



**HAL**  
open science

# Prise en charge des nouveau-nés asymptomatiques à risque infectieux en maternité. Évaluation d'un algorithme incluant la procalcitonine au cordon ombilical

Gwenaëlle Bontemps

## ► To cite this version:

Gwenaëlle Bontemps. Prise en charge des nouveau-nés asymptomatiques à risque infectieux en maternité. Évaluation d'un algorithme incluant la procalcitonine au cordon ombilical . Gynécologie et obstétrique. 2017. dumas-01587412

**HAL Id: dumas-01587412**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01587412>**

Submitted on 14 Sep 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



UNIVERSITÉ  
**PARIS**  
**DESCARTES**

**U-S-PC**  
Université Sorbonne  
Paris Cité

## AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10



**UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES**

Faculté de Médecine Paris Descartes

ECOLE DE SAGES-FEMMES DE BAUDELOCQUE

**Mémoire** pour obtenir le  
**Diplôme d'Etat de Sage-Femme**

Présenté et soutenu publiquement

le : **19 juin 2017**

par

**Gwenaëlle BONTEMPS**

Née le 5 avril 1992

**Prise en charge des nouveau-nés  
asymptomatiques à risque infectieux en  
maternité**

Evaluation d'un algorithme incluant la procalcitonine au cordon  
ombilical

**DIRECTRICE DU MEMOIRE :**  
**Docteur MARCOU Valérie**

Praticien Hospitalier en néonatalogie, maternité Port-Royal

**JURY :**  
**Docteur PARAT Sophie**  
**Monsieur BERTHO Baptiste**  
**Madame RIVIERE Michèle**

Praticien Hospitalier en néonatalogie, maternité Port-Royal  
Sage-femme enseignant, école de sages-femmes Baudelocque  
Sage-femme directrice, écoles de sages-femmes de l'AP-HP

Mémoire N° 2017PA05MA04

# Remerciements

Je tiens à remercier en premier lieu ma directrice de mémoire, Madame Valérie MARCOU, pour sa grande disponibilité, son implication dans ce travail, son aide, sa patience et ses précieux conseils.

Je remercie également Mesdames Lucile CAUBIT, Camille GOBEAUX et Josette RAYMOND pour m'avoir apporté les données nécessaires à l'élaboration de ce mémoire.

Au sein de l'équipe pédagogique, je tiens à remercier tout particulièrement Madame Anne CHANTRY, pour m'avoir accompagnée dans ces études et l'émergence de ce mémoire.

Un grand merci à mes proches, Maman et Erwan pour leurs relectures, Pauline, Manon et Lucie pour leur soutien...

Enfin, une pensée émue pour mon père qui aurait été fier et qui rêvait de me voir devenir Sage-Femme, ainsi que pour Mathilde, avec qui j'ai démarré mes études.

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>3</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>6</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>7</b>
<b>Liste des annexes</b> .....	<b>8</b>
<b>Lexique</b> .....	<b>9</b>
<b>Première partie Introduction</b> .....	<b>10</b>
1.1. L'infection bactérienne précoce du nouveau-né .....	10
1.2. Les prélèvements bactériologiques .....	13
1.3. Les marqueurs biologiques de l'infection bactérienne .....	13
1.4. Le dosage de la procalcitonine au cordon ombilical.....	14
<b>Deuxième partie Matériel et Méthode</b> .....	<b>17</b>
2.1. Hypothèses et Objectifs .....	17
2.2. Type d'étude.....	17
2.3. Déroulement de l'étude .....	18
2.4. Participants .....	20
2.5. Variables retenues .....	21
2.6. Stratégie d'analyse .....	22
<b>Troisième partie Résultats</b> .....	<b>23</b>
3.1. Description générale des populations étudiées .....	23
3.2. Caractéristiques des enfants asymptomatiques hospitalisés .....	25
3.3. Principaux résultats.....	26
3.3.1. <i>PCT au cordon et CRP réalisées chez les enfants à risque</i> .....	26
3.3.2. <i>Classification des nouveau-nés hospitalisés pour suspicion d'infection</i> .....	27
3.4. Prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection.....	28
3.5. Valeur diagnostique de la PCT au cordon .....	29
<b>Quatrième partie Discussion</b> .....	<b>30</b>
4.1. Résumé des principaux résultats .....	30
4.2. Discussion des résultats .....	30
4.2.1. <i>Dosages de la CRP chez les nouveau-nés à risque d'infection</i> .....	31
4.2.2. <i>Antibiothérapies et hospitalisations chez les nouveau-nés à risque d'infection</i> .....	32
4.2.3. <i>Valeur diagnostique de la PCT au cordon</i> .....	33
4.3. Points forts.....	35

4.4. Limites et biais .....	36
4.5. Implications et perspectives .....	37
<b>Conclusion</b> .....	<b>39</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>40</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>43</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>49</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>50</b>

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques générales per-natales des populations .....	24
Tableau 2 : Caractéristiques générales per-natales des enfants asymptomatiques hospitalisés.....	25
Tableau 3 : PCT au cordon et CRP réalisées chez les nouveau-nés à risque d'infection.....	26
Tableau 4 : Classification des nouveau-nés hospitalisés pour suspicion d'infection .....	27
Tableau 5 : Prise en charge des nouveau-nés asymptomatiques suspects d'infection .....	28
Tableau 6 : Valeur diagnostique de la PCT au cordon en 2015 .....	29

# Liste des figures

Figure 1 : Diagramme des flux 2013.....	23
Figure 2 : Diagramme des flux 2015.....	24

## Liste des annexes

Annexe 1 : Protocole de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection en vigueur en 2013 à la maternité Port-Royal .....	44
Annexe 2 : Protocole de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection en vigueur en 2015 à la maternité Port-Royal .....	45
Annexe 3 : Protocoles de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection proposés par d'autres maternités françaises .....	46

# Lexique

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

BPM : battements par minute

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRP : protéine C-réactive

DOO : durée d'ouverture de l'œuf

IC : intervalle de confiance

IL6 : interleukine 6

LCR : liquide céphalo-rachidien

NFS : numération formule sanguine

PCT : procalcitonine

PL : ponction lombaire

RPM : rupture prématurée des membranes

RR : risque relatif

SA : semaine d'aménorrhée

SGB : streptocoque du groupe B

UI : Unité Internationale

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

# Première partie

## Introduction

### 1.1. L'infection bactérienne précoce du nouveau-né

Selon l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), la période néonatale précoce est définie comme correspondant aux trois premiers jours de vie. Au cours de cette période, la très grande majorité des infections bactériennes sont d'origine materno-fœtale, les germes les plus impliqués étant *Streptococcus agalactiae* (ou streptocoque du groupe B) en premier lieu et *Escherichia coli* en second lieu [1]. Par ailleurs, l'ANAES recommande le dépistage systématique du portage vaginal du streptocoque du groupe B (SGB) en fin de grossesse car [2,3] :

- Sa prévalence est de 10 % en France ;
- Ses conséquences, telles que chorioamniotites (fièvre maternelle associée à un liquide amniotique malodorant, avec plus ou moins une leucocytose et une tachycardie maternelles, des douleurs utérines et une tachycardie fœtale) et infections néonatales, en font un problème de santé publique ;
- L'antibioprophylaxie per-partum permet une diminution du risque infectieux néonatal de plus des  $\frac{3}{4}$ .

Cette dernière consiste en l'administration intraveineuse de pénicilline G aux doses de 5 millions, puis 2,5 millions d'Unités Internationales (UI) toutes les 4 heures jusqu'à la naissance (ou amoxicilline 2 g puis 1 g toutes les 4 heures). Son efficacité n'étant optimale qu'à partir de la deuxième injection, l'antibioprophylaxie anti-SGB doit être initiée le plus précocement possible au cours du travail [3].

L'infection bactérienne précoce du nouveau-né est dite certaine, probable ou possible selon les définitions suivantes [2] :

- Infection certaine : mise en évidence d'un germe dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien (LCR).
- Infection probable : anomalie clinique et/ou biologique associée à un ou plusieurs prélèvement(s) bactériologique(s) périphérique(s) positif(s) à un germe pathogène uniquement.
- Infection possible : anomalie clinique et/ou biologique non documentée par un prélèvement bactériologique périphérique.

Une colonisation est définie par la mise en évidence d'un germe dans un prélèvement bactériologique périphérique sans anomalie clinique ni biologique [2].

Le sepsis associe signes cliniques et présence de germes dans le sang et/ou le LCR. En 2002, son incidence était de 1 à 4 pour 1000 naissances vivantes et l'ensemble des sepsis et des infections probables représentait 0,3 à 0,8 % des naissances en France [1].

Selon les études, le SGB serait impliqué dans 38 à 58 % des infections néonatales précoces en général et jusqu'à 62,5 % des infections certaines [4-8] ; malgré une diminution de l'incidence de ces dernières de 0,69 pour 1000 en 1997 à 0,28 pour 1000 naissances en France en 2006 [9], résultant de la stratégie d'antibioprophylaxie per partum anti-SGB. *Escherichia coli* serait, quant à lui, identifié dans 18 à 29 % des infections néonatales précoces [4-8], et plus fréquemment rencontré chez les prématurés (81 % des infections à *E. coli*) et dans les chorioamniotites (56 % d'entre-elles, contre 33 % à SGB ;  $p = 0,02$ ) [5]. Enfin, selon plusieurs auteurs, la généralisation de l'utilisation d'antibiotiques durant le travail serait à l'origine de l'émergence d'infections néonatales précoces dues à d'autres germes que *Streptococcus agalactiae*, notamment pour certaines souches d'*E. coli* résistantes à la pénicilline [4-7].

L'enjeu des infections materno-fœtales est conséquent car leur diagnostic et l'initiation de l'antibiothérapie le plus précocement possible permettent de réduire la mortalité (qui est de 10 %) et le taux de séquelles (évalué de 10 à 30 %) chez les nouveau-nés infectés [1,2]. La crainte d'une infection conduit d'ailleurs souvent à débiter une antibiothérapie probabiliste, qui sera arrêtée au bout de 48 heures. Celle-ci, administrée principalement par voie intraveineuse, augmente le risque de complications locales (liées au cathéter) et générales (par une modification de la flore intestinale) [2], mais favorise également l'angoisse des parents, une séparation mère-enfant, une altération de la lactation, des résistances aux antibiotiques, ainsi qu'une multiplicité des prélèvements, entraînant des douleurs chez le nouveau-né.

Le recueil des critères anamnestiques de suspicion d'une infection bactérienne néonatale conduit la surveillance des nouveau-nés à risque. Ces critères sont définis en deux catégories et classés du risque le plus élevé au moins important [1] :

- Critères majeurs (fortement associés à une infection néonatale) :
  - Suspicion de chorioamniotite ;
  - Jumeau infecté ;
  - Température maternelle avant ou en début de travail  $\geq 38$  °C ;
  - Prématurité spontanée avant 35 semaines d'aménorrhée (SA) ;
  - Durée d'ouverture de l'œuf  $\geq 18$  heures ;
  - Rupture prématurée des membranes (RPM) avant 37 SA ;
  - Antibioprophylaxie maternelle anti-SGB incomplète.
- Critères mineurs (faiblement associés à une infection néonatale) :
  - Durée d'ouverture de l'œuf  $\geq 12$  heures mais  $< 18$  heures ;
  - Prématurité spontanée  $< 37$  SA mais  $\geq 35$  SA ;
  - Anomalies du rythme cardiaque fœtal ou asphyxie fœtale inexplicée ;
  - Liquide amniotique teinté ou méconial.

En cas de suspicion d'infection materno-fœtale, un traitement antibiotique doit être débuté. Si le nouveau-né présente des signes cliniques infectieux (fièvre ou hypothermie, signes hémodynamiques, respiratoires, neurologiques ou cutanés), une antibiothérapie probabiliste en urgence doit être instaurée après avoir effectué un bilan clinique, bactériologique et biologique [1]. Cependant, ces symptômes ne sont pas spécifiques et l'antibiothérapie est le plus souvent débutée alors qu'il n'y a pas de réelle infection. Si le nouveau-né est asymptomatique, l'ANAES recommande de débiter un traitement antibiotique sur l'association de critères anamnestiques, cliniques et/ou biologiques, quitte à les arrêter si l'infection n'est pas confirmée. Deux situations impliquent une antibiothérapie systématique chez un nouveau-né asymptomatique : la chorioamniotite et l'atteinte d'un jumeau. Antibiothérapie qui sera également arrêtée si l'infection n'est pas prouvée [1,2]. Ainsi, nombre de traitements sont débutés alors qu'il n'y a pas d'infection réelle. D'après l'étude de Stocker et al. en 2010, 82 % des nouveau-nés suspects d'infection néonatale précoce recevaient une antibiothérapie probabiliste. Cependant, seulement 18 % d'entre eux étaient finalement considérés comme étant « infectés probables » et 1 % « infectés certains » [10].

