

Évaluation du nouvel algorithme de prise en charge des infections materno-foetales du CHU de Grenoble chez les nouveau-nés de terme ≥34SA : nouvel algorithme intégrant le dosage de la procalcitonine au sang du cordon

Jennifer Ledemazel

▶ **To cite this version:**

Jennifer Ledemazel. Évaluation du nouvel algorithme de prise en charge des infections materno-foetales du CHU de Grenoble chez les nouveau-nés de terme ≥34SA : nouvel algorithme intégrant le dosage de la procalcitonine au sang du cordon. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01609487

HAL Id: dumas-01609487

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01609487

Submitted on 3 Oct 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.

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

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

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

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2017 N°

EVALUATION DU NOUVEL ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS MATERNO-FŒTALES DU CHU DE GRENOBLE CHEZ LES NOUVEAU-NES DE TERME ≥34SA.

Nouvel algorithme intégrant le dosage de la procalcitonine au sang du cordon.

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Jennifer LEDEMAZEL

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le : 26 Septembre 2017

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Thierry Debillon

Membres

Madame le Docteur Johanna Parra, directrice de thèse

Madame le Professeur Amandine Rubio

Monsieur le Professeur Dominique Plantaz.

Monsieur le Docteur Fabrice Cneude

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UFR de Médecine

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	**POLACK Benoît**	**Hématologie**
PU-PH	**POLOSAN Mircea**	**Psychiatrie d'adultes**
PU-PH	**PONS Jean-Claude**	**Gynécologie obstétrique**
PU-PH	**RAMBEAUD Jacques**	**Urologie**
PU-PH	**RAY Pierre**	**Biologie et médecine du développement et de la reproduction**
PU-PH	**REYT Émile**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**RIGHINI Christian**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**ROMANET Jean Paul**	**Ophtalmologie**
PU-PH	**ROSTAING Lionel**	**Néphrologie**
MCU-PH	**ROUSTIT Matthieu**	**Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie**
MCU-PH	**ROUX-BUISSON Nathalie**	**Biochimie, toxicologie et pharmacologie**
MCU-PH	**RUBIO Amandine**	**Pédiatrie**
PU-PH	**SARAGAGLIA Dominique**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
MCU-PH	**SATRE Véronique**	**Génétique**
PU-PH	**SAUDOU Frédéric**	**Biologie Cellulaire**
PU-PH	**SCHMERBER Sébastien**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**SCHWEBEL-CANALI Carole**	**Réanimation médicale**
PU-PH	**SCOLAN Virginie**	**Médecine légale et droit de la santé**
MCU-PH	**SEIGNEURIN Arnaud**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**STAHL Jean-Paul**	**Maladies infectieuses, maladies tropicales**
PU-PH	**STANKE Françoise**	**Pharmacologie fondamentale**
MCU-PH	**STASIA Marie-José**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**STURM Nathalie**	**Anatomie et cytologie pathologiques**
PU-PH	**TAMISIER Renaud**	**Physiologie**
PU-PH	**TERZI Nicolas**	**Réanimation**
MCU-PH	**TOFFART Anne-Claire**	**Pneumologie**
PU-PH	**TONETTI Jérôme**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
PU-PH	**TOUSSAINT Bertrand**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**VANZETTO Gérald**	**Cardiologie**
PU-PH	**VUILLEZ Jean-Philippe**	**Biophysique et médecine nucléaire**
PU-PH	**WEIL Georges**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**ZAOUI Philippe**	**Néphrologie**
PU-PH	**ZARSKI Jean-Pierre**	**Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie**

