1st of may 2015 and october 20th 2015, 773 newborns with a procalcitonin measurement. Infection status was established : infected or not infected. Diagnostic value has been studied by using sensitivity, specificity, positive and negative predictive value.

**Results :** In our population, 12 children were classified as infected : we had an probably infection incidence of 8,2 on 1000 birth. Sensitivity, specificity, positive and negative value likelihood ratio were 75,0% (IC 95% [42,8 ; 94,5]), 98,2% [96,9 ; 99,0], 39,1% [19,7 ; 61,5] and 99,6% [98,8 ; 99,9], respectively. Actual algorithm has shown a decrease in the number of biological analysis ( -84,0 %) and has permitted to make budget savings (-46,9%).

**Conclusion :** The measurement of procalcitonin blood cord seems to be an effective marker in the care of infectious risk newborns. These results have to be confirmed by a multicentric study with more newborn included.

**Key words :** early-onset neonatal infection – procalcitonin cord – biological analysis – diagnostic value

## REMERCIEMENTS

Je remercie les membres du Jury,

Mme Claire BAUDON, Sage-Femme Enseignante du Département de Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble, Présidente du Jury

M. le Professeur Thierry DEBILLON, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier à l'HCE du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Co-président du Jury

M. Laurent GAUCHER, Sage-femme à l'Hôpital Femme Mère Enfants et pôle IMER aux Hospices Civils de Lyon, Membre Invité du Jury

M. le Dr Fabrice CNEUDE, Praticien Hospitalier à l'HCE du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Directeur de ce mémoire

Mme Claudine MARTIN, Sage-Femme Enseignante du Département de Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble, Guidante de ce mémoire

Je remercie plus particulièrement,

M. le Dr Fabrice CNEUDE, Praticien Hospitalier à l'HCE du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Pédiatre en néonatalogie, Directeur de ce mémoire

*Pour avoir accepté de diriger ce mémoire et pour son aide.*

Mme Claudine MARTIN, Sage-Femme Enseignante du Département de Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble, Guidante de ce mémoire,

*Pour ses conseils et sa disponibilité pendant l'élaboration de ce travail.*

Mme Claire BAUDON, Sage-Femme Enseignante du Département de Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble, Présidente du Jury

*Pour sa disponibilité, son soutien, ses conseils, son humour pendant ces quatre années.*

## **TABLE DES MATIERES**

I.	Abréviations.....	1
II.	Introduction.....	2
III.	Matériel et méthodes.....	4
	1) Type d'étude.....	4
	2) Echantillon : critères d'éligibilité et d'exclusion.....	4
	3) Recueil des données à l'inclusion.....	5
	4) Comparaison du nombre de prélèvements.....	7
	5) Coûts des prélèvements.....	8
	6) Critères de jugement.....	9
	7) Analyses statistiques.....	10
	a) Méthodes statistiques.....	10
	b) Analyse de la valeur diagnostique.....	11
IV.	Résultats.....	12
	1) Diagramme d'inclusion.....	12
	2) Données cliniques de la population générale.....	13
	3) Données cliniques de la population infectée.....	14
	4) Examens complémentaires.....	16
	5) Conséquences de la prématurité.....	16
	6) Valeur diagnostique de la PCT au cordon.....	17
	7) Comparaison du nombre de bilans biologiques invasifs réalisés et leurs coûts.....	19
V.	Discussion.....	22
	1) Limites de notre étude.....	22
	2) Incidence de l'INBP.....	24
	3) Caractéristiques de la population.....	24
	4) Intérêt de la PCT.....	25
	5) Nombre d'examens complémentaires invasifs.....	27
	6) Bilan économique.....	27
VI.	Conclusion.....	29
VII.	Références bibliographiques.....	30
VIII.	Annexes.....	33

## **I. Abréviations**

ARCF : Anomalies du Rythme Cardiaque Fœtal

CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

CRP : Protéine C Reactive

DMO : Dossier Médical Obstétrical

FDR : Facteur de Risque

FN : Faux Négatif

FP : Faux Positif

HCE : Hopital Couple Enfants

INBP : Infection Néonatale Bactérienne Précoce

LA : Liquide Amniotique

LG : Liquide Gastrique

NFS : Numération Formule Sanguine

PCT : Procalcitonine au Cordon

PL : Ponction Lombaire

SA : Semaines d'Aménorrhée

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

SB : Streptocoque du groupe B (*Streptococcus agalactiae*)

VP : Vrai Positif

VPP : Valeur Prédictive Positive

VPN : Valeur Prédictive Négative

VN : Vrai Négatif

## II. Introduction

L'infection néonatale bactérienne précoce (INBP) se manifeste dans les 72 premières heures de vie et est quasi uniquement d'origine materno-fœtale, causée par des bactéries issues de la flore maternelle (*Streptococcus agalactiae* ou Streptocoques du groupe B (SB) et *Escherichia coli* principalement). [1]

Ceci constitue un réel problème de santé publique en France, avec une incidence de 1 à 4 infections certaines et jusqu'à 3 à 8 si on y associe les infections probables, pour 1000 naissances vivantes en 2002 selon l'ANAES, dont 10% de décès chez le nouveau-né à terme et entre 10 et 30% de morbidité avec notamment des atteintes méningées. [1]

Les infections néonatales représentent une urgence diagnostique et thérapeutique, mais à ce jour aucun marqueur clinique ou biologique n'est assez sensible et spécifique pour les diagnostiquer à lui seul. [2]

Les nouveau-nés à risque (sur des critères anamnestiques) constituent près de 50% de la population [3] et bénéficient donc de nombreux bilans biologiques invasifs (Liquide Gastrique (LG), Numération de Formule Sanguine (NFS), CRP (protéine C réactive), hémocultures, ponction lombaire (PL)) et un nombre non négligeable d'antibiothérapies probabilistes est prescrit. On sait toutefois que ces prélèvements sont pénibles et douloureux [4] pour les nouveau-nés mais aussi que l'antibiothérapie probabiliste a des conséquences sur le développement de l'écologie bactérienne et pourrait favoriser la survenue de pathologies inflammatoires, allergiques ou métaboliques. [5]

De récentes études ont montré l'intérêt du dosage de la procalcitonine au cordon, pro hormone sécrétée lors d'une infection microbienne, qui est le marqueur le plus spécifique des infections bactériennes, avec une bonne valeur prédictive négative chez l'enfant mais aussi chez le nouveau-né. [6-7]

L'avantage du dosage de la PCT est l'élévation plus précoce de sa concentration plasmatique en comparaison avec celle de la CRP et elle est indépendante de la concentration plasmatique maternelle car il n'y a pas de passage transplacentaire. [6-8-9-10-11] Le prélèvement de ce dosage au cordon ombilical, indolore, permet de s'affranchir du pic physiologique d'élévation de la PCT à deux heures de vie. [12-13] De plus, la récupération de ce résultat peut se faire dans les 30 minutes à 2 heures et permet donc une prise en charge rapide. Ce dosage est intégré dans le protocole de prise en charge du risque infectieux de l'Hôpital Couple Enfants de Grenoble depuis 2015.

L'hémoculture est l'examen de référence dans le diagnostic de l'INBP. Elle permet de détecter en moins de 48h la grande majorité des bactéries causes de sepsis néonatal. [1]

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer, à l'Hôpital Couple Enfants, la précision diagnostique du dosage de la PCT au cordon dans le diagnostic de l'INBP, en termes de sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN).

Les objectifs secondaires sont de comparer le nombre d'examens complémentaires invasifs réalisés entre la prise en charge de l'ancien protocole et celle du protocole actuel, suivie de l'estimation du gain économique réalisé avec ce changement.

### **III. Matériel et méthodes**

#### ***1) Type d'étude***

Il s'agit d'une étude rétrospective d'évaluation des performances du dosage de la PCT au cordon dans le diagnostic de l'INBP.

Notre étude a été menée à l'Hôpital Couple Enfant (HCE) dépendant du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (CHUGA) de Grenoble, maternité de niveau trois.

Les couples mères-enfants ont été recrutés sur une période d'environ six mois, entre le 1<sup>er</sup> mai et le 20 octobre 2015 inclus.

#### ***2) Echantillon : critères d'éligibilité et d'exclusion***

L'inclusion a été réalisée à la maternité, lors du passage au bloc obstétrical. Ont été éligibles les nouveaux nés ayant bénéficiés d'un dosage de la PCT au cordon suite à la présence d'au moins un facteur de risque (FDR) d'infection materno-fœtale dans le dossier médical et obstétrical (DMO) de la mère, tel que le recommande le protocole en annexe 1, et quel que soit le devenir du nouveau-né, c'est-à-dire que nous avons aussi inclus les nouveau-nés transférés en néonatalogie.

Ont été exclus les nouveau-nés n'ayant pas eu de dosage de la PCT au cordon malgré la présence d'un FDR d'infection materno-fœtale, par défaut de réalisation ou de technique, ainsi que les nouveau-nés décédés ou sortis avant 72 heures de vie car n'ont pas eu l'examen clinique après 72 heures permettant de les classer en infectés ou non infectés.

Par ailleurs, les patients dont le dossier était incomplet à cause d'une donnée manquante ont également été exclus.

Au total, 811 dossiers ont été récupérés et analysés en vue d'une éligibilité à notre étude.

Après exclusion de 38 dossiers, les informations ont été collectées dans un tableau de recueil standardisé pour les 773 dossiers restants.

### ***3) Recueil des données à l'inclusion***

Le laboratoire de biologie a fourni les identités anonymisées des nouveau-nés ayant bénéficié d'un dosage de la PCT au cordon. Les caractéristiques à l'inclusion ont été recueillies par les membres de l'équipe médicale dans le DMO informatisé.

Les informations nécessaires à l'étude ont été recueillies rétrospectivement par une étudiante sage-femme dans le dossier obstétrical et dans le dossier pédiatrique. Ont été recueillis les facteurs de risque d'INBP, les caractéristiques de l'accouchement, du séjour en maternité du nouveau-né ainsi que les résultats des différents examens complémentaires. Pour chaque enfant, nous avons noté la valeur du dosage de la PCT prélevée au cordon à la naissance, les observations cliniques, la réalisation d'examens complémentaires et leurs résultats.