## 1.2. Les prélèvements bactériologiques

L'analyse du liquide gastrique et d'autres prélèvements périphériques permet d'apprécier le contenu bactérien du liquide amniotique ainsi que les germes acquis au passage de la filière génitale [2].

Jusqu'à présent, l'ANAES recommande d'effectuer ces prélèvements chez les nouveau-nés suspects d'infection, ainsi que dans les situations à risque infectieux décrites précédemment [2]. La réalisation de plusieurs prélèvements à différents sites permet d'augmenter la sensibilité d'une interprétation bactériologique, mais présente un coût non négligeable. De plus, l'examen du liquide gastrique a une sensibilité, une spécificité et une valeur prédictive positive (VPP) faibles, seule sa valeur prédictive négative (VPN) est significative [1].

Un nouveau-né est considéré comme étant à haut risque d'infection lorsque la culture des différents prélèvements périphériques est monomorphe. Si celui-ci présente des signes cliniques et/ou biologiques d'infection, l'isolement de cette bactérie en constitue l'étiologie la plus probable (notamment s'il s'agit d'une bactérie fréquemment rencontrée dans les infections néonatales) [1,2], permet la réalisation d'un antibiogramme et donc l'adaptation de l'antibiothérapie.

Pour confirmer l'infection néonatale, l'hémoculture est l'examen de référence [1]. La ponction lombaire (PL), permettant le diagnostic de méningite (infection la plus à risque de séquelles) quant à elle, est indiquée en cas d'altération de l'état général, de signes neurologiques ou de sepsis, ainsi qu'en cas d'hémoculture positive [1,2].

## 1.3. Les marqueurs biologiques de l'infection bactérienne

Aucun examen biologique ne permet à lui seul le diagnostic certain d'infection néonatale. Cependant, associés aux éléments cliniques, certains marqueurs biologiques peuvent orienter les décisions thérapeutiques [1,2] :

- La protéine C-réactive (CRP) :

La CRP est le marqueur sérique le plus utilisé pour le diagnostic de l'infection bactérienne. Cette protéine de l'inflammation ne traverse pas la barrière placentaire. Son taux sérique ne s'élève qu'entre la 6<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> heure du début de l'infection, son dosage n'est donc souvent contributif qu'à partir de 12 heures de vie. La CRP n'étant pas un marqueur spécifique de l'infection, en l'absence de preuve clinique ou bactériologique, une élévation « modérée » et isolée de celle-ci ne justifie pas l'instauration d'une antibiothérapie. Le dosage répété de la CRP permet d'évaluer l'efficacité de l'antibiothérapie et d'en adapter la durée dans les infections probables.

- L'interleukine 6 (IL6) :

L'IL6 est la cytokine de l'inflammation la plus étudiée dans l'infection néonatale précoce. Tout comme la CRP, les interleukines ne traversent pas la barrière placentaire. Sa cinétique d'apparition rapide explique son intérêt dans le diagnostic précoce des infections, et plus particulièrement des infections materno-fœtales, par son dosage dans le sang de cordon. L'élévation de l'IL6 étant brève (sa sensibilité est diminuée dès la 12<sup>ème</sup> heure suivant le début de l'inflammation) et les techniques de dosage n'étant pas standardisées, elle ne peut être utilisée qu'en complément de la CRP après la 12<sup>ème</sup> heure de vie et ne constitue pas, actuellement, un examen de routine.

- La procalcitonine (PCT) :

La PCT est la prohormone de la calcitonine, synthétisée par les cellules C de la thyroïde. Mais en cas d'infection, il a été observé une production extrathyroïdienne de PCT, sans formation de calcitonine. En 1996, l'étude de Gendrel et al. démontrait l'élévation du taux sérique de PCT chez les nouveau-nés atteints d'infection bactérienne [2,11]. Depuis, plusieurs auteurs se sont intéressés à sa performance diagnostique dans l'infection bactérienne néonatale précoce [2]. La PCT a un pic physiologique à 24 heures de vie et une augmentation de son taux sérique avait également été observé chez des nouveau-nés non infectés, notamment en cas de détresse respiratoire ou de diabète maternel [2,12-13]. Par conséquent, en 2002, l'ANAES ne recommandait pas le dosage de la PCT chez les nouveau-nés à risque d'infection du fait des variations physiologiques de son taux dans les premières heures de vie et de sa faible spécificité [1].

## **1.4. Le dosage de la procalcitonine au cordon ombilical**

L'identification d'un marqueur biologique sensible et spécifique permettant un diagnostic plus fiable et précoce de l'infection néonatale bactérienne apparaît comme nécessaire. Pour cela, la PCT semblait être un bon candidat [11]. Plusieurs études avaient mis en évidence des variations physiologiques du taux de PCT sérique durant les 3 premiers jours de vie, indépendamment d'une infection, ce qui la rend ininterprétable à cette période [12,13]. Des études plus récentes ont montré son intérêt lorsque le prélèvement est fait sur sang de cordon dans le dépistage et le diagnostic de l'infection bactérienne néonatale précoce.

En 2006, Joram et al. retrouvaient une sensibilité et une VPP de 87,5 %, ainsi qu'une spécificité et une VPN de 98,7 % pour une valeur discriminante de PCT mesurée au cordon ombilical à 0,5 µg/L ; contre une sensibilité de 50 %, une spécificité de 97 % et une valeur prédictive positive et négative respectivement de 67 et 94 % pour une valeur discriminante de CRP

sérique à 5 mg/L. La PCT au cordon ombilical aurait donc une meilleure sensibilité et VPN que la CRP chez les nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale ( $p < 0,01$ ) [14].

Plus tard, dans une autre étude, Joram et al. identifiaient une meilleure sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive et négative (respectivement de 92, 97, 28 et 99 %) pour une valeur seuil de PCT au cordon ombilical à 0,6 ng/mL chez les nouveau-nés à risque d'infection bactérienne précoce. Cependant, celle-ci était également augmentée chez les nouveau-nés prématurés de 28 à 32 SA ainsi que ceux dont le pH à la naissance était inférieur à 7,10 ( $p < 0,05$ ) [15].

En 2014, Cottineau et al. comparaient les valeurs diagnostiques du liquide gastrique, de la placentoculture, de l'histologie placentaire, de la PCT au cordon et de la CRP dans le dépistage des infections néonatales précoces. Parmi tous ces marqueurs, le dosage de la PCT dans le sang de cordon présentait le risque relatif (RR) le plus élevé d'infection néonatale. De plus, la VPP pour une PCT  $\geq 0,6$  ng/mL était de 28 % et la probabilité d'être infecté était quasi nulle lorsque celle-ci était négative [16].

Dans l'étude de Faverge et al., pour un seuil de PCT au cordon ombilical fixé à 0,5 ng/mL, la spécificité était de 97 % et la VPN de 100 % [17]. Enfin, en 2016, l'étude d'Oria de Rueda Salguero et al. retrouvait une sensibilité de 100 %, une spécificité de 95,2 %, une VPP et une VPN respectivement de 62,5 et 100 % pour une valeur seuil de PCT au cordon à 0,6 ng/mL [18].

En 2011, Joram et al. estimaient que 72 % des nouveau-nés asymptomatiques ayant reçu une antibiothérapie auraient pu l'éviter si la décision de son administration était uniquement portée sur la valeur de la PCT mesurée au cordon ombilical, pour un seul nouveau-né réellement infecté dans leur étude [15].

Dans une étude publiée en 2013, Cabaret et al. proposaient de comparer l'algorithme usuel de prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection néonatale précoce basé sur les recommandations de l'ANAES, incluant le prélèvement de liquide gastrique, et un nouvel algorithme intégrant le dosage de la PCT au cordon ombilical, sans prélèvement de liquide gastrique. Ils avaient ainsi retrouvé une moindre exposition aux antibiotiques dans le groupe PCT (13,1 %) que dans celui de l'algorithme usuel (16,7 %) ( $p < 0,05$ ), ainsi qu'une diminution du nombre de bilans infectieux (13,1 contre 42,2 % ;  $p < 0,05$ ), avec un coût divisé par 3 [19].

De même, Lencot et al. avaient mis en exergue une moindre utilisation des antibiotiques chez les nouveau-nés suspects d'infection bactérienne précoce selon l'algorithme incluant la PCT (8,9 %), par rapport au groupe de l'algorithme usuel (13,3 %) ( $p < 0,005$ ), avec également une diminution des prélèvements biologiques (12,7 contre 39,6 % ;  $p < 0,005$ ) et du nombre d'hospitalisations (27,3 contre 28,4 %) [20].

L'ensemble de ces études incluait tous les nouveau-nés à risque d'infection précoce, symptomatiques ou non, quel que soit leur terme de naissance [14-20].

Compte tenu de ces différentes études, la maternité Port-Royal a mis en place un protocole de prise en charge des enfants nés à partir de 35 SA à risque d'infection précoce, asymptomatiques en salle de naissance, intégrant le dosage de la PCT au cordon ombilical. Nous avons donc mené une étude avant – après la mise en place de ce protocole, afin d'évaluer les conséquences de l'intégration de la PCT au cordon dans le diagnostic et la prise en charge de l'infection néonatale précoce.

# Deuxième partie

## Matériel et Méthode

### 2.1. Hypothèses et Objectifs

Nous avons émis pour hypothèses :

- ❖ Le dosage de la PCT au cordon ombilical des nouveau-nés à risque d'infection précoce entraînerait une diminution du nombre de CRP prélevées dans leurs premiers jours de vie.
- ❖ La PCT mesurée au cordon ombilical permettrait une diminution du nombre d'hospitalisations pour antibiothérapie, ainsi que la durée de celle-ci, grâce à une meilleure discrimination des infections et une limitation des antibiothérapies probabilistes d'attente.

Notre objectif principal était donc d'évaluer la mise en place d'un algorithme incluant la PCT mesurée au cordon ombilical, dans le diagnostic et la prise en charge de l'infection néonatale précoce chez les enfants à risque, non symptomatiques, par rapport à l'algorithme usuel. Notre objectif secondaire était quant à lui d'étudier spécifiquement le profil et le traitement de l'infection précoce chez les nouveau-nés asymptomatiques hospitalisés.

### 2.2. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective mono-centrique de type avant – après, menée à la maternité Port-Royal (maternité universitaire de type III), réalisant plus de 5000 accouchements par année.

## 2.3. Déroulement de l'étude

La maternité Port-Royal ayant intégré pour la première fois le dosage de la PCT au cordon ombilical au protocole de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection précoce en novembre 2014, les deux périodes d'étude ont été respectivement définies du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2013, ainsi que du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2015.

Parmi les enfants nés à 35 SA et plus, nous avons considéré que tous ceux ayant eu au moins un prélèvement bactériologique périphérique en salle de naissance étaient à risque d'infection néonatale précoce selon les critères de l'ANAES [1].

Depuis novembre 2014, l'algorithme de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection précoce a été modifié en intégrant le dosage de la PCT au cordon ombilical, mais aussi en modifiant les indications de prélèvements bactériologiques périphériques. Celle pour « liquide amniotique teinté ou méconial isolé » a été supprimée et l'indication de prélèvements pour liquide méconial inexplicé et pour prématurité ou RPM avant 37 SA ont été ajoutées (*cf. annexes 1 et 2*).

En 2013, les pédiatres de la maternité Port-Royal recommandaient d'effectuer des prélèvements bactériologiques périphériques chez les nouveau-nés asymptomatiques de plus de 35 SA en cas de (*cf. annexe 1*) :

- Critères mineurs :
  - Tachycardie fœtale  $\geq 160$  battements par minute (bpm) ;
  - Liquide amniotique méconial ;
  - Liquide amniotique teinté associé à un autre facteur de risque infectieux ;
  - Prélèvement vaginal non fait ou inconnu ;
  - Durée d'ouverture de l'œuf  $\geq 18$  heures traitée par antibioprofylaxie ;
  - Durée d'ouverture de l'œuf entre 12 et 18 heures non traitée par antibioprofylaxie.
- Antibioprofylaxie anti-SGB incomplète
- Critères majeurs :
  - Fièvre maternelle  $\geq 38,4$  °C pendant le travail ;
  - Fièvre maternelle  $\geq 38$  °C avant travail ;
  - Durée d'ouverture de l'œuf  $> 18$  heures non traitée par antibioprofylaxie.

En cas de présence d'un critère majeur ou de positivité à l'examen direct du liquide gastrique, une numération formule sanguine (NFS) et un dosage de la CRP étaient recommandés chez l'enfant. En fonction des résultats, une hospitalisation de celui-ci pour antibiothérapie pouvait être décidée.

Depuis novembre 2014, les pédiatres de la maternité Port-Royal recommandent d'effectuer des prélèvements bactériologiques périphériques chez les nouveau-nés asymptomatiques de plus de 35 SA en cas de (*cf. annexe 2*) :

- Critères mineurs :
  - Prématurité ou RPM < 37 SA ;
  - Tachycardie fœtale  $\geq 160$  bpm isolée et prolongée ;
  - Liquide amniotique méconial inexpliqué par un terme prolongé, présentation du siège ou circulaire du cordon ombilical ;
  - Prélèvement vaginal non fait ou inconnu ;
  - Durée d'ouverture de l'œuf  $\geq 18$  heures traitée par antibioprofylaxie ;
  - Durée d'ouverture de l'œuf entre 12 et 18 heures non traitée par antibioprofylaxie.
- Antibioprofylaxie anti-SGB incomplète
- Critères majeurs :
  - Fièvre maternelle  $\geq 38,4$  °C pendant le travail ;
  - Fièvre maternelle  $\geq 38$  °C avant travail ;
  - Durée d'ouverture de l'œuf  $\geq 18$  heures non traitée par antibioprofylaxie.

En cas de présence d'un critère majeur ou un critère mineur associé à une prématurité ou une tachycardie fœtale, une PCT est prélevée au cordon ombilical (valeur seuil à 0,6 µg/L). En fonction des résultats de celle-ci et de l'examen direct du liquide gastrique, un bilan sanguin à 12 heures de vie ou une hospitalisation de l'enfant pour antibiothérapie peuvent être décidés.

En maternité, les pédiatres prescrivent un dosage de CRP lorsque deux prélèvements bactériologiques périphériques sont positifs au même germe. Ce dosage est effectué dès l'obtention des résultats si l'anamnèse infectieuse est forte ou en cas d'anomalie à l'examen clinique, ou seulement avec le Guthrie au 3<sup>ème</sup> jour de vie dans les autres cas.

En fonction des résultats, une hospitalisation peut être décidée pour antibiothérapie. En cas de simple surveillance clinique et biologique, les nouveau-nés restent en suites de couches.

Les nouveau-nés symptomatiques sont systématiquement traités et immédiatement hospitalisés [1]. Notre étude ne concerne que les enfants asymptomatiques en salle de naissance.

## 2.4. Participants

Les nouveau-nés ont été inclus selon les critères suivants :

- Terme  $\geq$  35 SA ;
- Réalisation de prélèvement(s) bactériologique(s) périphérique(s) à la naissance ;
- Absence de signe clinique d'infection en salle de naissance.

Ont été exclus les nouveau-nés :

- De moins de 35 SA ;
- Pour lesquels aucun prélèvement bactériologique n'a été effectué ;
- Présentant des signes cliniques compatibles avec une infection en salle de naissance.

Les sujets ont été sélectionnés grâce au logiciel DIAMM selon les critères suivants :

- Naissance à partir de 35 SA ;
- Examen(s) bactériologique(s) en salle de naissance ;
- Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2013, ainsi qu'entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2015.

Puis, les dossiers des enfants hospitalisés en néonatalogie, et traités par antibiothérapie (correspondant aux nouveau-nés suspects d'infection précoce) au cours de ces deux périodes, ont été sélectionnés et étudiés par un pédiatre néonatalogiste de la maternité et une étudiante Sage-Femme, afin d'exclure de notre liste ceux qui étaient symptomatiques en salle de naissance et de classer chaque dossier de suspicion d'infection materno-fœtale asymptomatique selon son statut infectieux tel qu'infecté certain, probable, possible ou « non confirmé » selon les définitions de l'ANAES [2].

## 2.5. Variables retenues

Afin de pouvoir comparer les deux populations, nous avons recueilli depuis la base de données DIAMM de la maternité Port-Royal :

- Le terme de naissance ;
- La voie d'accouchement ;
- La durée d'ouverture de l'œuf ;
- L'aspect de liquide amniotique à la naissance ;
- L'existence ou non :
  - D'une antibioprofylaxie au cours du travail ;
  - D'un portage vaginal de streptocoque du groupe B en fin de grossesse ;
  - D'une fièvre maternelle durant le travail ;
  - D'une tachycardie fœtale au cours du travail ;
- Le devenir de l'enfant en salle de naissance.

Ces informations ont été renseignées au cours du post-partum immédiat par la Sage-Femme ayant participé à la naissance, pour chacun des accouchements qui ont eu lieu à la maternité Port-Royal.

Les valeurs des PCT dosées au cordon ombilical, ainsi que des CRP prélevées en salle de naissance et en suites de couches pour les deux populations, ont été renseignées par un médecin biologiste du service de diagnostic biologique automatisé rattaché à la maternité.

Concernant les enfants ayant été hospitalisés en néonatalogie et traités par antibiothérapie en 2013 et 2015, ont été extraits des comptes rendus d'hospitalisation :

- Le terme et le poids de naissance ;
- La température maternelle maximale atteinte au cours du travail en cas de fièvre ;
- L'existence ou non d'une antibioprofylaxie et/ou d'une tachycardie fœtale durant le travail ;
- La durée d'ouverture de l'œuf ;
- L'aspect du liquide amniotique à la naissance ;
- La voie d'accouchement ;
- Les valeurs des PCT et CRP prélevées, ainsi que leur temporalité ;
- Les germes identifiés dans les prélèvements bactériologiques périphériques ;
- La date d'initiation, la nature et la durée de l'antibiothérapie.

Notre critère de jugement principal était donc le nombre de CRP prélevées chez les nouveau-nés de 35 SA et plus, asymptomatiques, à risque d'infection précoce. Notre critère de jugement secondaire était le nombre d'hospitalisations pour antibiothérapie dans cette même population.

Dans un second temps, nous avons analysé les dossiers des enfants de nos populations hospitalisés pour suspicion d'infection néonatale précoce asymptomatique.

## **2.6. Stratégie d'analyse**

Nous avons sélectionné les nouveau-nés asymptomatiques de 35 SA et plus ayant eu des prélèvements bactériologiques périphériques. Pour ces enfants, nous avons constitué deux groupes : ceux nés en 2013 d'une part, et ceux nés en 2015 d'autre part ; c'est-à-dire, avant et après la mise en place du nouvel algorithme. Pour chacun des groupes, nous avons étudié deux variables : le nombre de PCT dosées au cordon ombilical, ainsi que de CRP prélevées pendant le séjour à la maternité (c'est-à-dire, en salle de naissance et en suites de couches). Pour ces deux populations, nous avons également étudié les différentes prises en charge des enfants ayant été hospitalisés en néonatalogie pour suspicion d'infection néonatale précoce. Enfin, les taux d'infections certaines, probables, possibles et non confirmées chez les nouveau-nés symptomatiques et asymptomatiques en salle de naissance ont été comparés pour l'ensemble des enfants nés à partir de 35 SA, pour lesquels des prélèvements bactériologiques périphériques ont été effectués, en 2013 et en 2015.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide d'*OpenOffice Calc*, *BiostaTGV* et *AnaStats*. Pour les variables continues ou quantitatives, nous avons utilisé les tests t de Student ou de Mann-Whitney. Pour les variables discontinues ou qualitatives, nous avons utilisé les tests de Chi<sup>2</sup> (avec correction de Yates lorsque les effectifs théoriques étaient compris entre 3 et 5) et exact de Fisher. Les valeurs de p strictement inférieures à 0,05 étaient considérées comme significatives.

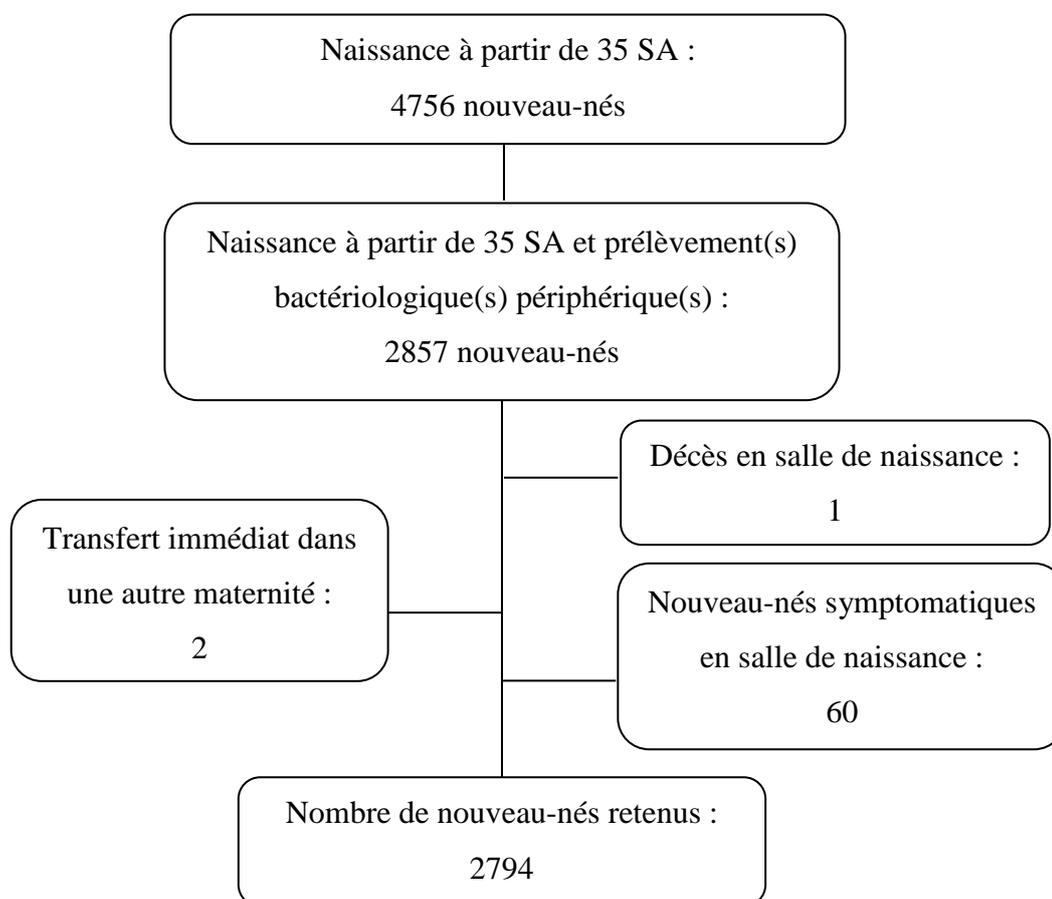
# Troisième partie

## Résultats

### 3.1. Description générale des populations étudiées

En 2013, à la maternité Port-Royal, sur 4756 enfants nés à 35 SA ou plus, 2857 ont eu des prélèvements bactériologiques périphériques en salle de naissance (60,07 %, IC95 % [59-61]). Parmi ceux-ci, un enfant est décédé au cours de l'expulsion, 2 ont été transférés immédiatement dans une autre maternité et 60 nouveau-nés ont présenté des signes cliniques infectieux en salle de naissance (Figure 1).

En 2015, sur 4785 naissances à 35 SA et plus à la maternité Port-Royal, 2532 enfants ont eu des prélèvements bactériologiques périphériques à la naissance (soit 52,91 %, IC95 % [52-54]). Parmi eux, 33 ont été symptomatiques dès la salle de naissance (Figure 2).