#### Variables recueillies dans le DMO :

- Les différents facteurs de risque (FDR) d'infection comme variables qualitatives :
  - Prématurité spontanée inférieure à 37 semaines d'aménorrhée (SA)
  - Tableau évocateur de chorioamniotite
  - Jumeau infecté
  - Hyperthermie maternelle supérieure à 38 °C avant ou pendant le travail
  - Rupture spontanée des membranes supérieure 12 heures
  - Rupture spontanée des membranes inférieure à 37 SA
  - Liquide amniotique (LA) teinté ou méconial inexpliqué
  - Anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF) inexpliquées

- Prélèvement vaginal (PV) positif à d'autres germes (*Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus sanguinis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli K1 et non K1*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*)
- En dehors d'une antibioprophylaxie complète :
  - Antécédent d'infection materno-fœtale à SB
  - Prélèvement vaginal positif aux SB
  - Bactériurie à SB pendant la grossesse
- L'antibioprophylaxie comme variable qualitative :
  - Complète : Au moins deux doses d'antibiotiques ont été administrées pendant le travail dont la dernière moins de quatre heures avant l'accouchement.
  - Incomplète : Une seule dose d'antibiotiques a été administrée pendant le travail ou la dernière dose a été injecté plus de quatre heures avant l'accouchement.
  - Aucune : antibioprophylaxie indiquée mais aucune dose n'a été administrée.
  - Non indiquée : antibioprophylaxie non recommandée
- Les caractéristiques de l'accouchement : le terme comme variable quantitative, le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne) comme variable qualitative
- Les caractéristiques du nouveau-né : le sexe comme variable qualitative, le poids comme variable quantitative
- La symptomatologie du nouveau-né dans les 72 premières heures de vie :
  - Asymptomatique : aucun symptôme
  - Thermique :
    - Hyperthermie supérieure à 37,8°C persistant plus d'une heure
    - Hypothermie inférieure à 36°C

- Respiratoire : A plus de dix minutes de vie : fréquence respiratoire supérieure à 60/minutes, score de Silverman supérieur à zéro, saturation artérielle en oxygène inférieure à 95%, présence d'apnées
  - Hémodynamique : fréquence cardiaque supérieure à 180/minute ou inférieure à 100/minute, temps de recoloration cutanée supérieur à trois secondes, hypotension, teint gris
  - Neurologique : irritabilité, léthargie, hypotonie, convulsions, fontanelle tendue, somnolence, troubles de la conscience
  - Cutanés : purpura, éruption, ictère précoce ou sévère
  - Digestifs : vomissements répétés, hépatosplénomégalie
- La prise en charge : les valeurs de la PCT au cordon, des éventuelles CRP, la durée en heures de l'antibiothérapie comme variables quantitatives, et les résultats des éventuels liquides gastriques, hémocultures, ponction lombaire comme variables qualitatives

#### ***4) Comparaison du nombre de prélèvements***

Dans le cas de nos objectifs secondaires, nous n'avons pas les mêmes effectifs de population. Nous avons inclus les nouveau-nés sortis précocement (N = 30) car la comparaison des bilans biologiques et leurs coûts concernent la première ligne de prise en charge avant 12 heures de vie. Ceci correspond au total à 803 nouveau-nés.

Pour chaque dossier, nous avons étudié le nombre de prélèvements biologiques qui auraient dû être réalisés selon l'ancien protocole (Annexe 2) et ceux qui ont réellement été prélevés avec le protocole actuel (Annexe 1).

Dans l'ancien protocole, il était pratiqué soit un LG seul, soit un LG et un bilan sanguin à 12 heures de vie comportant une NFS et un dosage de la CRP, en fonction des FDR majeurs et mineurs. Pour chaque dossier, nous avons donc repris les FDR avec l'ancien protocole et placé

le nouveau-né selon s'il aurait dû avoir un LG seul ou un LG ainsi qu'un bilan infectieux à 12 heures de vie.

Dans le protocole actuel, il y a eu réalisation d'une PCT au cordon à partir du moment où il y avait un FDR, et en fonction des paramètres cliniques et du résultat de la PCT au cordon, il pouvait être prélevé un LG et/ou un bilan NFS et CRP.

Nous avons ensuite comparé le nombre de prélèvements qui auraient dû être réalisés selon l'ancien protocole avec ce qui a réellement été prélevé, uniquement dans cette première ligne de prise en charge.

### ***5) Coûts des prélèvements***

Concernant les coûts de la réalisation des différents examens biologiques et bactériologiques, nous avons uniquement étudié la première ligne de prise en charge, avec la PCT, le bilan infectieux NFS et CRP et le LG. Grâce à la comparaison des prélèvements biologiques précédemment expliquée, nous avons ensuite pu comparer les coûts qui auraient dû être engendrés selon l'ancien protocole (Annexe 2) avec ceux du protocole actuel (Annexe 1).

Nous nous sommes basés sur les tarifs donnés par le laboratoire de biologie et bactériologie du CHUGA. Ces tarifs comprennent seulement le coût de réalisation en laboratoire, mais ne prend pas en compte le matériel et la main d'œuvre.

Sachant que B équivaut à 0,27 euros, voici les couts des différents examens :

- La PCT codée 75B vaut 20,25 euros
- Le bilan infectieux codé NFS 80B et CRP 15B vaut au total 25,65 euros
- Le LG codé 150B vaut 40,50 euros

## 6) Critères de jugement

Notre objectif principal était d'obtenir la valeur diagnostique du dosage de la PCT au cordon dans le diagnostic de l'INBP. Le critère de jugement principal était l'hémoculture lorsque celle-ci a été réalisée, et dans le cas contraire c'était l'examen pédiatrique du nouveau-né à 72 heures de vie ou plus réalisé par un pédiatre en maternité qui déterminait dans le dossier pédiatrique de suites de couches ou dans le compte rendu d'hospitalisation si l'enfant était sain ou infecté. Lorsque ceci n'était pas clairement mentionné ou douteux, les dossiers (au nombre total de 15) ont été revus par un pédiatre référent pour les classer a posteriori.

La valeur diagnostique a été évaluée par la sensibilité, spécificité ainsi que ses valeurs prédictives positives et négatives.

Dans le protocole actuel à l'HCE, la PCT au cordon comporte un seuil à 0,6 ng/ml :

- Elle est positive lorsque sa valeur est supérieure ou égale à 0,6 ng/ml
- Elle est négative lorsque sa valeur est inférieure à 0,6 ng/ml

Les nouveau-nés ont été classés selon leur statut infectieux par un pédiatre à 72 heures de vie : (de façon différente que l'Anaes en 2002 car le LG ne fait plus partie du protocole et ne peut donc plus participer au classement notamment des infections probables) :

- Infectés : comprend les :
  - Infectés certains : au moins un prélèvement positif à un germe dans un site normalement stérile, c'est-à-dire dans les hémocultures et/ou dans le liquide céphalo rachidien)
  - Infectés probables : présence d'anomalies biologiques plus ou moins associées à des anomalies cliniques, persistant pendant 48 heures et lesquelles justifiaient pour le pédiatre un maintien de l'antibiothérapie plus de 48 heures.

- Non infectés
  - Absence d'anomalies cliniques et/ou biologiques
  - Anomalies cliniques ou biologiques transitoires pour lesquelles le pédiatre n'a pas mis en place ou a arrêté l'antibiothérapie avant 48 heures de traitement.

Ensuite, les résultats ont été classés en faux positifs (FP), faux négatifs (FN), vrais positifs (VP), vrais négatifs (VN)

- FP : PCT positive mais nouveau-né non infecté
- FN : PCT négative mais nouveau-né infecté
- VP : PCT positive et nouveau-né infecté
- VN : PCT négative et nouveau-né non infecté

Nos objectifs secondaires étaient d'une part de rechercher le bénéfice pour les nouveau-nés en termes d'épargne de certains prélèvements avec comme critère de jugement secondaire le nombre de prélèvements évités, et d'autre part de faire une évaluation des coûts, notamment par rapport à l'ancien protocole (Annexe 2).

## **7) Analyses statistiques**

### **a) Méthodes statistiques**

Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif (N) et la proportion (%). Les variables quantitatives continues ont été décrites par la moyenne (m) et l'écart type (e-t). Le seuil de significativité a été placé à 5% et les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels Excel et Loe-r2web.

Les comparaisons ont été effectuées à l'aide d'un test de Student pour les variables quantitatives continues de distribution normale. Pour les variables qualitatives, les

comparaisons ont été effectuées à l'aide des tests de Chi-deux et de Fischer pour les effectifs inférieurs à cinq.

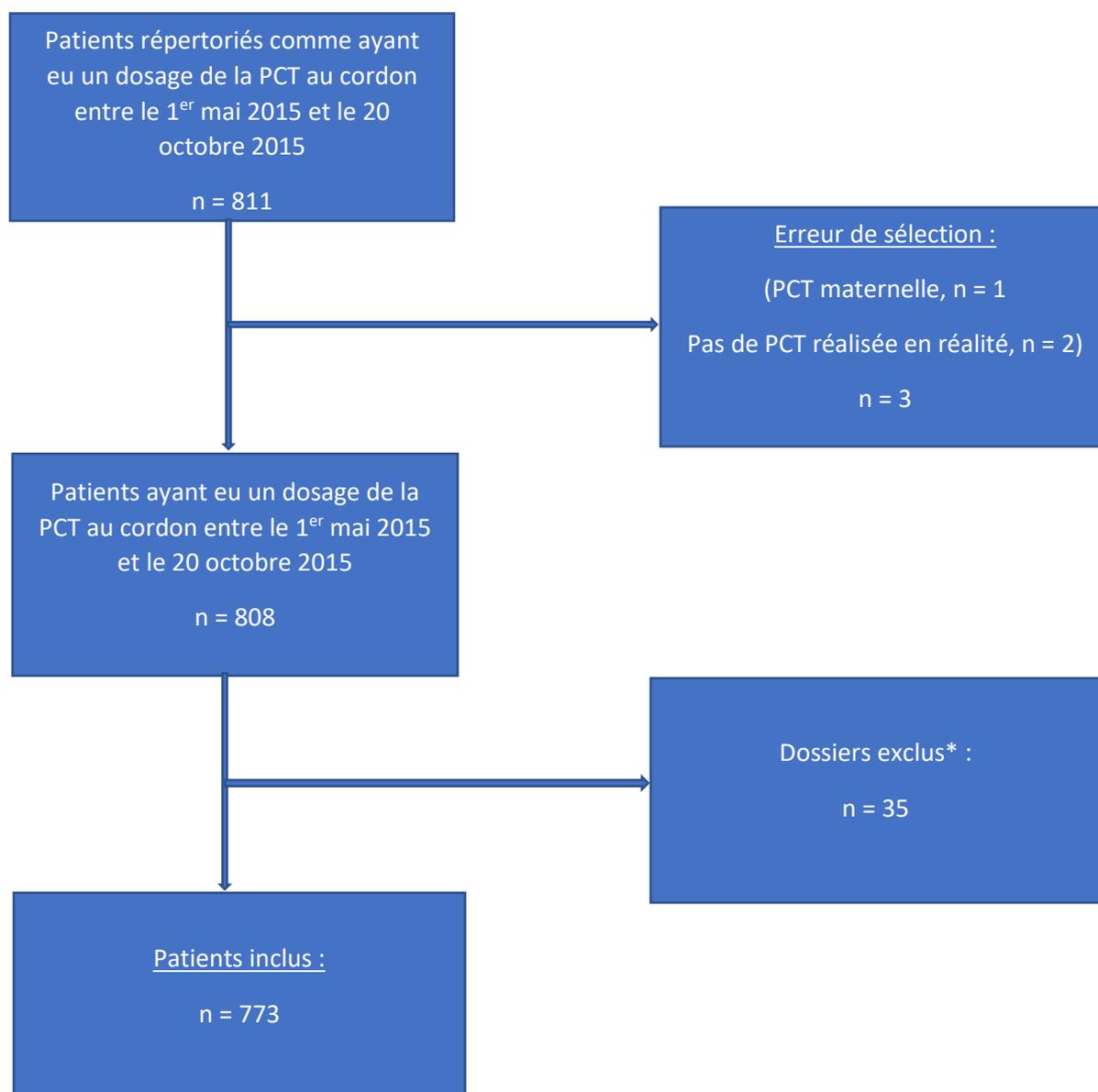
### **b) Analyse de la valeur diagnostique**