*Figure 1 : Diagramme des flux 2013*

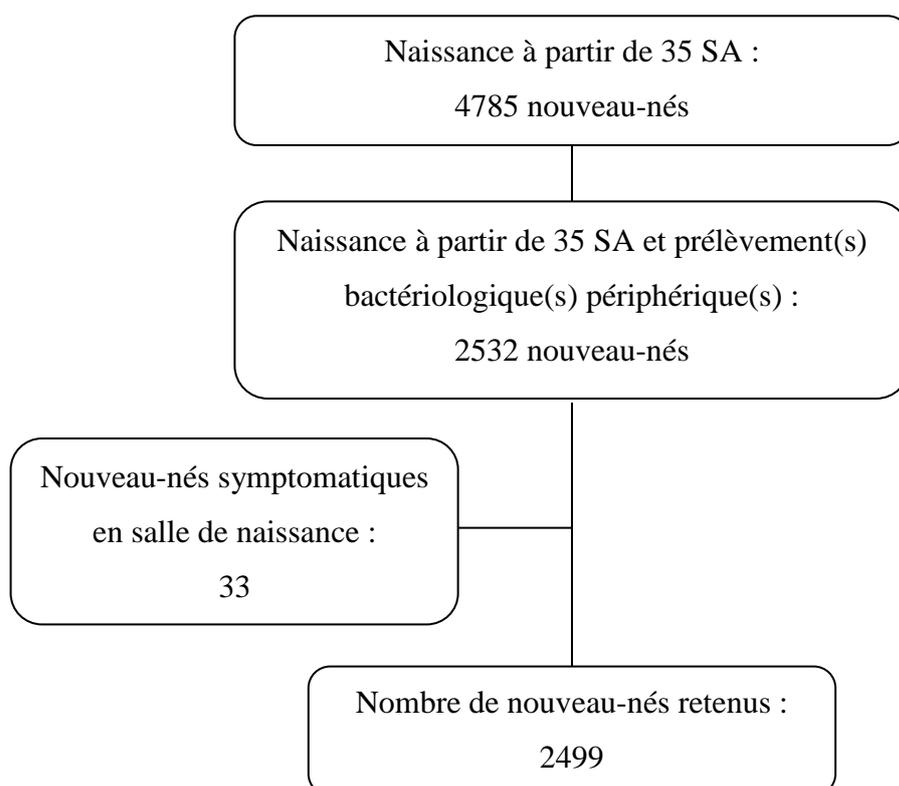


Figure 2 : Diagramme des flux 2015

	<b>2013</b> <i>N = 2794</i> <i>n (%)</i> <i>m ± sd</i>	<b>2015</b> <i>N = 2499</i> <i>n (%)</i> <i>m ± sd</i>	<b>p</b> <i>(Student</i> <i>ou Chi<sup>2</sup>)</i>
<b>Terme de naissance (SA)</b>	39,33 ± 1,55	39,32 ± 1,55	0,83
< 37 SA	231 (8,27)	203 (8,12)	0,85
<b>Voie d'accouchement</b>			
Voie basse	2124 (76,02)	1996 (79,87)	< 0,01
Césarienne avant travail	186 (6,66)	114 (4,56)	
Césarienne pendant travail	477 (17,07)	383 (15,33)	
<b>DOO</b>			
< 12h	1377 (64,14)	1231 (54,13)	< 0,01
12h ≤ DOO < 18h	236 (10,99)	301 (13,24)	
≥ 18h	534 (24,87)	742 (32,63)	
<b>Liquide amniotique méconial à la naissance</b>	417 (14,92)	372 (14,89)	0,97
<b>Antibioprophylaxie durant le travail</b>	1313 (46,99)	1370 (54,82)	< 0,01
<b>Prélèvements vaginaux positifs au SGB</b>	704 (27,00)	624 (26,34)	0,60
<b>Fièvre maternelle durant le travail</b>	230 (8,23)	270 (10,80)	< 0,01
<b>Tachycardie fœtale durant le travail</b>	51 (1,83)	51 (2,04)	0,57
<b>Hospitalisation immédiate</b>	209 (7,48)	182 (7,28)	0,78

Tableau 1 : Caractéristiques générales per-natales des populations

Les caractéristiques générales per-natales des nouveau-nés asymptomatiques de 35 SA et plus à risque d'infection ont été représentées dans le tableau 1. Nous pouvons remarquer que les durées d'ouverture de l'œuf (DOO) étaient significativement plus prolongées dans la population de 2015 que dans celle de 2013 ( $p < 0,01$ ), ce qui peut expliquer des nombres significativement plus importants d'antibioprophylaxies (46,99 % versus 54,82 % ;  $p < 0,01$ ) et de fièvres maternelles per-partum (8,23 % versus 10,80 % ;  $p < 0,01$ ), sans différence significative de portage de SGB par ailleurs (27,00 % versus 26,34 % ;  $p = 0,60$ ). En 2015, la voie basse a été significativement plus privilégiée qu'en 2013 ( $p < 0,01$ ), mais avec les différentes voies d'accouchement dans les mêmes proportions et ordres de grandeur pour les deux années.

### 3.2. Caractéristiques des enfants asymptomatiques hospitalisés

	<b>2013</b> <i>N = 34</i> <i>n (%)</i> <i>m ± sd</i>	<b>2015</b> <i>N = 21</i> <i>n (%)</i> <i>m ± sd</i>	<i>p</i> (Student, Mann- Whitney, Fisher ou Chi <sup>2</sup> )
<b>Terme de naissance (SA)</b>	39,51 ± 1,54	39,18 ± 2,04	0,51
< 37 SA	2 (5,88)	4 (19,05)	0,19
<b>Poids de naissance (grammes)</b>	3224,71 ± 511,07	3177,62 ± 586,44	0,76
<b>Voie d'accouchement</b>			
Voie basse	26 (76,47)	16 (76,19)	1,00
Césarienne pendant travail	8 (23,53)	5 (23,81)	
<b>DOO</b>			
< 12h	21 (61,76)	7 (33,33)	0,11
12h ≤ DOO < 18h	4 (11,76)	5 (23,81)	
≥ 18h	9 (26,47)	9 (42,86)	
<b>Liquide amniotique méconial à la naissance</b>	9 (26,47)	5 (23,81)	1,00
<b>Antibioprophylaxie durant le travail</b>	24 (70,59)	15 (71,43)	1,00
<b>Fièvre maternelle durant le travail</b>	18 (52,94)	14 (66,67)	0,47
Température maximale (°C)	38,60 ± 0,40	38,56 ± 0,35	0,79
<b>Tachycardie fœtale durant le travail</b>	14 (41,18)	5 (23,81)	0,31

*Tableau 2 : Caractéristiques générales per-natales des enfants asymptomatiques hospitalisés*

Les caractéristiques générales per-natales des nouveau-nés de notre population hospitalisés en néonatalogie pour antibiothérapie ont été représentées dans le tableau 2. Nous pouvons remarquer que les deux échantillons sont comparables, qu'il n'y a pas plus d'infections chez les prématurés que chez les nouveau-nés à terme (5,88 % versus 19,05 % ;  $p = 0,19$ ) et que plus de la moitié des enfants suspects d'infection sont nés dans un contexte de fièvre maternelle (52,94 % versus 66,67 % ;  $p = 0,47$ ).

### 3.3. Principaux résultats

#### 3.3.1. PCT au cordon et CRP réalisées chez les enfants à risque

	<b>2013</b> <i>N = 2794</i> <i>n (%)</i> <i>m ± sd</i>	<b>2015</b> <i>N = 2499</i> <i>n (%)</i> <i>m ± sd</i>	<b>p</b> <i>(Chi<sup>2</sup> ou</i> <i>Mann-</i> <i>Whitney)</i>
<b>Nombre de PCT dosées au cordon</b>	90 (3,22)	431 (17,25)	< 0,01
<b>Nombre de CRP prélevées</b>	858	612	< 0,01
Salle de naissance	84 (9,79)	25 (4,08)	
Suites de couches	774 (90,21)	587 (95,91)	
<b>Nombre de CRP prélevées par enfant</b>	1,36 ± 0,65	1,29 ± 0,60	0,02

Tableau 3 : PCT au cordon et CRP réalisées chez les nouveau-nés à risque d'infection

Les nombres de PCT au cordon et de CRP ayant été réalisées chez les nouveau-nés de nos populations d'étude, ainsi que le nombre moyen de CRP prélevées chez les enfants concernés, ont été représentés dans le tableau 3. Nous pouvons remarquer une diminution significative des prélèvements de CRP en salle de naissance et en suites de couches ( $p < 0,01$ ). En 2013, 22,55 % (IC95 % [21-24]) des nouveau-nés asymptomatiques à risque d'infection précoce ont eu au moins un prélèvement de CRP, contre 19,05 % (IC95 % [18-21]) en 2015 ( $p < 0,01$ ). Les nouveau-nés ont également eu significativement moins de prélèvements itératifs de CRP en 2015 qu'en 2013 (1,36 ± 0,65 versus 1,29 ± 0,60 ;  $p = 0,02$ ). 28,89 % (IC95 % [25-32]) des enfants ont eu plus d'un dosage de CRP en 2013, contre 22,06 % (IC95 % [18-26]) en 2015 ( $p = 0,01$ ).

### 3.3.2. Classification des nouveau-nés hospitalisés pour suspicion d'infection

	<b>2013</b> <i>N = 2854</i> <i>n (%)</i> <i>m ± sd</i>	<b>2015</b> <i>N = 2532</i> <i>n (%)</i> <i>m ± sd</i>	<b>p</b> <i>(Chi<sup>2</sup> ou Fisher)</i>
<b>Total hospitalisations pour antibiothérapie</b>	94 (3,29)	54 (2,13)	< 0,01
<b>Nouveau-nés asymptomatiques traités</b>	34 (1,19)	21 (0,83)	0,19
Non confirmés	8 (23,53)	6 (28,57)	0,81
Possibles	8 (23,53)	3 (14,29)	
Probables	18 (52,94)	12 (57,14)	
<b>Nouveau-nés symptomatiques traités</b>	60 (2,10)	33 (1,30)	0,02
Non confirmés	33 (55,00)	21 (63,64)	0,55
Possibles	20 (33,33)	7 (21,21)	
Probables	6 (10,00)	5 (15,15)	
Certains	1 (1,67)	0 (0,00)	

Tableau 4 : Classification des nouveau-nés hospitalisés pour suspicion d'infection

Les nouveau-nés de 35 SA et plus, ayant eu des prélèvements bactériologiques périphériques en salle de naissance puis hospitalisés en néonatalogie pour antibiothérapie, ont été classés selon leur statut infectieux et représentés dans le tableau 4. Nous pouvons constater une diminution significative du nombre d'hospitalisations pour suspicion d'infection en 2015 par rapport à 2013 (3,29 % versus 2,13 % ;  $p < 0,01$ ), sans différence significative dans la répartition de ces enfants. Cependant, cette diminution est plus marquée chez les nouveau-nés symptomatiques que pour les asymptomatiques (1,19 % versus 0,83 % ;  $p = 0,19$ ). Seul un nouveau-né a présenté une infection certaine (hémoculture positive à *E. coli*) en 2013. Nous pouvons également remarquer que la majorité des enfants asymptomatiques traités par antibiothérapie présentaient une infection probable (52,94 % en 2013 et 57,14 % en 2015) alors que pour plus de la moitié des nouveau-nés symptomatiques, l'infection n'a pas été confirmée (55,00 % en 2013 et 63,64 % en 2015).

Le taux d'incidence de l'infection néonatale précoce chez les enfants nés à partir de 35 SA à la maternité Port-Royal était donc de 1,16 % en 2013 (comprenant également 2 nouveau-nés infectés probable et possible, avec anamnèses infectieuses négatives à l'accouchement) et 0,56 % en 2015 ( $p < 0,01$ ).

### 3.4. Prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection

	<b>2013</b> <i>N = 34</i> <i>n (%)</i> <i>m ± sd</i>	<b>2015</b> <i>N = 21</i> <i>n (%)</i> <i>m ± sd</i>	<b>p</b> <i>(Student,</i> <i>Fisher ou</i> <i>Chi<sup>2</sup>)</i>
<b>PCT au cordon</b>	12 (35,29)	14 (66,67)	0,05
≥ 0,6 µg/L	8 (66,67)	7 (50,00)	0,45
<b>CRP ≥ 10 mg/L</b>			
J0	14 (53,85)	6 (42,86)	0,74
J1	20 (83,33)	10 (71,43)	0,43
J2	14 (82,35)	6 (66,67)	0,63
J3	8 (50,00)	2 (33,33)	0,65
<b>Germes identifiés</b>			
<i>E. coli</i>	12 (35,29)	9 (42,86)	0,78
SGB	10 (29,41)	4 (19,05)	0,53
Autres	5 (14,71)	5 (23,81)	0,48
Absence de germe	9 (26,47)	6 (28,57)	1,00
<b>Début antibiothérapie</b>			
J0	23 (67,65)	15 (71,43)	0,51
J1-J2	10 (29,41)	4 (19,05)	
≥ J3	1 (2,94)	2 (9,52)	
<b>Antibiotiques associés à la gentamicine</b>			
Amoxicilline seule	14 (41,18)	12 (57,14)	0,29
Céfotaxime seul ou associé à l'amoxicilline	19 (55,88)	9 (42,86)	
<b>Durée antibiothérapie (jours)</b>	5,47 ± 1,62	5,33 ± 1,88	0,78

*Tableau 5 : Prise en charge des nouveau-nés asymptomatiques suspects d'infection*

Les profils infectieux et les prises en charge des enfants de notre population hospitalisés en néonatalogie pour suspicion d'infection ont été représentés dans le tableau 5. J0, J1, J2 et J3 correspondent respectivement au jour de naissance, ainsi qu'au premier, deuxième et troisième jour de vie. Nous pouvons constater que les deux échantillons sont comparables.

Pour les deux années, plus de la moitié des enfants asymptomatiques hospitalisés ont eu une PCT au cordon positive (66,67 % versus 53,85 % ;  $p = 0,69$ ). Les CRP étaient plus élevées au premier et deuxième jour de vie qu'à J0 et J3.

Nous pouvons également remarquer une diminution non significative des infections néonatales au SGB au profit d'autres germes, et plus spécifiquement d'*E. coli* (29,41 % versus 19,05 % ;  $p = 0,53$  pour le SGB et 35,29 % versus 42,86 % ;  $p = 0,78$  pour *E. coli*), ainsi qu'une moindre utilisation du Céfotaxime en 2015 par rapport à 2013 (55,88 % versus 42,86 % ;  $p = 0,29$ ). Par ailleurs, chez les enfants infectés à *E. coli*, 91,67 % (IC95 % [75-100]) d'entre eux ont reçu du Céfotaxime en 2013, et 88,89 % (IC95 % [65-100]) en 2015.

Il n'y a pas de différence significative pour le jour d'initiation de l'antibiothérapie ni pour la durée de celle-ci ( $5,47 \pm 1,62$  jours versus  $5,33 \pm 1,88$  jours ;  $p = 0,78$ ).

### 3.5. Valeur diagnostique de la PCT au cordon

	%	IC95 %
<b>Sensibilité</b>	62,50	[23-100]
<b>Spécificité</b>	93,62	[91-96]
<b>Valeur prédictive positive</b>	15,63	[3-29]
<b>Valeur prédictive négative</b>	99,25	[98-100]

*Tableau 6 : Valeur diagnostique de la PCT au cordon en 2015*

La valeur diagnostique de la PCT dosée au cordon ombilical pour notre population de 2015 a été représentée dans le tableau 6. Les nouveau-nés ayant été précédemment qualifiés d'infectés certains, probables ou possibles ont été considérés comme infectés. Ceux pour lesquels l'infection n'a pas été confirmée et les enfants n'ayant pas été hospitalisés pour antibiothérapie ont été considérés comme non-infectés. Dans notre population, 7 nouveau-nés infectés n'ont pas eu de PCT au cordon, dont 3 pour lesquels elle était indiquée.

# Quatrième partie

## Discussion

### 4.1. Résumé des principaux résultats

Nous avons mis en évidence une diminution significative du nombre total de CRP prélevées chez les nouveau-nés asymptomatiques à risque d'infection précoce, depuis la mise en place du protocole incluant la PCT au cordon ( $p < 0,01$ ). Moins d'enfants ont été prélevés et, lorsqu'ils l'étaient, il y a eu moins de dosages itératifs ( $1,36 \pm 0,65$  versus  $1,29 \pm 0,60$  ;  $p = 0,02$ ).

Le nombre d'hospitalisations pour suspicion d'infection a été significativement réduit depuis la mise en œuvre du protocole intégrant la PCT au cordon (3,29 % versus 2,13 % ;  $p < 0,01$ ). Mais cette diminution était plus marquée pour les nouveau-nés symptomatiques (2,10 % versus 1,30 % ;  $p = 0,02$ ). Pour les enfants asymptomatiques de notre étude, cette réduction n'atteint pas le seuil de significativité (1,19 % versus 0,83 % ;  $p = 0,19$ ).

Chez les nouveau-nés asymptomatiques hospitalisés pour antibiothérapie, nous ne mettons pas en évidence de différence significative dans leurs prises en charge depuis l'utilisation de la PCT au cordon, y compris dans la durée du traitement ( $5,47 \pm 1,62$  jours versus  $5,33 \pm 1,88$  jours ;  $p = 0,78$ ).

Enfin, pour notre population de 2015, la probabilité qu'un enfant ne soit pas infecté lorsque la PCT au cordon est négative (VPN) était de 99,25 % (IC95 % [98-100]) et celle d'être infecté lorsque la PCT au cordon est positive (VPP) était de 15,63 % (IC95 % [3-29]).

### 4.2. Discussion des résultats

La population de 2015 présentait plus de critères anamnestiques en faveur d'une infection materno-fœtale que celle de 2013. Néanmoins, nous pouvons remarquer qu'il y a eu significativement moins de prélèvements bactériologiques périphériques en salle de naissance cette année-là (60,07 % versus 52,91 % ;  $p < 0,01$ ). Cela peut s'expliquer par la modification des recommandations des pédiatres de la maternité Port-Royal entre les deux années (disparition de l'indication de prélèvements bactériologiques périphériques en cas de liquide amniotique méconial isolé et de liquide teinté, et apparition de leur indication pour prématurité et RPM  $< 37$  SA) (*cf. annexes 1 et 2*). En revanche, nos populations étaient comparables pour les autres caractéristiques générales per-natales.

Concernant les nouveau-nés asymptomatiques hospitalisés pour antibiothérapie, leurs caractéristiques générales ne différaient pas entre les deux échantillons, ce qui est primordial pour la validité de nos résultats.

#### ***4.2.1. Dosages de la CRP chez les nouveau-nés à risque d'infection***

La CRP est le marqueur biologique le plus couramment utilisé pour le diagnostic de l'infection néonatale précoce [2]. Du fait de son délais d'élévation (environ 12 heures), chez les enfants à risque, l'ANAES recommande depuis 2002 de répéter le dosage de la CRP 12 à 24 heures après la naissance en cas de normalité. La cinétique de la CRP permet d'apprécier l'efficacité et adapter la durée de l'antibiothérapie chez les enfants probablement infectés [1].

Dans notre étude, suite à la mise en place de l'algorithme intégrant la PCT au cordon, le nombre total de CRP prélevées chez les nouveau-nés à risque infectieux a été significativement diminué ( $p < 0,01$ ), de même que le nombre moyen de dosages de CRP par enfant ( $1,36 \pm 0,65$  versus  $1,29 \pm 0,60$  ;  $p = 0,02$ ).

Ainsi, moins de nouveau-nés ont été prélevés (22,55 % versus 19,05 % ;  $p < 0,01$ ) et, parmi ceux-ci, moins d'enfants ont eu plusieurs dosages de CRP (28,89 % versus 22,06 % ;  $p = 0,01$ ). Ces résultats sont concordants avec différentes études.

Les études de Cabaret et al. et Lencot et al. comparaient toutes deux l'algorithme usuel de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection précoce à un nouvel algorithme remplaçant l'analyse du liquide gastrique par la PCT dosée au cordon ombilical. Elles retrouvaient un nombre de bilans infectieux (comprenant NFS, CRP et hémoculture) significativement moindre dans le second groupe que dans celui de l'algorithme usuel (13,1 % versus 42,2 % ;  $p < 0,05$  pour l'étude de Cabaret et 12,7 % versus 39,6 % ;  $p < 0,005$  pour celle de Lencot) [19,20].

Ces deux études réalisées dans un CHU français en 2011 et 2012 incluaient tous les nouveau-nés à risque d'infection précoce selon les critères de l'ANAES, symptomatiques ou non et quel que soit leur terme de naissance [19,20].

Dans une autre étude rétrospective menée en Espagne en 2015, qui évaluait l'intérêt de la PCT au cordon dans le diagnostic de l'infection néonatale précoce, Oria de Rueda Salguero et al. observaient une diminution du nombre de bilans biologiques réalisés chez les enfants à risque depuis la mise en place de ce nouveau protocole, non documentée par une analyse statistique [18].

Tout comme les deux études précédentes, celle-ci incluait également tous les nouveau-nés à risque d'infection précoce (critères identiques à ceux de l'ANAES), quel que soit leur terme de naissance, ayant eu un dosage de PCT au cordon [18].

#### ***4.2.2. Antibiothérapies et hospitalisations chez les nouveau-nés à risque d'infection***

Depuis 2002, l'ANAES recommande l'initiation immédiate d'une antibiothérapie probabiliste chez tout nouveau-né présentant une symptomatologie compatible avec une infection. Chez le nouveau-né asymptomatique, la mise en route de ce traitement repose sur un faisceau d'arguments (anamnestiques, biologiques et bactériologiques). L'antibiothérapie est également recommandée lors d'un contexte de chorioamniotite ou de jumeau infecté [1].

Dans notre étude, nous observons significativement moins d'enfants hospitalisés pour antibiothérapie depuis l'intégration du dosage de la PCT au cordon dans le protocole de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection précoce, qu'ils soient symptomatiques ou non (3,29 % versus 2,13 % ;  $p < 0,01$ ). Cette différence était cependant moins marquée chez les nouveau-nés asymptomatiques (1,19 % versus 0,83 % ;  $p = 0,19$ ). Nous pouvons supposer que la PCT au cordon ait permis une meilleure discrimination des enfants symptomatiques puisqu'il y a eu significativement moins d'antibiothérapies dans cet échantillon (2,10 % versus 1,30 % ;  $p = 0,02$ ).

Effectivement, le symptôme le plus fréquent est la détresse respiratoire [21]. Dans le doute, l'ANAES recommande le traitement immédiat par antibiotiques [1], mais une PCT normale a permis aux pédiatres de sursoir à l'antibiothérapie lorsque l'évolution clinique était rapidement favorable. Ceci étant également le cas devant un tableau de chorioamniotite. Ainsi, l'utilisation de la PCT au cordon a conduit les pédiatres à s'éloigner des recommandations de l'ANAES [1].

Au total, suite à la mise en place de notre algorithme, les antibiothérapies ont réduit de 43 % chez les nouveau-nés à risque d'infection précoce. Nous n'observons, en revanche, pas de différence significative dans la durée moyenne des traitements antibiotiques ( $5,47 \pm 1,62$  jours versus  $5,33 \pm 1,88$  jours ;  $p = 0,78$ ).

Dans leur étude, Cabaret et al. retrouvaient significativement moins d'expositions aux antibiotiques chez les nouveau-nés à risque d'infection précoce selon l'algorithme incluant la PCT au cordon qu'avec l'algorithme usuel (13,1 % versus 16,7 % ;  $p < 0,05$ ) [19]. Nous remarquons une prévalence de l'infection néonatale précoce beaucoup plus importante que dans notre étude, mais Cabaret et al. incluaient également les nouveau-nés de moins de 28 SA.

De même, dans une étude prospective, Faverge et al. observaient une diminution des antibiothérapies de 66 % suite à la mise en place d'un protocole de diagnostic de l'infection materno-fœtale, intégrant notamment le dosage de la PCT au cordon ombilical. Cependant, ils estimaient que cette diminution était trop importante pour être uniquement expliquée par ce nouveau protocole. La PCT était mesurée aux cordons ombilicaux de tous les enfants nés durant leur période d'étude (à risque infectieux ou non) [17].

Dans l'étude de Lencot et al., le nombre d'antibiothérapies était significativement moindre dans le groupe « PCT au cordon » que pour l'algorithme usuel (8,9 % versus 13,3 % ;  $p < 0,005$ ), mais ils n'observaient pas de diminution significative des hospitalisations (27,3 % versus 28,4 % ;  $p$  non renseigné) [20].

Enfin, Oria de Rueda Salguero et al. retrouvaient également une diminution du nombre de nouveau-nés exposés à une antibiothérapie probabiliste [18].

Il n'a été retrouvé aucune étude sur la PCT au cordon s'intéressant à la durée des antibiothérapies.

#### ***4.2.3. Valeur diagnostique de la PCT au cordon***

Dans notre étude, la PCT au cordon ombilical présentait une faible sensibilité et VPP pour notre population de 2015 : 62,50 % pour la sensibilité (IC95 % [23-100]), contre 87,5 à 100 % dans la littérature [14,15,18] ; ainsi que 15,63 % pour la VPP (IC95 % [3-29]), contre 28 à 87,5 % dans la littérature [14-16,18]. C'est-à-dire qu'en cas de PCT positive, seulement 15,63 % des nouveau-nés étaient réellement infectés. Cette différence aurait pu être atténuée si tous les nouveau-nés infectés avaient eu une PCT au cordon lorsqu'elle était indiquée. Dans notre population, parmi les enfants infectés, trois n'ont pas eu de PCT au cordon alors qu'ils en présentaient les indications.