Différents paramètres statistiques ont été utilisés et calculés en pourcentage (%) avec un intervalle de confiance à 95 % [IC 95%] grâce au logiciel Loe-r2web :

- Sensibilité (Se) : probabilité que la PCT soit positive chez un nouveau-né infecté
- Spécificité (Sp) : probabilité que la PCT soit négative chez un nouveau-né sain
- Valeur prédictive positive (VPP) : probabilité que le nouveau-né soit infecté si la PCT est positive
- Valeur prédictive négative (VPN) : probabilité que le nouveau-né soit sain si la PCT est négative

## IV. Résultats

### 1) Diagramme d'inclusion



*\*Dossiers exclus : dossiers incomplets, n = 2 ; quantité de sang insuffisante pour réaliser le dosage, n = 2 ; décès avant 72 heures de vie (décès d'un nouveau-né de 26 SA à 30 minutes de vie), n = 1 ; sortie précoce avant 72h, n = 30.*

**Figure 1 : Diagramme d'inclusion des patients ayant eu le dosage de la PCT au cordon entre le 1<sup>er</sup> mai 2015 et le 20 octobre 2015**

Notre étude s'est déroulée du 1<sup>er</sup> mai 2015 au 20 octobre 2015. Au total, 811 dossiers ont été récupérés et analysés en vue d'une éligibilité à notre étude. Nous avons enregistré sur cette période 1470 naissances vivantes.

Après exclusion de 38 dossiers, il nous restait finalement 773 dossiers pour notre étude. Notre échantillon représente 52,6% des naissances vivantes.

Huit cent huit PCT ont été réalisées sur 1 470 naissances vivantes dans cette période, ce qui signifie que 55,0 % des nouveau-nés ont bénéficié d'un prélèvement de PCT au cordon. Soixante-cinq ont été pratiquées par erreur, c'est-à-dire sans indication. Nous avons donc 743 nouveau-nés (50,5% de la population) avec des FDR d'INBP, en s'affranchissant du nombre de nouveau-nés avec un FDR mais n'ayant pas bénéficié du dosage de la PCT au cordon.

*Pour tous les tableaux, les résultats ont été arrondis au dixième près, sauf pour la p-value, la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives négative et positive arrondies au millième près et la PCT arrondie au centième près*

## **2) Données cliniques de la population générale**

L'ensemble des caractéristiques cliniques de la population de l'étude est présenté dans le tableau I. Nous avons 51,9 % de nouveau-nés de sexe féminin et 48,1% de sexe masculin. Le terme moyen était de 38,4 SA (+/- 0,7) avec un taux de prématurité inférieure à 34 SA à 6,2 %. La voie d'accouchement majoritaire était la voie basse à 73,9 % contre 26,1 % de césarienne. Le poids moyen était de 3110 grammes (+/- 191). Les deux principaux facteurs de risque retrouvés dans la population d'étude étaient la rupture spontanée des membranes d'une durée supérieure à 12 heures (35,6 %) et les ARCF inexplicables (33,1%). Le nombre moyen de FDR par nouveau-né était de 1,5 (+/1). L'antibioprophylaxie était indiquée dans 48,3% des cas, dont 50,6 % d'antibioprophylaxie complète. Concernant les nouveau-nés, 22,8 % ont présenté des

symptômes après la naissance, et les plus fréquents étaient l'hyperthermie (10,6%) et les troubles respiratoires (7,8%). Une antibiothérapie a été administrée chez 66 nouveau-nés (8,5%) dont 54 ont été classés en non-infectés (80%).

### **3) Données cliniques de la population infectée**

L'ensemble des caractéristiques cliniques de la population infectée est décrit dans le tableau I et pour chaque nouveau-né de façon individuelle en annexe 3. Dans la période de notre étude, nous avons recensé 1 470 naissances vivantes. Seulement 12 infections ont été constatées parmi les 773 nouveau-nés à risque infectieux et toutes sont des infections probables. Aucune infection certaine n'a été diagnostiquée. Nous avons un taux d'incidence d'infection probable de 8,2 pour 1000 naissances vivantes. Parmi les 12 nouveau-nés infectés, 2 étaient prématurés (25 %). Le terme moyen était 37,1 SA (+/- 4,4). Le poids moyen était de 2865 grammes (+/- 1021). Les principaux FDR que l'on a retrouvés dans la population infectée étaient les ARCF inexplicables pour 58,3% des nouveau-nés et l'hyperthermie maternelle pour 50% d'entre eux. Les FDR prédictifs d'une infection étaient le tableau évocateur de chorioamniotite ( $p < 0,001$ ), l'hyperthermie maternelle ( $p < 0,001$ ) et le prélèvement vaginal positif à d'autres germes que le SB ( $p = 0,036$ ). Nous avons un nombre moyen de FDR par nouveau-né de 2,6 (+/- 0,9) et nombre de FDR augmentait significativement le nombre d'infection ( $p < 0,001$ ). Il y avait 8 nouveau-nés symptomatiques (66,7%) et l'infection augmentait significativement le fait d'être symptomatique ( $p < 0,001$ ). Les troubles qui étaient les plus fréquents étaient l'hyperthermie néonatale (33,3%) et les troubles respiratoires (25%), mêmes troubles majoritaires que l'on a retrouvés dans la population générale (10,6 et 7,5% respectivement) et dans la population non infectée de notre étude (10,2 et 7,2% respectivement). Les symptômes qui étaient significativement augmentés lors d'une infection étaient l'hyperthermie ( $p = 0,035$ ) et les signes cutanés avec deux ictères précoces ( $p = 0,003$ ). Tous les nouveau-nés infectés ont eu un traitement par antibiotiques.

**Tableau I : Caractéristiques cliniques et biologiques de la population d'étude**

Exprimées en nombre (N) et pourcentages (%) pour les variables qualitatives et en moyenne (m) et écarts types (e-t) pour les variables quantitatives.

Variables	Nombre de nouveau-nés infectés N= 12	Nombre de nouveau-nés sains N=761	Nombre total de nouveau-nés N=773	P-value
Sexe, N (%)				1
- Féminin	6 (50)	395 (51,9)	401 (51,9)	
- Masculin	6 (50)	366 (48,1)	372 (48,1)	
Terme en semaines d'aménorrhée (SA), m (e-t)	37,1 (4,4)	38,5 (2,8)	38,4 (0,7)	0,098
- < 34 SA, N (%)	3 (25)	45 (5,9)	48 (6,2)	0,034
Accouchement, (N, %)				1
- Voie basse	9 (75)	562 (73,9)	571 (73,9)	
- Césarienne	3 (15)	199 (26,1)	202 (26,1)	
Poids en grammes, m (e-t)	2865 (1021)	3114 (678,0)	3110 (191)	0,211
Facteurs de risque, N (%)				
- Prématurité spontanée < 37 SA	3 (75)	87 (11,4)	90 (11,6)	0,317
- Tableau évocateur de chorioamniotite	3 (75)	12 (1,6)	15 (1,9)	< 0,001
- Jumeau infecté	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Hyperthermie maternelle > 38°C	6 (50)	60 (7,9)	66 (8,5)	< 0,001
- Rupture spontanée des membranes (RSM) > 12 heures	2 (16,7)	273 (35,9)	275 (35,6)	0,282
- RSM < 37 SA	1 (8,3)	57 (7,5)	58 (7,5)	0,611
- Antécédent d'infection materno-fœtale à streptocoques B (SB)	0 (0)	3 (0,4)	3 (0,4)	1
- Prélèvement vaginal (PV) positif au SB	2 (16,7)	88 (11,6)	90 (11,6)	0,926
- Bactériurie à SB	0 (0)	11 (1,4)	11 (1,4)	1
- PV positif à un autre germe	2 (16,7)	19 (2,5)	21 (2,7)	0,036
- Prélèvement vaginal inconnu	3 (25)	108 (14,2)	111 (14,3)	0,519
- Anomalies du rythme cardiaque fœtal inexpliquées	7 (58,3)	249 (32,8)	256 (33,1)	0,119
- Liquide amniotique teinté	2 (16,7)	105 (13,8)	107 (13,8)	1
- Liquide amniotique méconial	3 (25)	98 (12,9)	101 (13,1)	0,421
Nombre de FDR, m (e-t)	2,6 (0,9)	1,5 (1,0)	1,5 (1,0)	< 0,001
Antibioprophylaxie, N (%)				0,596
- Complète	3 (25)	225 (29,6)	228 (29,5)	
- Incomplète	3 (25)	126 (16,6)	128 (16,6)	
- Aucune	2 (16,7)	92 (12,1)	95 (12,3)	
- Non indiquée	4 (33,3)	318 (41,8)	322 (41,7)	
Symptomatique, N (%)	8 (66,7)	134 (17,6)	142 (18,4)	< 0,001
- Hyperthermie > 37,8 °C	4 (33,3)	78 (10,2)	82 (10,6)	0,035
- Hypothermie < 36 °C	0 (0)	1 (0,1)	1 (0,1)	1
- Troubles hémodynamiques	0 (0)	11 (1,4)	11 (1,4)	1
- Signes respiratoires	3 (25)	55 (7,2)	58 (7,5)	0,077
- Signes neurologiques	0 (0)	4 (0,5)	4 (0,5)	1
- Signes cutanés	2 (16,7)	11 (1,4)	13 (1,7)	0,003
- Signes digestifs	0 (0)	2 (0,3)	2 (0,3)	1
Procalcitonine en ng/ml, m (e-t)	7,67 (16,4)	0,37 (4,0)	0,48 (4,5)	< 0,001
- Procalcitonine > 0,6 ng/ml, N (%)	9 (75)	14 (1,8)	23 (3,0)	< 0,001
Proteine C Reactive (CRP) à H12 en mg/L, m (e-t)	25,8 (18,8)	3,4 (4,5)	6,0 (10,4)	< 0,001
- CRP à H12 > 20 mg/L, N (%)	8 (66,7)	3 (0,4)	11 (1,4)	< 0,001
Liquide gastrique, N (%)	5 (41,7)	65 (8,5)	70 (9,0)	
- Positif, N (%)	3 (25)	1 (0,1)	4 (0,5)	
Hémoculture (négatives), N (%)	12 (100)	69 (9,1)	81 (10,5)	
Ponction lombaire (négatives), N (%)	3 (25)	0 (0)	3 (0,4)	
Antibiothérapie, N (%)	12 (100)	54 (7,1)	66 (8,5)	< 0,001

#### **4) Examens complémentaires**

Le dosage de la CRP à 12 heures de vie a été réalisé chez 103 nouveau-né (13,3%) avec un taux moyen à 6,0 mg/L (+/- 10,4). Elle était plus élevée pour la population infectée (25,8 mg/L +/- 18,8) avec huit CRP supérieures à 20 mg/L (66,7%) que dans la population non infectée (3,4 mg/L +/- 4,5) qui n'avait que trois CRP supérieures à 20mg/L (0,4%).

Un liquide gastrique a été prélevé pour 70 nouveau-nés (9,0%). Il a été réalisé pour 65 des nouveau-nés non infectés (8,5%) dont 98,5% étaient négatifs à la culture. Parmi les nouveau-nés infectés, trois liquides gastriques étaient positifs (25%) parmi les 5 prélevés dans cette population (41,7%). Les germes retrouvés étaient *Escherichia coli non K1*, *Streptococcus anginosus* et *Gardnerella vaginalis*.

Le prélèvement d'hémocultures a été fait pour 81 nouveau-nés (10,5% de la population générale) et 100% des patients de la population infectée en ont bénéficié. Tous les prélèvements étaient stériles.

Une ponction lombaire a été réalisé chez trois nouveau-nés infectés (0,4% de la population générale et 25% de la population infectée) : une a été un échec et deux sont revenues stériles.

#### **5) Conséquences de la prématurité**

Nous avons séparé la population de notre étude en fonction de l'âge gestationnel pour observer les conséquences de la prématurité sur l'état clinique, la valeur de la PCT au cordon, le nombre de LG, hémocultures et antibiothérapies réalisées. La prématurité est significativement associée au fait d'être symptomatique ( $p < 0,001$ ), puisque 54,2 % des nouveau-nés de moins de 34 SA sont symptomatiques contre 16% pour les nouveau-nés nés après 34 SA. Nous pouvons voir aussi que la prématurité inférieure à 34 SA augmente significativement le nombre de prélèvement de LG, d'hémocultures et d'antibiothérapies ( $p < 0,001$  pour chacun d'eux). En effet, parmi les nouveau-nés de moins de 34 SA, 85,4% ont

eu un prélèvement de LG, 81,3% des hémocultures et 77,1% ont été traités par antibiothérapies.

Toutes ces données vous sont présentées dans le tableau II.

**Tableau II : Caractéristiques de la prise en charge selon l'âge gestationnel des nouveau-nés**

Exprimées en nombre (N) et pourcentages (%) pour les variables qualitatives et en moyenne (m) et écarts types (e-t) pour les variables quantitatives.

Variables	Nouveau-nés prématurés < 34 SA N = 48		Nouveau-nés > 34 SA N = 725		p-value
	Nouveau-nés symptomatiques, N (%)	26	(54,2)	116	
Valeur de la PCT au cordon en ng/ml, m (e-t)	1,55	(4,54)	0,41	(4,53)	0,092
Liquide gastrique, N (%)	41	(85,4)	29	(4)	< 0,001
Hémocultures, N (%)	39	(81,3)	42	(5,8)	< 0,001
Antibiothérapies, N (%)	37	(77,1)	29	(4)	< 0,001

### 6) Valeur diagnostique de la PCT au cordon

Dans notre population, le taux moyen du dosage de la PCT au cordon était de 0,48 ng/ml (+/-4,5) avec des valeurs comprises entre 0,06 et 109,00 ng/ml. La médiane était 0,15 ng/ml. La valeur de la PCT au cordon était significativement plus élevée pour les nouveau-nés infectés que pour les nouveau-nés non infectés avec des moyennes respectivement de 7,67 ng/ml (+/- 16,4) et 0,37 (+/- 4,0) ( $p < 0,001$ ). 23 nouveau-nés de notre population (3%) ont eu une PCT positive supérieure à 0,6 mg/ml et parmi eux 9 ont été classés comme infectés. Il y a donc 14 faux positifs, c'est-à-dire 1,8% de la population. Trois patients sont infectés avec un dosage de la PCT inférieur à 0,6 mg/ml ce qui correspond à trois faux négatifs, donc 0,4% de la population.

Le tableau de contingence sur la valeur diagnostique de la PCT est présenté en annexe 4 et ses performances diagnostiques dans le tableau III.

**Tableau III : Performances diagnostiques du dosage de la procalcitonine au cordon**

Les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives sont exprimées en pourcentages (%) avec leurs intervalles de confiance [IC 95%].

Paramètres	Valeurs	
Sensibilité, % [IC 95%]	0,75	[0,428 ; 0,945]
Spécificité, % [IC 95%]	0,982	[0,969 ; 0,99]
Valeur prédictive positive, % [IC 95%]	0,391	[0,197 ; 0,615]
Valeur prédictive négative, % [IC 95%]	0,996	[0,988 ; 0,999]

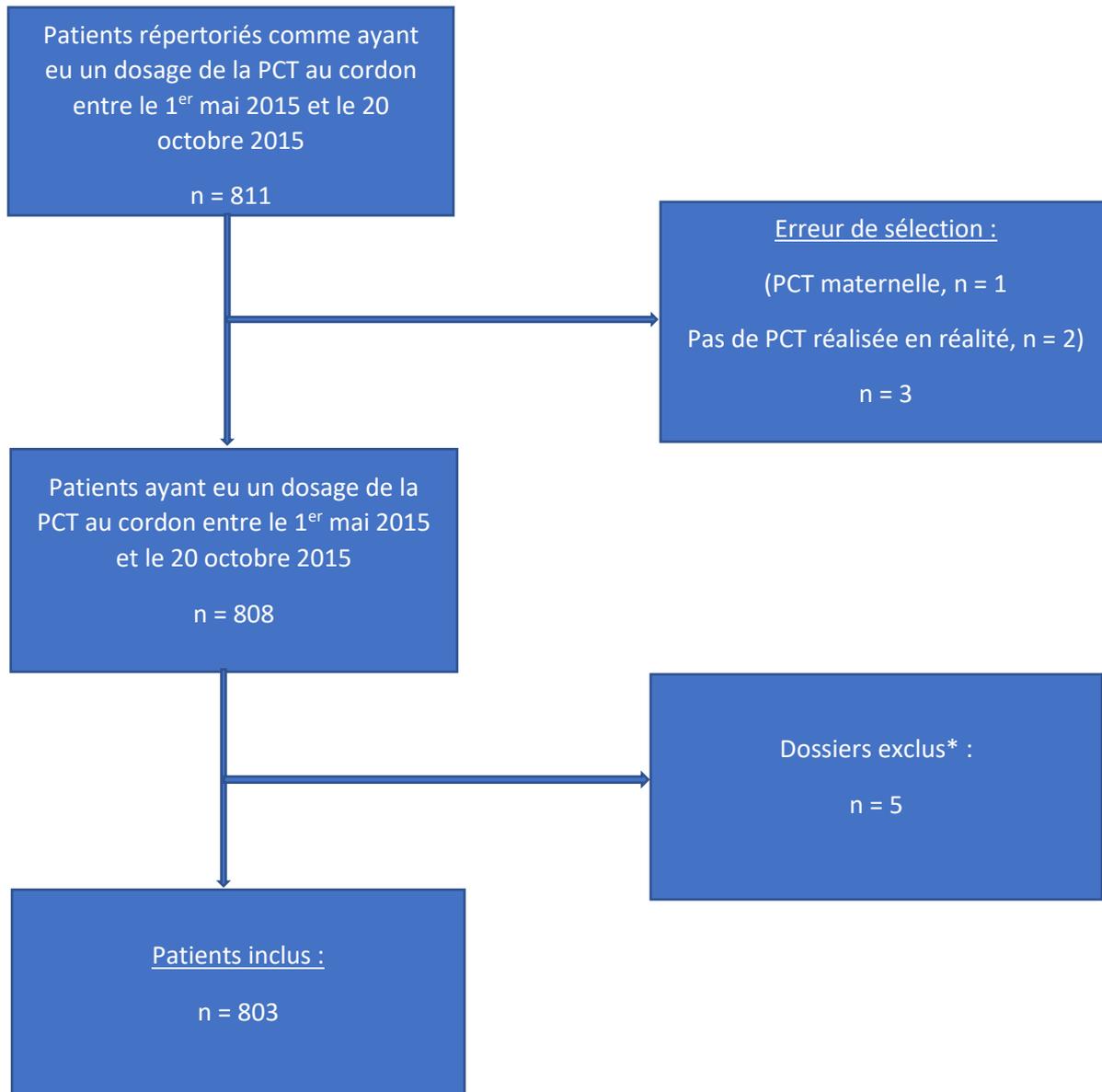
Pour les 3 faux négatifs, nous avons les nouveau-nés « 93 », « 96 » et « 131 ».