En revanche, nous retrouvons une spécificité et une VPN respectivement de 93,62 % (IC95 % [91-96]) et 99,25 % (IC95 % [98-100]), concordant avec les résultats de la littérature [14-18]. La PCT dosée au cordon ombilical est donc un bon marqueur pour éliminer une infection néonatale précoce.

Dans notre étude, nous retrouvons 3 enfants à priori infectés, malgré une PCT négative :

- Enfant n°1 :
  - *Critères anamnestiques* : Fièvre maternelle à 38,9 °C et antibioprophylaxie durant le travail, tachycardie fœtale en fin de travail, liquide amniotique méconial à l'expulsion, DOO > 12 heures.
  - *PCT au cordon* : 0,18 µg/L
  - *Examen clinique* : Détresse respiratoire initiale puis examen sans particularité.
  - *Bactériologie* : Négative
  - *CRP* : Maximale à 64 mg/L à J2
  - *Antibiothérapie* : Amoxicilline pendant 7 jours
  - *Conclusion* : Infection possible dans un contexte de chorioamniotite.
  
- Enfant n°2 :
  - *Critères anamnestiques* : Naissance à 36 SA + 5 jours, fièvre maternelle à 38,3 °C, antibioprophylaxie et subtachycardie fœtale durant le travail, DOO de 17 jours.
  - *PCT au cordon* : 0,16 µg/L
  - *Examen clinique* : Sans particularité
  - *Bactériologie périphérique* : Positive à *Streptococcus oralis*
  - *Hémoculture* : Négative
  - *CRP* : Maximale à 25 mg/L à H12
  - *Antibiothérapie* : Amoxicilline pendant 7 jours
  - *Conclusion* : Infection probable dans un contexte de chorioamniotite.
  
- Enfant n°3 :
  - *Critères anamnestiques* : Naissance à 36 SA + 1 jour, antibioprophylaxie durant le travail, DOO de 84 heures.
  - *PCT au cordon* : 0,10 µg/L
  - *Examen clinique* : Sans particularité
  - *Bactériologie périphérique* : Positive à *E. coli*
  - *Hémoculture* : Négative
  - *CRP* : Maximale à 31,1 mg/L à J1
  - *Antibiothérapie* : Céfotaxime pendant 5 jours
  - *Conclusion* : Infection probable.

Vu le contexte, l'enfant n°1 a été traité dès la naissance, mais aucun germe n'a été retrouvé. La CRP ne s'est élevée qu'au 2<sup>ème</sup> jour de vie. On peut donc se demander si cette élévation n'était pas due à une autre cause (une veinite, par exemple).

Concernant les enfants n°2 et 3, l'infection a été considérée comme probable du fait de l'identification d'un germe pathogène et de l'élévation « modérée » de la CRP (respectivement 25 et 31,1 mg/L). L'enfant n°2 a présenté un ictère à bilirubine non conjuguée dès J0, ceci pouvant également expliquer une CRP décalée à H12. Par ailleurs, pour ces deux enfants, la CRP s'est négativée dès le lendemain de l'initiation de l'antibiothérapie. Cette diminution aussi précoce semble trop importante pour être uniquement expliquée par le traitement antibiotique.

Nous pouvons en conclure que les 3 faux négatifs retrouvés dans notre étude ne peuvent pas être réellement considérés comme tels, étant donné l'incertitude diagnostique de ces trois infections.

### **4.3. Points forts**

Notre étude portait sur de larges populations : 2794 nouveau-nés en 2013 et 2499 en 2015, ce qui est plus importants que toutes celles citées précédemment [14-20]. Elle a été réalisée dans un seul centre, une maternité universitaire de type III, limitant ainsi les biais dus aux différences de pratiques et permettant également la pluralité des individus (grossesses physiologiques et pathologiques, naissances à terme et prématurées).

Les deux populations ont été sélectionnées selon les mêmes critères. Les nouveau-nés de moins de 35 SA ont été exclus car nous nous intéressions aux enfants non hospitalisés d'emblée, ce qui nous permet également de nous affranchir des éventuelles élévations physiologiques de la PCT au cordon décrites à ces termes par Joram et al. en 2011 [15]. De plus, à notre connaissance, notre étude est la seule s'étant intéressée spécifiquement aux nouveau-nés asymptomatiques en salle de naissance [14-20].

Les conséquences du dosage de la PCT au cordon dans la prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection précoce ont été peu étudiées dans la littérature scientifique, ce qui donne tout son intérêt à notre étude. Les deux principales études retrouvées diffèrent de la nôtre en remplaçant l'analyse du liquide gastrique par le dosage de la PCT au cordon ombilical [19-20]. La maternité Port-Royal a choisi de conserver le prélèvement de liquide gastrique afin de pouvoir identifier les germes impliqués dans les infections néonatales précoces et adapter les antibiothérapies. En effet, 41,18 % (IC95 % [13-69]) des nouveau-nés hospitalisés pour antibiothérapie en 2013, et 57,14 % (IC95 % [26-88]) en 2015, n'ont pas reçu de céphalosporine.

## 4.4. Limites et biais

Il s'agissait d'une étude de type avant – après, donc de faible niveau de preuve.

Notre étude a été réalisée dans un seul centre, ce qui limite les biais dus aux différences de pratiques. Cependant, outre l'intégration du dosage de la PCT au cordon ombilical dans le protocole de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection précoce, les pédiatres ont légèrement modifié les indications aux prélèvements bactériologiques périphériques en 2015 (*cf. annexes 1 et 2*). Cela aurait pu induire une différence entre nos deux populations concernant les taux de prématurités et de liquides amniotiques méconiaux. Or, ces deux variables n'étaient pas significativement différentes dans les deux populations. Ce changement de pratiques n'a donc pas eu de répercussion pour notre étude.

Par contre, nos populations diffèrent sur la durée d'ouverture de l'œuf, la fièvre maternelle et l'antibioprophylaxie per-partum, avec une augmentation en 2015. Nous aurions donc dû observer une augmentation du nombre de prélèvements bactériologiques périphériques en salle de naissance pour cette année, ce qui n'a pas été le cas, bien au contraire. Cette diminution des prélèvements périphériques (60,07 % versus 52,91 % ;  $p < 0,01$ ) provient probablement du fait de la modification des critères anamnestiques conduisant à les réaliser à la naissance. Aucun enfant considéré comme étant non à risque infectieux (c'est-à-dire, n'ayant pas eu de prélèvement périphérique bactériologique) n'a été hospitalisé pour traitement antibiotique en 2015, contrairement à 2013.

Notre recueil de données pour les deux populations a été réalisé grâce au logiciel de codage DIAMM de la maternité. Or, cette base de données n'est pas parfaite. En effet, certaines variables avaient été mal renseignées. Par exemple, pour la durée d'ouverture de l'œuf (DOO), calculée à partir des dates et heures de rupture des membranes et de naissance, les dates de rupture ont très souvent été non ou mal renseignées (23,16 % pour la population de 2013 et 9,00 % pour celle de 2015). Ceci pouvant expliquer la différence significative de DOO entre les deux populations ( $p < 0,01$ ).

En 2013, 90 PCT au cordon ont été réalisées (soit 3,22 % des nouveau-nés à risque). En effet, quelques études sur l'intérêt de la PCT au cordon ayant déjà été publiées, les pédiatres l'ont prescrite, hors protocole, dans certaines situations particulièrement à risque d'infection néonatale précoce. Parmi les enfants hospitalisés pour antibiothérapie, 35,29 % avaient eu une PCT. Dans 66,67 % des cas, celle-ci était positive (versus 50,00 % en 2015). La sensibilité de la PCT est

meilleure en 2013 qu'en 2015 car seuls les nouveau-nés les plus à risque ont été prélevés. La population cible était mieux sélectionnée.

Notre étude présentait donc des biais, mais nos effectifs sont historiques et nos résultats cohérents avec ceux de la littérature scientifique. Elle a été menée dans une maternité de type III, accueillant les grossesses pathologiques et ayant un service de réanimation néonatale, afin que nos résultats soient généralisables à l'ensemble de la population.

## **4.5. Implications et perspectives**

D'après nos résultats, le dosage de la PCT au cordon chez les nouveau-nés à risque d'infection précoce permet une limitation des prélèvements de CRP en maternité, ainsi qu'un moindre recours aux antibiotiques, notamment chez les enfants présentant des signes cliniques non spécifiques de l'infection (le plus fréquent étant la détresse respiratoire [21]), sans prendre le risque de ne pas diagnostiquer un nouveau-né infecté.

De ce fait, le risque d'effets indésirables et de développement de résistances aux antibiotiques serait diminué, ainsi que la douleur provoquée par la multiplicité des prélèvements chez le nouveau-né. De plus, en évitant l'hospitalisation et des prélèvements, sources d'angoisse, le lien mère-enfant et l'allaitement maternel seraient favorisés [14-20].

Suite à notre étude, nous pourrions envisager de ne plus effectuer de bilan biologique lorsque la PCT est négative, quel que soit le résultat des prélèvements bactériologiques périphériques, en s'appuyant sur la normalité de l'examen clinique à J2 et le jour de la sortie.

Dans l'objectif de limiter l'analyse des prélèvements bactériologiques périphériques à la naissance, utile pour adapter l'antibiothérapie au germe identifié, nous pourrions effectuer ces prélèvements aux nouveau-nés à risque infectieux, nécessitant un dosage de PCT au cordon, et ne les adresser au laboratoire uniquement en cas de PCT positive ou de symptomatologie compatible avec une infection.

Les principaux intérêts de la PCT dosée au cordon ombilical par rapport à la CRP sérique dans le diagnostic de l'infection néonatale précoce sont :

- Avant tout, une meilleure VPN [14-18],
- Un résultat contributif dès la naissance [14-18],
- Un prélèvement indolore pour le nouveau-né et plus simple à réaliser pour la Sage-Femme.

Cependant, ce prélèvement n'est réalisable qu'immédiatement après la naissance, lorsque la délivrance n'a pas encore eu lieu. Il doit donc être anticipé en per-partum selon l'anamnèse infectieuse et son analyse doit être possible dans la maternité.

De plus, nous retrouvons dans notre étude une faible VPP pour la PCT au cordon en 2015 (15,63 % ; IC95 % [3-29]). Il serait intéressant d'étudier quels sont les facteurs favorisant une élévation de celle-ci, en dehors de l'infection.

Enfin, le dosage de la PCT au cordon ombilical a un coût de 21,60 €, contre 2,70 € pour la CRP sérique. Ce coût étant à relativiser face à la diminution des prélèvements et des hospitalisations en néonatalogie pour suspicion d'infection précoce. L'intérêt économique du dosage de la PCT au cordon ombilical devrait également être étudié.

Tout comme la maternité Port-Royal, plusieurs établissements français utilisent la PCT au cordon dans le diagnostic de l'infection néonatale précoce (*cf. annexe 3*). A commencer par le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes, qui propose de remplacer l'analyse du liquide gastrique par le dosage de la PCT au cordon [19,20].

De nouvelles recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de l'infection néonatale précoce sont actuellement en cours d'élaboration, comporteront-elles le dosage de la PCT au cordon ?

## Conclusion

De par sa prévalence et sa morbidité, l'infection néonatale précoce est un enjeu majeur pour les pédiatres et les Sages-Femmes en maternité. La non spécificité des signes cliniques et de la CRP, le marqueur biologique le plus couramment utilisé, rend le diagnostic difficile et, par conséquent, entraîne un sur-traitement antibiotique probabiliste et des prélèvements itératifs chez les nouveau-nés à risque infectieux. Ainsi, plusieurs auteurs ont étudié le dosage de la PCT au cordon, qui est apparue comme un meilleur marqueur de l'infection néonatale précoce que la CRP. Si la valeur diagnostique de la PCT au cordon a largement été prouvée, son intégration dans l'algorithme de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection précoce a été peu étudiée, notamment chez les enfants asymptomatiques de 35 SA et plus. Notre étude s'est donc principalement intéressée à ces enfants, surveillés par les Sages-Femmes en maternité.

Nous avons comparé les nombres de CRP prélevées et d'hospitalisations pour antibiothérapie chez les enfants asymptomatiques à risque infectieux, nés à la maternité Port-Royal avant et après l'intégration du dosage de la PCT au cordon à l'algorithme de prise en charge de ces nouveau-nés. Nos résultats démontrent une diminution significative des prélèvements de CRP chez les nouveau-nés asymptomatiques, ainsi qu'un moindre recours aux antibiotiques pour l'ensemble des nouveau-nés à risque infectieux de 35 SA et plus, avec une différence non significative pour les enfants asymptomatiques ; sans prendre le risque de ne pas diagnostiquer un nouveau-né infecté.