Le nouveau-né « 93 » était de sexe masculin, né à 41 SA et 5 jours par césarienne pour ARCF. Dans l'anamnèse on retrouvait comme FDR les ARCF inexplicées et un LA méconial. Il était asymptomatique. Nous avons un dosage de la PCT à 0,16 ng/ml. Les valeurs des dosages de CRP réalisés dans un contexte de syndrome inflammatoire maternel étaient respectivement à 24 heures, 36 heures, 72 heures et 6 jours de vie de 70, 73, 22 et 3 mg/L. La NFS était normale sans neutropénie. Les hémocultures sont revenues stériles. Il a été traité pendant 2 jours avec une double antibiothérapie par gentamicine et amoxicilline puis l'amoxicilline a été poursuivi seul pour une durée totale de 5 jours.

Le nouveau-né « 96 » était de sexe féminin, née à 29 SA et 3 jours par césarienne pour ARCF chez une mère présentant une pré-éclampsie sévère. On retrouvait deux FDR : le PV inconnu et les ARCF inexplicés. L'antibioprophylaxie n'a pas pu être administrée. Elle a présenté comme signes cliniques un ictère précoce. La valeur de la PCT était 0,31 ng/ml et celles des différentes CRP à 12 heures, 24 heures, 36 heures, 3 jours et 5 jours de vie étaient respectivement 3, 26, 45, 18 et 5 mg/L avec des NFS normales. Le LG et les hémocultures étaient stériles. Elle a été traitée par double antibiothérapie pendant 48 heures avec de la Vancomycine et Cefotaxime, puis la Cefotaxime a été poursuivi seule pendant une semaine.

Le nouveau-né « 131 » était de sexe masculin, né à 41 SA et 2 jours par voie basse. Nous avons retrouvé trois FDR : un PV inconnu, des ARCF inexplicées et un LA méconial. A la naissance il a présenté une détresse respiratoire à 15 minutes de vie avec un score de Silverman avant intubation à 9 sur 10. Il a été extubé à huit heures de vie. La PCT avait une valeur de 0,1 ng/ml et les CRP à 2 heures, 12 heures et 5 jours de vie étaient respectivement de 3, 38 et 9 mg/L avec des NFS normales. Le LG avait une culture positive au *Gardnerella vaginalis*. Les hémocultures étaient stériles. Il a été traité pendant 5 jours par double antibiothérapie par Claforan et Amiklin.

## 7) Comparaison du nombre de bilans biologiques invasifs réalisés et leurs coûts



\*Dossiers exclus : dossiers incomplets,  $n = 2$  ; quantité de sang insuffisante pour réaliser le dosage,  $n = 2$  ; décès avant 72 heures de vie (décès d'un nouveau-né de 26 SA à 30 minutes de vie),  $n = 1$ .

**Figure 2 : Diagramme d'inclusion des patients ayant eu le dosage de la PCT au cordon entre le 1<sup>er</sup> mai 2015 et le 20 octobre 2015**

Dans le cas de nos objectifs secondaires, nous n'avons pas les mêmes effectifs de population. Nous avons inclus les nouveau-nés sortis précocement ( $N = 30$ ) car la comparaison des bilans biologiques et leurs coûts concernent la première ligne de prise en charge avant 12 heures de vie. Ceci correspond au total à 803 nouveau-nés.

**Tableau IV : Comparaison du nombre d'examens complémentaires réalisés et impact économique**  
*Les bilans biologiques sont exprimés en nombre (N) et les couts sont présentés en euros (€). Les coûts moyens sont exprimés par la moyenne (m)*

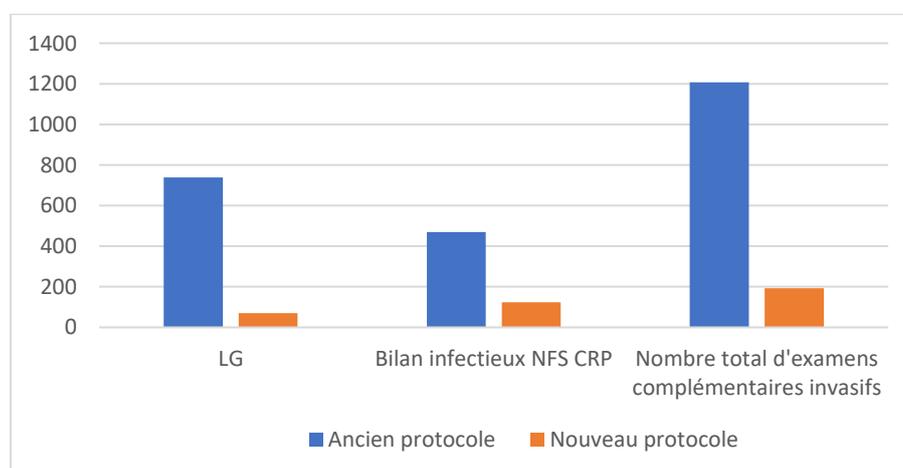
	Ancien protocole		Nouveau protocole		Coût économique	
PCT* (20,25 €)	0	(0 €)	803**	(16 260,75 €)	+ 16 260,75 €	
LG (40,50 €)	738	(29 889 €)	70	(2 835 €)	- 27 054 €	- 90,5 %
Bilan infectieux H12 NFS + CRP (25,65 €)	469	(12 029,85 €)	123	(3 154,95 €)	- 8 874,90 €	- 73,8%
<b>Nombre total de bilans biologiques, N (cout)</b>	<b>1207</b>	<b>(41 918,85 €)</b>	<b>996</b>	<b>(22 250,70 €)</b>	<b>- 19 668,15 €</b>	<b>- 46,9 %</b>
Cout moyen par nouveau-né en euros € , m	52,20 €		27,71 €		-24,49 €	-46,9 %
<b>Nombre d'examens invasifs, N (cout)</b>	<b>1207</b>	<b>(41 918,85 €)</b>	<b>193</b>	<b>(5 989,95 €)</b>		<b>-84 %</b>
Nombre d'examens invasifs moyen par nouveau-né, m	1,5		0,2			-86,7%

*\*La PCT n'est pas un examen biologique invasif car il est pratiqué sur le cordon.*

Le nouveau protocole permet une diminution du nombre d'examens complémentaires invasifs pour le nouveau-né. En effet, comme le montrent le tableau IV et la figure 3, il y a une réduction de 90,5% du nombre de LG réalisés et de 73,8% du nombre de bilan infectieux NFS et CRP à 12 heures de vie. Ce qui représente au total 84% en moins d'examens complémentaires invasifs dans les 12 premières heures de vie. Pour chaque nouveau-né, on passe d'un nombre moyen de prélèvements invasifs (LG et/ou bilan infectieux à 12 heures de vie) de 1,5 avec l'ancien protocole à 0,2 avec le protocole actuel.

**Figure 3 : Comparaison du nombre d'examens complémentaires invasifs entre l'ancien et le nouveau protocole**

*Les examens complémentaires invasifs sont présentés en nombre sur l'axe vertical*

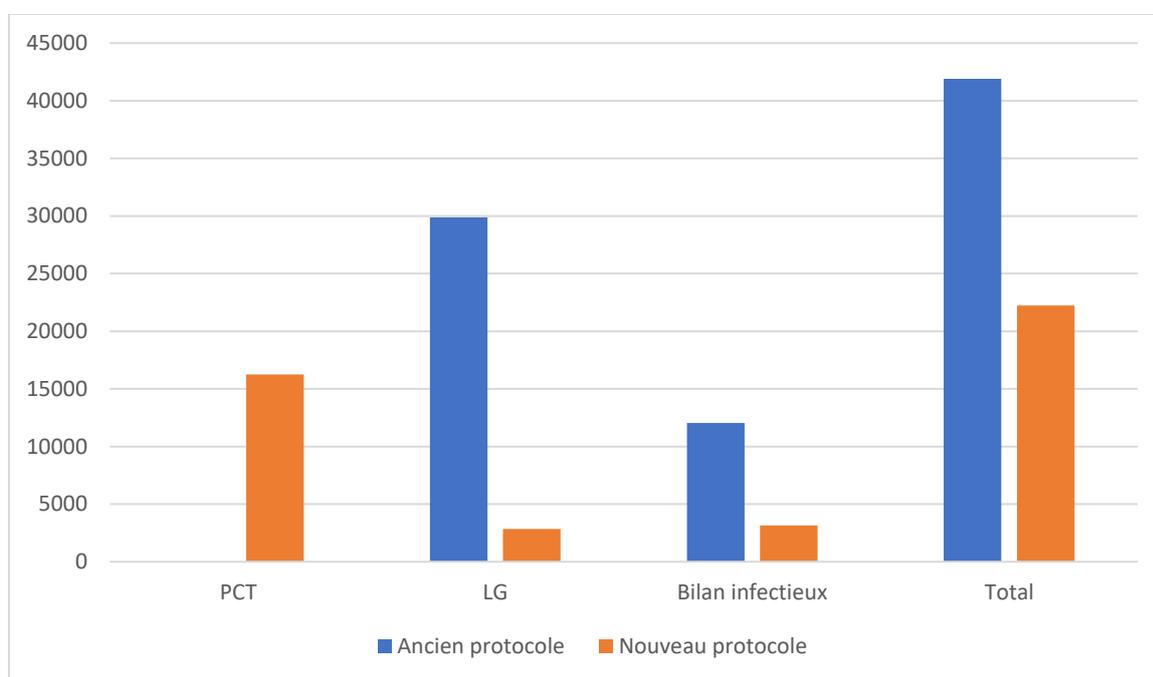


Le coût des prélèvements biologiques par nouveau-né a diminué de 24,49 € avec respectivement 52,20 euros pour l'ancien protocole et 27,71 euros pour le protocole actuel.

Sur environ 6 mois, il a été réalisé une économie totale de 19 668,15 euros, c'est-à-dire une réduction des coûts de 46,9%. Les écarts budgétaires entre les deux protocoles sont présentés dans la figure 4 pour les différents examens complémentaires.

**Figure 4 : Comparaison des coûts des différents prélèvements entre l'ancien et le nouveau protocole**

*Les coûts des différents prélèvements sont présentés en euros sur l'axe vertical.*



## V. Discussion

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la valeur diagnostique du dosage de la PCT au cordon pour dépister les INBP.

Nous avons pu montrer que ce dosage semble intéressant avec une bonne spécificité (98,2% et IC à 95% [96,9 ; 99]) et une bonne valeur prédictive négative (99,6 % et IC à 95% [98,8 ; 99,9]) et qu'il permet également de diminuer le nombre d'examens complémentaires invasifs de 84% ainsi que le coût de prise en charge précoce de ces nouveau-nés à risque d'INBP de 46,9% au total.

### 1) *Limites de notre étude*

Il existe plusieurs biais dans notre étude.

**-Biais de sélection** : les nouveau-nés qui n'auront pas eu de dosage de PCT par défaut de réalisation ou de technique ne seront pas représentés. Par ailleurs, notre échantillon n'est pas représentatif de la population générale car il est constitué de nouveau-nés avec un FDR d'INBP (sauf pour 65 d'entre eux pour qui la PCT a été réalisé sans indication).

**-Biais de classement** : le diagnostic de l'INBP se fait en quatre classes selon l'Anaes [1] :

- Infectés certains : Au moins un prélèvement positif à un germe dans un site normalement stérile, c'est-à-dire dans les hémocultures et/ou dans le liquide céphalo rachidien.
- Infectés probables : Présence d'anomalies cliniques et/ou biologiques et documentées par un prélèvement périphérique positif à un germe pathogène, tel que le liquide gastrique.
- Infectés possibles : Présence d'anomalies clinique et/ou biologiques mais non documentée par un prélèvement périphérique positif à un germe pathogène

- Non infectés : Absence d'anomalies cliniques et/ou biologiques

Cependant, le LG ne faisant plus partie du protocole de prise en charge des nouveau-nés à risque de façon systématique, nous ne pouvions nous baser sur ces définitions. Nous n'avons pas retrouvé d'autres définitions dans la littérature française. Par conséquent, en accord avec le pédiatre référent, nous avons mis en place dans cette étude une nouvelle définition des nouveau-nés infectés, expliquée dans le chapitre « Matériels et méthodes ». Notre définition n'est justifiée par aucun article de littérature ou protocole mais tente à se rapprocher des définitions de l'Anaes et de ce qui est fait en pratique à l'HCE avec une évaluation entre 36 et 48 heures de vie.

Nous pensons qu'il serait par ailleurs intéressant de faire une mise à jour et de mettre en place de nouvelles recommandations au niveau national pour définir l'INBP avec des critères plus appropriés aux pratiques actuelles.

**-Biais d'incorporation** : le classement des patients en infectés versus non infectés résulte d'une stratégie qui combine plusieurs tests diagnostiques imparfaits (CRP, LG, hémocultures, ponction lombaire), y compris le dosage de la PCT que nous avons évalué. La prise en charge médicale n'était pas faite en aveugle du résultat de la PCT au cordon, au contraire celui-ci était intégré dans le protocole évalué, ce qui peut fausser le diagnostic en étant induit par celui-ci.

**-Biais de confusion** : la prématurité est un biais de confusion car les nouveau-nés prématurés présentent plus souvent des symptômes, sont hospitalisés et bénéficient d'une surveillance rapprochée avec des bilans sanguins et antibiothérapies souvent systématiques. Comme nous l'avons montré, la prématurité inférieure à 34 SA augmente significativement le nombre de prélèvements de LG, d'hémocultures et de nouveau-nés traités par antibiothérapie ( $p < 0,001$ ). Ceci constitue un biais de confusion pour les objectifs secondaires de comparaison du nombre de prélèvements et l'évaluation médico-économique.

## **2) Incidence de l'INBP**

Sur les 773 nouveau-nés inclus dans notre étude et 1 470 naissances vivantes sur cette période, 12 ont été classés en infectés et parmi eux aucune infection certaine. Le taux d'infection probable pour notre étude était de 8,2 pour 1000 naissances vivantes. Ceci n'est pas vraiment concordant avec les données de la littérature. En effet, en 2010, Joram et al. [12] retrouvent 0,24 infections certaines et 1,8 infections probables pour 1000 naissances vivantes et en 2002, l'ANAES [1] se base sur 1 à 4 infections certaines et 3 à 8 pour 1000 naissances vivantes si on y associe les infections probables. Nous n'avons aucune infection certaine, ceci est probablement dû à une période d'étude trop courte, à un échantillon trop faible et donc un manque de puissance. Il est nécessaire d'avoir un grand effectif pour diagnostiquer les infections certaines, par exemple, à l'Hôpital Robert Debré, à Paris, en 11 ans, 32 427 sont nés et 21 infections certaines à hémocultures positives ont été diagnostiquées ce qui donne un taux d'infections certaines à 0,65 pour 1000 naissances vivantes [18]. Concernant les infections probables, nous avons un taux correspondant à la borne supérieure du taux de l'ANAES, mais 4 à 5 fois plus grand que celui de Joram et al. Ceci est potentiellement dû à un biais de classement, notre classement étant différent de ces études et n'était pas toujours évident compte tenu du manque de concision dans certains dossiers, et de la complexité de certains dossiers avec des éléments non concordants.

## **3) Caractéristiques de la population**

Dans notre étude, le tableau évocateur de chorioamniotite ( $p < 0,001$ ), l'hyperthermie maternelle ( $p < 0,001$ ) et le PV positif à d'autres germes que le SB ( $p = 0,036$ ), augmentaient significativement le risque d'infection. A part le PV positif à d'autres germes que le SB qui ne fait pas partie des FDR d'INBP dans les recommandations, les deux autres sont des FDR majeurs d'après l'ANAES [1]. Dans la thèse de LAURENS ME, en 2015, [20] les FDR significatifs étaient l'hyperthermie maternelle ( $p = 0,085$ ) et la présence d'un liquide méconial

( $p=0,0164$ ) et Cottineau et al. ne retrouvaient que la prématurité spontanée  $< 35$  SA ( $p<0,01$ ) comme FDR significatif d'INBP [19].

Le prélèvement vaginal positif à d'autres germes que le SB ne fait pas partie des FDR d'INBP, mais nous pouvons voir toutefois que celui-ci augmente significativement le nombre d'infections dans notre étude. 2 nouveau-nés infectés avaient comme FDR la présence d'*Escherichia coli* K1 et de *Klebsiella pneumoniae* dans le PV. Il n'est pas recommandé de réaliser un prélèvement vaginal tout germe en fin de grossesse, car seul le SB avait été prouvé comme pouvant induire des INBP [1]. Ce résultat est donc difficile d'interprétation, mais nous pensons qu'il serait judicieux d'évaluer ce critère dans un échantillon plus large.

Par ailleurs, il n'y a pas non plus de consensus sur la prise en charge lorsque de tels germes sont retrouvés dans l'analyse du PV. Il est indispensable d'actualiser les protocoles et recommandations afin d'uniformiser les pratiques. Peut-être que la réalisation d'une PCT au cordon serait intéressante...

Concernant la population infectée, les symptômes qui étaient significativement augmentés dans notre étude étaient l'hyperthermie ( $p=0,035$ ) et les signes cutanés avec deux ictères précoces ( $p=0,003$ ). Peu de données sont disponibles dans la littérature, mais il est mentionné que les signes cliniques étant peu spécifiques, mais l'évolution potentiellement grave, « tout nouveau-né qui va mal, surtout sans raison apparente, est a priori suspect d'infection » [1].

#### **4) Intérêt de la PCT**

Comme le montrent différentes études, la PCT est un marqueur diagnostique efficace dans les INBP [6-7-10-14]. Le prélèvement de la PCT au cordon, en plus d'être non invasif et indolore,

permet de s'affranchir du pic physiologique néonatal pouvant survenir dans les deux heures après la naissance [8-9].

L'absence d'utilisation de la PCT au cordon actuellement dans la pratique courante est liée à la difficulté à établir un seuil pathologique. Il y a différents seuils décrits dans la population, entre 0,5 à 1,2 ng/ml [12-13-16-17] qui montrent tous une bonne VPN entre 99 et 100%

Dans notre étude, avec un seuil à 0,6ng/ml, nous pouvons confirmer que la PCT au cordon est un bon marqueur diagnostique puisque d'une part nous avons obtenu un taux significativement plus augmenté dans le groupe infecté (7,67 ng/ml versus 0,37 ng/ml ( $p < 0,001$ )), et d'autre part nous avons obtenu une spécificité de 98,2% avec un IC à 95% de [96,9 ; 99] et une valeur prédictive négative à 99,6 % avec un IC à 95% de [98,8 ; 99,9]. Dans la littérature, la valeur diagnostique de la PCT est bonne avec une spécificité de 97% [96 ; 98] et une VPN atteignant 99% avec un seuil de 0,6ng/ml dans l'étude de Joram [12] sur 2151 nouveau-nés ayant eu un dosage de la PCT au cordon.

Boo NY et al [15] rapportent le fait qu'une PCT négative permettrait d'exclure une infection, idée confirmée par Joram et al. [13] grâce à sa bonne valeur prédictive négative.

Dans notre étude, nous avons 3 faux négatifs, c'est-à-dire 3 nouveau-nés avec des PCT négatives et un diagnostic d'infection probable. Nous pouvons montrer avec ceci que ce dosage reste imparfait, et qu'il faut toujours accorder de l'importance aux signes cliniques quel que soit le résultat d'un prélèvement biologique ou bactériologique.

Nous avons aussi montré que la PCT au cordon n'était pas un marqueur très sensible, puisque nous retrouvons une sensibilité de 75 % [42,8 ; 94,5] et une VPP à 39,1 % [29,7 ; 61,5]. Ceci est lié à un grand nombre de FP. Dans la littérature, les taux de sensibilité sont un peu plus élevés, entre 79% et 92,3% [3-12-15-19] mais restent faibles pour un marqueur diagnostique.

Le manque de données dans la littérature ne permet pas de justifier pour l'instant des FN et FP présents dans les résultats de dosage de la PCT au cordon.

Ceci montre qu'il est indispensable de combiner plusieurs marqueurs biologiques et bactériologiques avec la clinique, afin d'avoir à la fois une bonne spécificité mais aussi une bonne sensibilité dans le diagnostic.