Il serait intéressant d'étudier l'impact économique de ce nouvel algorithme de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection précoce, ainsi que les facteurs favorisant une élévation de la PCT au cordon, en dehors d'une infection. Enfin, les recommandations de l'ANAES devraient bientôt être réévaluées et l'intégration du dosage de la PCT au cordon y serait souhaitable.

# Bibliographie

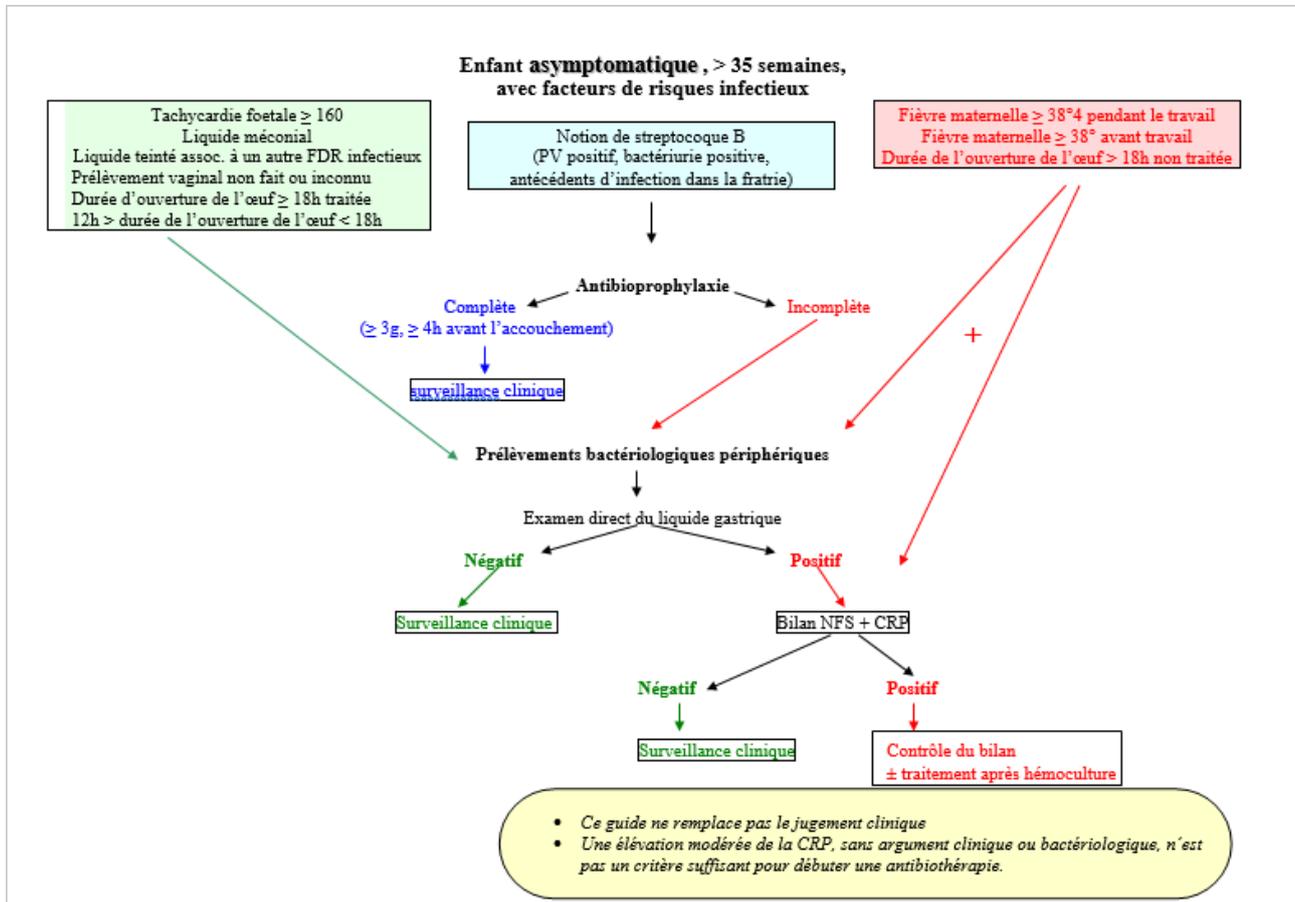
1. AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE. *Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né - Recommandations*. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé; 2002 sept p. 1-15.
2. AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE. *Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né - Argumentaire*. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé; 2002 sept p. 1-127.
3. AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE. *Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce - Recommandations*. 2001 sept p. 1-13.
4. KUHN P, DHEU C, BOLENDER C, CHOIGNOT D, KELLER L, DEMIL H, et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics: Distribution of early-onset neonatal sepsis. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 27 mai 2010;24(5):479-87.
5. STOLL BJ, HANSEN NI, SANCHEZ 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;817-26.
6. GASCHIGNARD J, LEVY C, BINGEN E, COHEN R. Épidémiologie des méningites néonatales à Escherichia coli. *Archives de Pédiatrie* 2012. 2012;19:129-34.
7. SHANE A, STOLL B. Recent Developments and Current Issues in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Bacterial and Fungal Neonatal Sepsis. *American Journal of Perinatology*. 7 janv 2013;30(02):131-42.
8. VAN HERK W, STOCKER M, VAN ROSSUM AMC. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *Journal of Infection*. juill 2016;72:S77-82.
9. JOURDAN-DA SILVA N, ANTONA D, SIX C, GEARGES S, GOULET V, JUDIN P, et al. Infections néonatales à streptocoques B en France: données d'incidence de 1997 à 2006 et pratiques de prévention en maternité. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2008. 2008;4:14-5.
10. STOCKER M, FONTANA M, EL HELOU S, WEGSCHEIDER K, BERGER TM. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology*. 2010;97(2):165-74.
11. GENDREL D, ASSICOT M, RAYMOND J, MOULIN F, FRANCOUAL C, BADOUAL J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *The Journal of pediatrics*. 1996;128(4):570-573.

12. MONNERET G, LABAUNE JM, ISAAC C, BIENVENU F, PUTET G, BIENVENU J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatrica*. 1997;86(2):209–212.
13. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;26(3):664-72.
14. JORAM N, et al. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 20 sept 2005;91(1):F65-6.
15. JORAM N, MULLER J-B, DENIZOT S, ORSONNEAU J-L, CAILLON J, ROZE J-C, et al. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. août 2011;30(8):1005-13.
16. COTTINEAU M, LAUNAY E, BRANGER B, CAILLON J, MULLER J-B, BOSCHER C, et al. Valeur diagnostique des critères de suspicion d'infection néonatale précoce: bilan dix ans après les recommandations de l'Anaes. *Archives de Pédiatrie*. 2014;21(2):187–193.
17. FAVERGE B, ATTOU D, CAHEREC A, DOOKNA P, FORLER J, TICUS I, et al. Apport de la procalcitonine dans le diagnostic de l'infection bactérienne maternofoetale précoce. *Archives de Pédiatrie* 2014. 2013;21:184-6.
18. ORIA DE RUEDA SALGUERO O, BECEIRO MOSQUERA J, BARRIONUEVO GONZALEZ M, RIPALDA CRESPO MJ, OLIVAS LOPEZ DE SORIA C. Procalcitonina en sangre de cordón en la valoración del riesgo de sepsis neonatal precoz. *Anales de Pediatría* [Internet]. oct 2016 [cité 16 févr 2017]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403316302612>
19. CABARET B, LAURANS C, LAUNAY E, ORSONNEAU J-L, ROZE J-C, GRAS-LE GUEN C. Prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection néonatale précoce: valeur diagnostique d'un algorithme intégrant le dosage de la procalcitonine au cordon. *Arch Pediatr*. sept 2013;20(9):954-62.
20. LENCOT S, CABARET B, SAUVAGE G, LAURANS C, LAUNAY E, ORSONNEAU J-L, et al. A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. juill 2014;33(7):1229-38.
21. STOCKER M, HOP WC, VAN ROSSUM AM. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPiNS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in

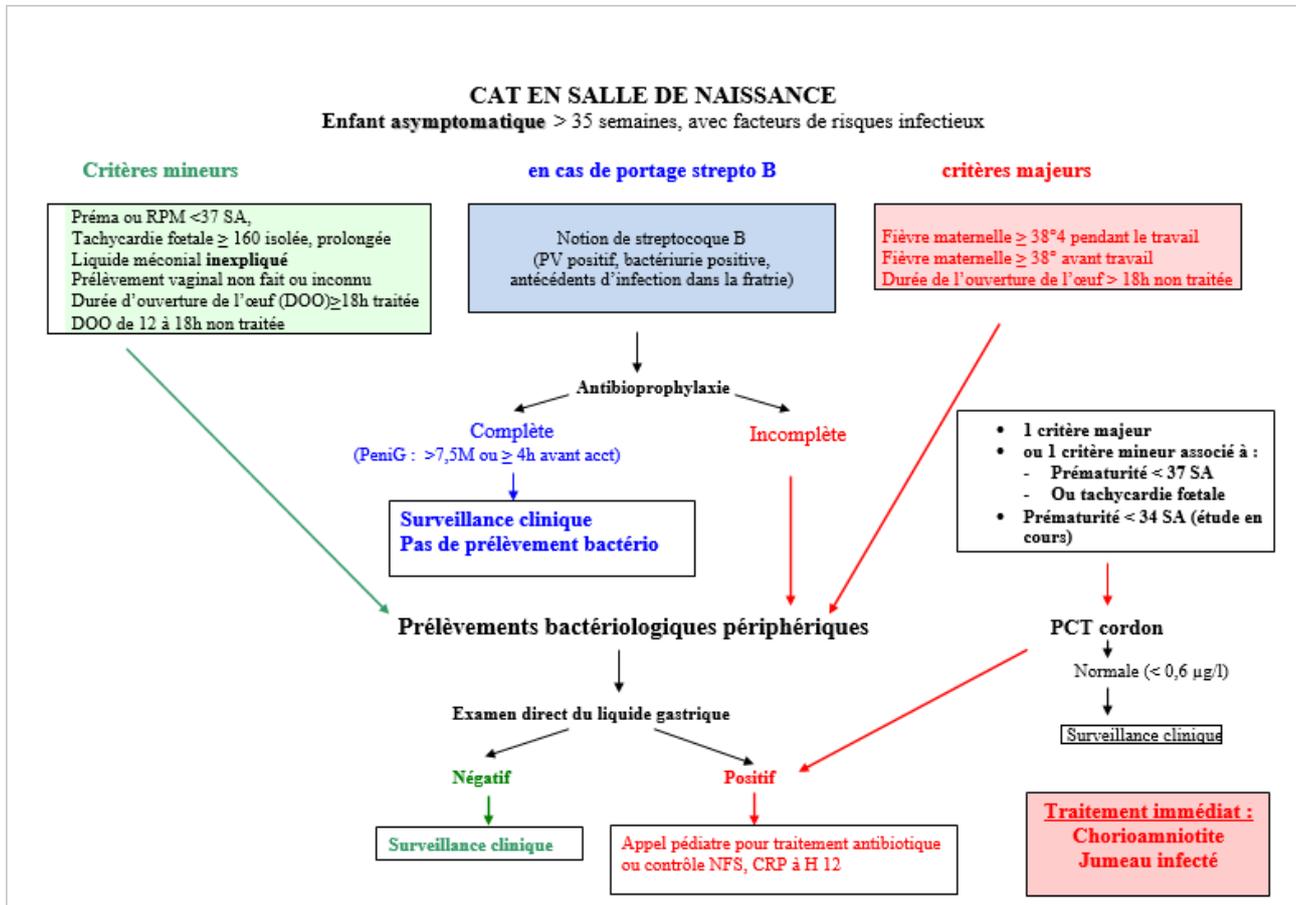
suspected neonatal early-onset sepsis: A multi-centre randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. *BMC pediatrics*. 2010;10(1):89.