### **5) *Nombre d'examens complémentaires invasifs***

Avec le protocole actuel mis en place depuis 2015, nous avons pu montrer une diminution du nombre d'examens complémentaires invasifs (LG et bilan NFS CRP à 12 heures de vie) réalisés chez le nouveau-né. Avec l'ancien protocole, 1207 prélèvements invasifs auraient dû être réalisés, alors que seulement 193 ont été prélevés dans notre période d'étude. Ceci constitue une réduction de 84 % du nombre d'examens complémentaires invasifs. Cette diminution entraîne non seulement une réduction des coûts mais aussi une amélioration du confort des nouveau-nés. Ce résultat a des limites puisque notre comparaison a été faite sur des suppositions de ce qui aurait été fait en respectant l'ancien protocole, ce qui peut être différent de ce qui serait fait concrètement.

Par ailleurs, notre étude a été faite juste après la mise en place du nouveau protocole, et un certain nombre de LG ont été réalisés par habitude avec l'ancien protocole mais n'étaient pas justifiés avec le protocole actuel. Le nombre de LG réalisés dans notre étude aurait donc pu être moins important et donc induire une réduction supplémentaire du nombre de prélèvements.

Une autre limite à cette évaluation économique est que nous n'avons pas calculé les écarts types.

### **6) *Bilan économique***

Sur environ six mois d'étude, la diminution du nombre de bilans biologiques aurait permis une économie de 19 668,15 euros. Nous rappelons que cette évaluation est fictive et basée sur des

suppositions. Nous nous sommes uniquement basés sur la première ligne de prise en charge, c'est-à-dire sur les bilans PCT, LG, NFS et CRP à 12 heures de vie, mais n'avons pas pris en compte les autres examens complémentaires (hémocultures, bilans infectieux NFS et CRP après 12 heures de vie, ponctions lombaires...). Le coût moyen par nouveau-né est passé de 52,20 euros si on les avait pris en charge selon l'ancien protocole, à 27,71 euros dans le cas actuel. De plus, 65 PCT n'avaient aucune indication d'être pratiquées, il y aurait donc pu avoir une économie encore plus importante (encore 1 316,25 € euros de moins avec le bon respect du protocole de réalisation de la PCT au cordon) et des LG ont été réalisés sans être justifiés avec le nouveau protocole donc ce qui aurait aussi permis des économies supplémentaires.

L'aspect économique est important à prendre en considération devant les contraintes actuelles des hôpitaux. Ce protocole s'intègre parfaitement dans les objectifs économiques.

## **VI. Conclusion**

Les INBP sont des urgences diagnostiques et thérapeutiques de par leur gravité importante. Aucun marqueur n'est assez sensible ni spécifique aujourd'hui pour en faire le diagnostic à lui seul, par conséquent les nouveau-nés bénéficient de nombreux prélèvements biologiques invasifs et d'antibiothérapies probabilistes.

Malgré les limites de notre étude, nous avons pu montrer que le dosage de la PCT au cordon, non invasif, avait sa place dans le protocole de prise en charge des nouveau-nés à risque infectieux avec une bonne spécificité et une bonne valeur prédictive négative, et qu'il permettait une diminution du nombre de bilans biologiques invasifs et des coûts de prise en charge.

Ce prélèvement doit toutefois être accompagné d'autres critères, notamment anamnestiques et cliniques, et si besoin il faut y associer des bilans biologiques et bactériologiques complémentaires tels que le liquide gastrique, un bilan infectieux NFS et CRP, des hémocultures, une ponction lombaire, comme le propose le protocole actuel de l'HCE.

Si le prélèvement de la PCT au cordon se généralise en France, il devient alors indispensable de mettre à jour les définitions de l'INBP et les recommandations nationales de prise en charge du nouveau-né à risque infectieux. Par la suite, avec de nouvelles définitions et mises à jour, il sera alors intéressant d'évaluer les performances de la PCT au cordon sur un échantillon plus important, avec une étude multicentrique, et de parvenir à justifier la présence de faux positifs et de faux négatifs.

## VII. Références bibliographiques

- [1]. HAS. Diagnostic et traitement de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. Septembre 2002. <http://www.has-sante.fr>.
- [2]. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né : septembre 2002. Service des recommandations et références professionnelles. Arch Pediatr 2003;10:489-96
- [3]. Cabaret B, Laurans C, Launay E, et al. Diagnostic value of a new procalcitonin cord sample-guided algorithm to manage new-borns suspected of early-onset infection. Arch Pediatr 2013;20:954-62
- [4]. BATTERY JP. Blood cultures in newborns and children : optimising an everyday test. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002;87:F25-8
- [5]. Alm B, Erdes L, Möllborg P, et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. Pediatrics. 2008 Apr;121(4):697–702.
- [6] Van Rossum AMC, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. Lancet Infect Dis. 2004 Oct;4(10):620–30.
- [7]. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. J Pediatr. 1996 Apr;128(4):570–3.
- [8]. Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. Clin Chem. 1998 Jun;44(6 Pt 1):1343–4.
- [9]. Turner D, Hammerman C, Rudensky B, and al. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006 Jul;91(4):F283–6.

- [10]. Chiesa C, Panero A, Rossi N, 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 Mar;26(3):664–72.
- [11]. Kordek A, Torbé A, Czajka R. Maternal venous procalcitonin levels do not correlate with umbilical cord blood and venous blood concentrations in the neonate. *J Perinat Med.* 2006;34(6):462–5.
- [12]. Joram N, Muller JB, Denizot S, et al. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections : a 4-year university hospital cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011 Aug;30(8):1005-13
- [13]. Joram N, Boscher C, Denizot S, et al. Umbilical cord blood procalcitonin and C-reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006 Jan;91(1):F65-6
- [14]. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, and al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011 May;37(5):747–62.
- [15]. Chiesa C, Pelligrini G, Panero A, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period : influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem.* 2003 Jan;49(1):60-8
- [16]. Faverge B, Attou D, Cahérec A, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of early neonatal infection. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2014 Feb;21(2):184-6
- [17]. Kordek A, Halasa M, Podraza W. Early detection of an early onset infection in the neonate based on measurements of procalcitonin and C-reactive protein concentrations in cord blood. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC.* 2008;46(8):1143-8

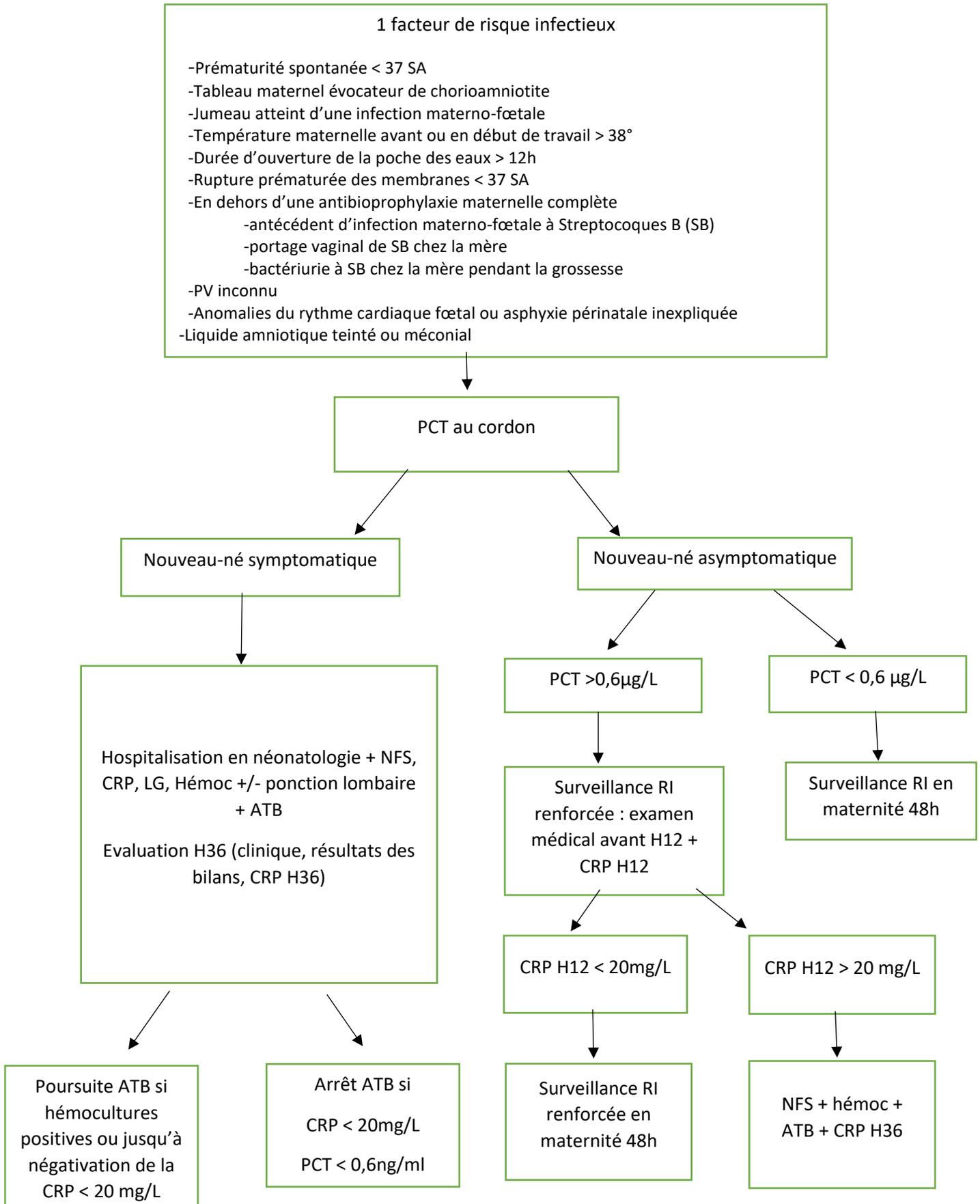
[18]. Jost C, Mariani-Kurkdjian P, Biran V, et al. Intérêt des prélèvements périnataux dans la prise en charge des nouveau-nés suspects d'infections bactériennes précoces. Rev Francoph Lab. 2015 Mar;2015(470):43-53

[19]. Cottineau M, Launay E, Branger B, et al. Diagnostic value of suspicion criteria for early-onset neonatal bacterial infection : Report ten years after the Anaes recommendations. Archives de Pédiatrie. 2014;21:187-193

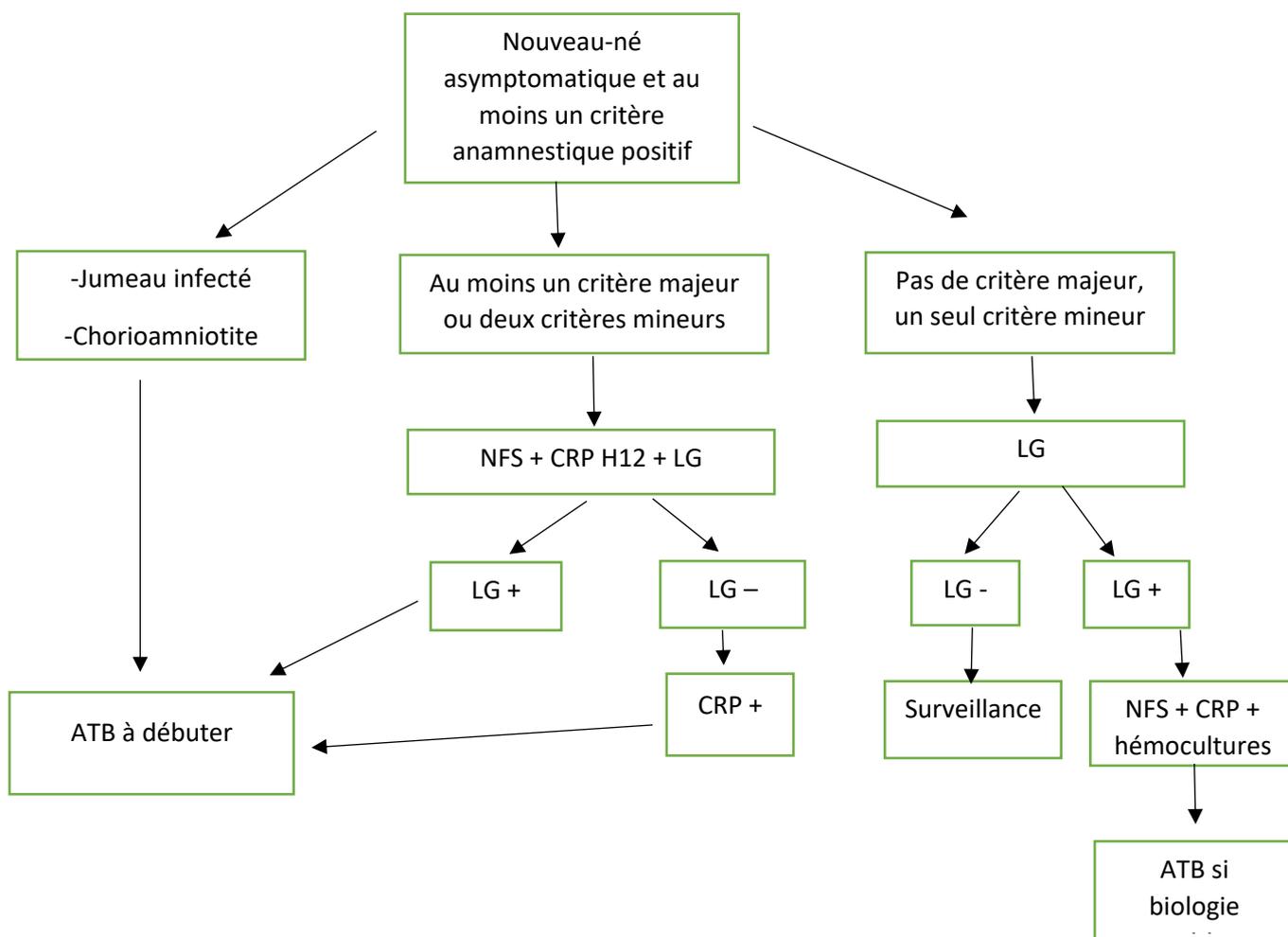
[20]. Laurens ME [Elaboration et validation interne d'une règle de décision clinique incluant le dosage de la procalcitonine chez les nouveau-nés à risque d'infection bactérienne néonatale précoce]. Université de Montpellier : 2015

## VIII. Annexes

### Annexe 1 : Protocole actuel mis en place à l'HCE depuis avril 2015



Annexe 2 : Extrait du protocole (HCE) antérieur à avril 2015 concernant les INBP



**Critères anamnestiques majeurs :**

- Tableau évocateur de chorio-amniotite
- Jumeau atteint d'une infection materno-fœtale
- Température maternelle avant ou pendant le travail > 38°C
- Prématurité spontanée <35 SA
- Durée d'ouverture de la poche des eaux > 18h
- Rupture prématurée des membranes avant 37 SA
- En dehors d'une antibioprofylaxie complète
  - antécédent d'infection materno-fœtale à Streptocoques du Groupe B
  - portage vaginal de Streptocoques du groupe B
  - bactériurie à Streptocoques du groupe B pendant la grossesse

**Critères anamnestiques mineurs :**

- Durée d'ouverture prolongée de la poche des eaux >12h mais <18h
- Prématurité spontanée <37 SA et >35 SA
- Anomalies de rythme cardiaque fœtal ou asphyxie fœtale non expliquée
- Liquide amniotique teinté ou méconial

### Annexe 3 : Tableau présentant les caractéristiques des nouveau-nés infectés

Identifiant	Sexe	Terme (en SA)	Poids (en g)	Facteurs de risque	Antibio-prophylaxie	Symptômes néonataux	PCT (en µg/ml)	CRP HI2 (en mg/L)	CRP J2 (en mg/L)	CRP J3 (en mg/L)	LG	Hémocultures	Antibiothérapie
27	Masculin	39	3870	-Tableau évocateur de chorioamniotite -Hyperthermie maternelle	Incomplète	Aucun	1,3	32	10	3		Steriles	Gentamicine + Claforan 48h Amoxicilline 5 jours
93	Masculin	41	3390	-ARCF inexpliquées -LA méconial	Pas indiquée	Aucun	0,16	70	73	22		Steriles	Gentamicine 2 jours Amoxicilline 5 jours
96	Féminin	29	910	PV inconnu (puis positif à E Coli K1) ARCF	Aucun	Ictère précoce Signes respiratoires	0,31	3	26	45	Sterile	Steriles	Vancomycine 2 jours Cefotaxime 7 jours
131	Masculin	41	4580	-PV inconnu -ARCF inexpliquées -LA méconial	Pas indiquée	Détresse respiratoire Silyerman 9/10	0,1	38	9		Gardnerella vaginalis	Steriles	Claforan + Apiklin 4 jours
186	Féminin	39	3215	-Hyperthermie maternelle -ARCF inexpliquées -LA méconial	Incomplète	Hyperthermie	0,78	27	13	6		Steriles	Gentamicine + Amoxicilline 5 jours
427	Féminin	39	2940	-Hyperthermie maternelle -LA teinté	Aucun	Hyperthermie	3,22	24	10	4	Sterile	Steriles	Gentamicine 48h Amoxicilline 7 jours
463	Féminin	33	2380	-Prématurité spontanée < 37 SA -Tableau évocateur de chorioamniotite -RPM 48h -RPM < 37 SA -ARCF inexpliquées	Complète	Aucun	24,84	9	85	15	E Coli non K1	+ ponction lombaire Steriles	Gentamicine + Amoxicilline 48h Claforan 8 jours
492	Masculin	40	3780	-Hyperthermie maternelle -ARCF inexpliquées	Pas indiquée	Hyperthermie	1,35	23	12	3		+ ponction lombaire Steriles	Amoxicilline + Gentamicine + Claforan 5 jours
587	Féminin	40	2570	-ARCF inexpliquées -LA teinté	Pas indiquée	Ictère précoce	0,82	8	25	12		Steriles	Gentamicine 48h Amoxicilline 8 jours
644	Masculin	29	1465	-Prématurité spontanée < 37 SA	Incomplète	Signes respiratoires	2,43	12	16	6	Strepto. anginosus	Steriles	Claforan + Gentamicine 4 jours Amoxicilline 8 jours
657	Féminin	39	2830	-Hyperthermie maternelle -RPM 19h -PV négatif puis SB et Klebsiella pneumoniae	Complète	Hyperthermie	1,62	27	30	6		Steriles	Gentamicine + Amoxicilline 8 jours
685	Masculin	36	2450	-Prématurité spontanée < 37 SA -Tableau évocateur de chorioamniotite -Hyperthermie maternelle	Complète	Aucun	55,05	49	51	27		Steriles + échec ponction lombaire	Claforan + Gentamicine + Amoxicilline 5 jours

Annexe 4 : Tableau de contingence sur la valeur diagnostique de la PCT

---

	Infectés	Non infectés	
PCT +	10	13	23
PCT -	2	748	750
	12	761	773

---

## RESUME

**But :** L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la valeur diagnostique du dosage de la procalcitonine au cordon dans le diagnostic de l'infection néonatale bactérienne précoce, dosage intégré en 2015 à l'Hôpital Couple Enfants de Grenoble dans le protocole de prise en charge du nouveau-né suspect d'infection néonatale bactérienne précoce. Les objectifs secondaires étaient de faire une comparaison du nombre de prélèvements invasifs réalisés aux nouveau-nés suivie d'une évaluation économique par rapport à l'ancien protocole.

**Matériel et méthodes :** Etude rétrospective monocentrique incluant, entre le 1<sup>er</sup> mai 2015 et le 20 octobre 2015, 773 nouveau-nés ayant bénéficiés d'un dosage de la procalcitonine au cordon. Les nouveau-nés ont été classés en infectés et non infectés. La valeur diagnostique a été étudiée en utilisant la sensibilité, spécificité et les valeurs prédictives positive et négative.

**Résultats :** Dans notre échantillon, 12 nouveau-nés ont été classés infectés, ce qui donne un taux d'infection probable de 8,2 pour 1000 naissances vivantes. Les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative étaient respectivement 75,0% (IC à 95% [42,8 ; 94,5]), 98,2% [96,9 ; 99,0], 39,1% [19,7 ; 61,5] et 99,6% [98,8 ; 99,9]. Le protocole actuel a montré une réduction de 84,0 % du nombre de bilans invasifs réalisés ainsi qu'une économie budgétaire de 46,9%.

**Conclusion :** Le dosage de la procalcitonine au cordon semble être un marqueur efficace dans la prise en charge des nouveau-nés à risque infectieux mais ces résultats doivent être confirmés par étude multicentrique plus puissante.

**Mots clés :** infection néonatale bactérienne précoce – procalcitonine au cordon – bilans infectieux – valeur diagnostique