# **Annexes**

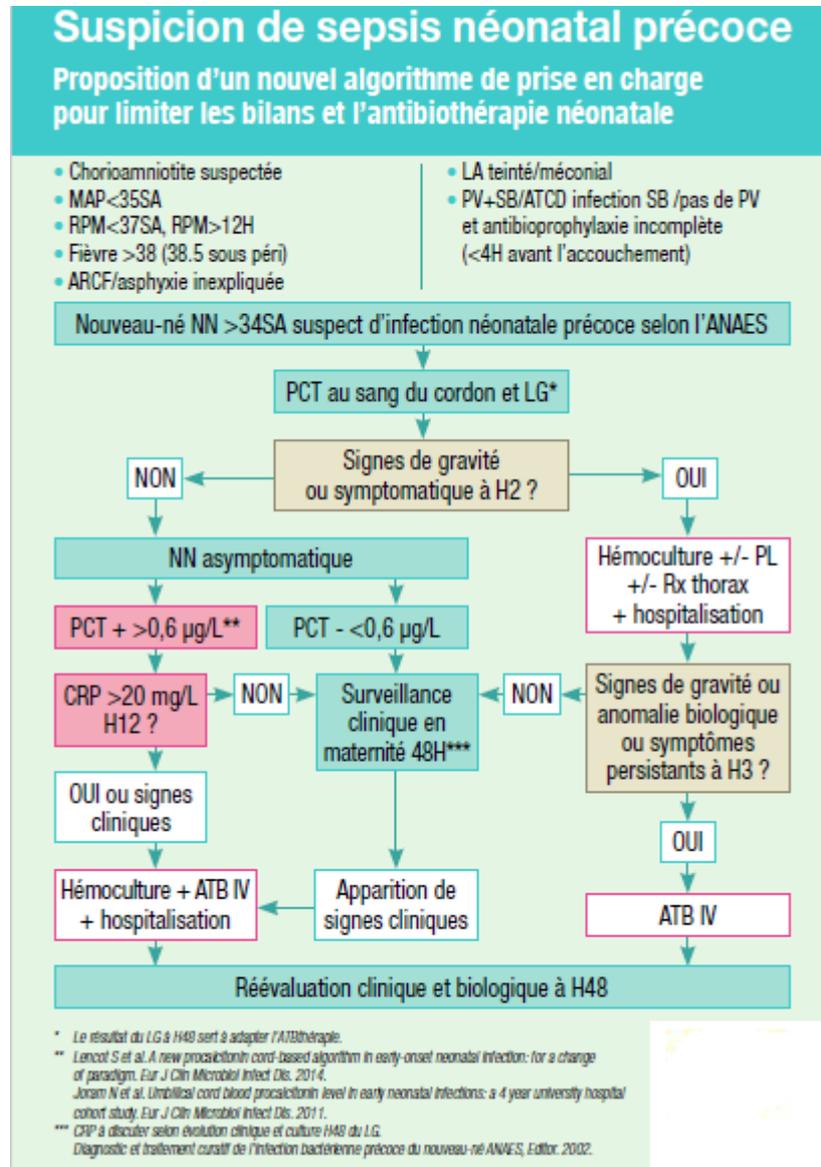
# Annexe 1 : Protocole de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection en vigueur en 2013 à la maternité Port-Royal



## Annexe 2 : Protocole de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection en vigueur en 2015 à la maternité Port-Royal

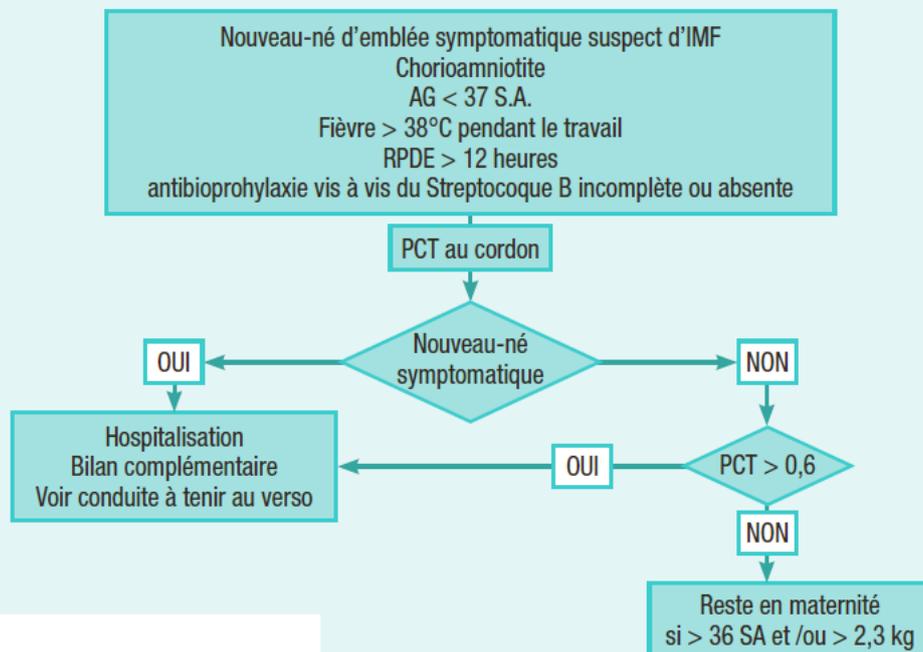


## Annexe 3 : Protocoles de prise en charge des nouveau-nés à risque d'infection proposés par d'autres maternités françaises



*Algorithme 1*

## Procalcitonine au cordon du nouveau-né à risque d'infection materno fœtale



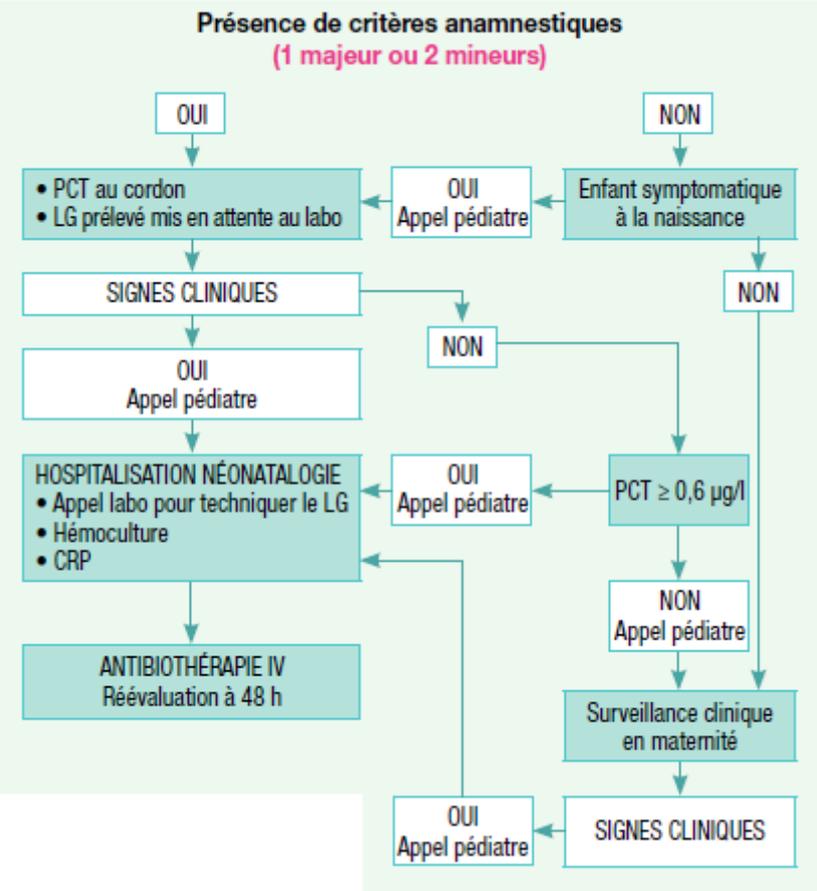
### Conduite à tenir

- Si PCT > 0,6, et enfant **asymptomatique** : surveillance en unité hospitalisation (UK, NN, SI), bilan à H12 avec Hemoc Nfsplaq CRP, et traitement antibiotique probabiliste (Amoxicilline/aminoside en première intention gentamicine sauf si contexte de BG - où il faut préférer l'amikacine) suivant contexte ou appréciation du pédiatre.
- **Tableau de chorioamniotite** : se fier à la clinique, la PCT et l'algorithme.
- **IMF d'un jumeau** : traiter son jumeau systématiquement.
- **Enfant symptomatique** : traitement antibiotique probabiliste (Amoxicilline/aminoside le plus souvent) +/- céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération (suivant résultats maternels ou l'extrême prématurité spontanée).

### Conduite à tenir chez les nouveau-nés à terme asymptomatiques avec dépistage SGB positif

- Pas de PCT si le protocole d'antibioprofylaxie pour le SGB a été correctement appliqué (3 g d'Amoxicilline) : surveillance clinique seule.
- Si absence d'antibioprofylaxie ou antibioprofylaxie incomplète PCT seule au cordon.

### Algorithme 2



Algorithm 3

# Prise en charge des nouveau-nés asymptomatiques à risque infectieux en maternité

## Evaluation d'un algorithme incluant la procalcitonine au cordon ombilical

### Résumé

**Introduction – Objectif :** Face à l'enjeu d'un diagnostic précoce de l'infection néonatale et la non spécificité des signes cliniques et de la protéine C-réactive (CRP), un marqueur biologique plus performant semblait nécessaire. Selon plusieurs auteurs, la procalcitonine (PCT) dosée au cordon ombilical serait un meilleur marqueur de l'infection néonatale précoce que la CRP.

Notre objectif principal était d'évaluer un algorithme incluant la PCT mesurée au cordon dans le diagnostic et la prise en charge de l'infection néonatale précoce chez les enfants à risque.

**Matériel et méthode :** Nous avons mené une étude mono-centrique avant – après la mise en place de ce nouvel algorithme en novembre 2014. Ont été inclus tous les enfants asymptomatiques nés à partir de 35 semaines d'aménorrhée (SA), à risque d'infection néonatale précoce, à la maternité Port-Royal en 2013 et en 2015.

Notre critère de jugement principal était le nombre de CRP prélevées chez ces nouveau-nés. Notre critère de jugement secondaire était le nombre d'hospitalisations pour antibiothérapie.

**Résultats :** 2794 nouveau-nés ont été inclus pour l'année 2013 et 2499 pour 2015.

Nous observons une diminution significative du nombre de CRP prélevées ( $p < 0,01$ ), ainsi que du nombre moyen de prélèvements par enfant ( $1,36 \pm 0,65$  versus  $1,29 \pm 0,60$  ;  $p = 0,02$ ).

Le nombre d'hospitalisations pour suspicion d'infection chez les nouveau-nés à risque a également significativement été réduit (3,29 % versus 2,13 % ;  $p < 0,01$ ). Mais cette diminution était plus marquée pour les nouveau-nés symptomatiques (2,10 % versus 1,30 % ;  $p = 0,02$ ) que pour les enfants asymptomatiques (1,19 % versus 0,83 % ;  $p = 0,19$ ).

**Conclusion :** Le dosage de la PCT au cordon ombilical chez les nouveau-nés à risque d'infection précoce permettrait donc une diminution des prélèvements de CRP et des hospitalisations pour antibiothérapie, sans prendre le risque de sous-diagnostic.

**Mots-clés :** Infection néonatale précoce, procalcitonine, sang de cordon, protéine C-réactive, antibiothérapie

# **Support for asymptomatic infants at risk of infection in the maternity unit**

## **Evaluation of an algorithm including the procalcitonin in the umbilical cord blood**

### **Abstract**

**Introduction – Objective :** Facing the challenge of early diagnosis of neonatal infection and non specific clinical signs and the C-reactive protein (CRP), a more powerful biological marker protein seemed necessary. According to several authors, the procalcitonin (PCT) measured in cord blood would be a scorer of early onset neonatal sepsis than the CRP.

Our main goal was to evaluate an algorithm including the PCT measured in cord blood in the diagnosis and management of early onset neonatal sepsis in children at risk.

**Material and methods :** We conducted a study mono-centrique before - after the implementation of this new algorithm in November 2014. All asymptomatic children born from 35 gestational weeks, at risk of early onset neonatal sepsis, at the Port-Royal maternity in 2013 and 2015 were included.

Our main criterion was the number of CRP levied in these infants. Our criteria for secondary judgment was the number of hospitalizations for antibiotics.

**Results :** 2794 newborns were included for the year 2013 and 2499 for 2015.

We observed a significant decrease in the number of CRP ( $p < 0.01$ ), as well as the average number of analysis per child ( $1.36 \pm 0.65$  versus  $1.29 \pm 0.60$ ;  $p = 0.02$ ).

The number of hospitalizations for suspected infection in neonates at risk has also significantly reduced (3.29% versus 2.13%;  $p < 0.01$ ). But this decline was more pronounced for symptomatic newborns (2,10% versus 1.30%;  $p = 0.02$ ) than asymptomatic children (1.19% versus 0.83%;  $p = 0.19$ ).

**Conclusion :** Blood cord PCT in neonates at risk of early infection allow a reduction in analysis of CRP and hospitalizations for antibiotics, without the risk of under-diagnosis.

**Keywords :** Early onset neonatal sepsis, procalcitonin, umbilical cord blood, C-reactive protein, antibiotic therapy