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Table des matières

Remerciements 8
Abréviations 10
1.Introduction 11
2.Définition et Epidémiologie : 12
2.1. Définitions 12
2.2 Epidémiologie : 13
3. Critères anamnestiques et signes cliniques. 14
3.1 Critères anamnestiques majeurs. 14
3.2 Critères anamnestiques mineurs. 14
3.3 Signes cliniques. 14
4. Explorations biologiques et bactériologiques. 15
4.1 Explorations biologiques. 15
4.2 Explorations bactériologiques. 16
5. Stratégies thérapeutiques. 16
5.1 Traitement préventif. 16
5.2 Traitement curatif. 17
6. Objectif de l'étude 19
7. Matériels et Méthodes 19
7.1. Types et périodes de l'étude : 19
7.2. Lieu de l'étude : 19
7.3 Critères d'inclusion 19
7.4 Critères d'exclusion 19
7.5 Recueil et analyse des données 20
7.6 Critère de jugement principal 20
7.7 Objectifs secondaires 20
8. Description des algorithmes 21
8.1 Ancien algorithme. 21
8.2 Nouvel algorithme 23
9. Résultats : 24
9.1 Populations de l'étude. 24
9.2 Données générales des populations étudiées. 25
9.3 Résultats. 27
9.3.1 Infections materno-fœtales précoces. 27
9.3.2 Enfants asymptomatiques 29

9.3.3 Infections materno-foetales tardives. 30
9.3.4 Antibiothérapie. 32
9.4 Coût des examens. 33
10. Discussion 34
11. Conclusion : 38
ANNEXES 40
PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION BACTERIENNE PRECOCE : ancien protocole 41
PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION BACTERIENNE PRECOCE : nouveau protocole 46
Annexe Tableau récapitulatif des enfants infectés (ancien algorithme) 52
Annexe Tableau récapitulatif des enfants infectés (nouvel algorithme) 53
BIBLIOGRAPHIE 54
SERMENT D'HIPPOCRATE 60
RESUME 61

Remerciements

A Mon président de thèse :

Monsieur le Professeur Debillon, pour m'avoir proposé ce sujet si intéressant et me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre enseignement, votre disponibilité et votre soutien durant l'ensemble de mon internat.

Aux membres du jury :

Madame le Professeur Amandine Rubio**,** pour avoir accepté de siéger dans mon jury, pour ta bonne humeur communicative et ta patience avec les internes.

Monsieur le Professeur Dominique Plantaz, pour avoir accepté de siéger dans mon jury et pour l'intérêt porté à ce travail. Merci pour votre aide et vos conseils tout au long de mon internat. Merci pour votre relecture de mon mémoire.

Johanna Parra, ma directrice de thèse : merci pour ta gentillesse, tes conseils et ton aide durant la rédaction de cette thèse.

Fabrice Cneude**,** pour avoir accepté de siéger dans mon jury, pour ton humour et ton concept bien à toi de « l'autonomie de l'interne ».

A ma famille,

Mes parents sans qui je n'aurais jamais pu faire ces études. Ma mère pour m'avoir supportée durant toutes ces années difficiles. Merci pour ta patience, ton écoute. Merci d'être toujours là pour moi, tout simplement.

Laëtitia ma sœur et Cédric mon frère pour m'avoir toujours encouragée.

Véronique, ma marraine, qui m'a permis de faire le bon choix de spécialité. Sans toi, je serai sans doute endocrinologue à Bordeaux.

Sébastien pour avoir toujours été présent pour moi surtout dans mes moments de doute, pour ton soutien tout au long de ces années d'études, ton amour et ta confiance. Merci pour m'avoir permis d'accomplir le plus beau rôle de ma vie, celui de maman.

Raphaël, mon petit « Fifou d'amour », que j'aime plus que tout.

A mes amis de médecine,

La Team Pédia (Vaness, Meug, Estelle, Seb, Sophie et Mout) avec qui tout a commencé. On a découvert ensemble les joies et les galères de l'internat, et depuis de réelles amitiés se sont formées.

La Team Réa (Mumu, Julie, Sophie, Cécile, Charlotte, Sam, Amélie, Anne, Thibaut). Sans vous je pense que mon stage en réanimation pédiatrique n'aurait pas été aussi intéressant et enrichissant.

Charlotte et Cécile pour nos soirées coca paillettes, Wii dance® et Dubsmash®. Merci les filles d'être toujours présentes dans les bons comme dans les mauvais moments.

A tous mes co-internes (Charlotte, Delphine, Claire-So, Blandine, Ambre, Clara…) pour tous ces moments partagés ensemble.

Aux nombreuses personnes que j'ai rencontrées et qui ont fait de mon internat un moment unique :

Les pédiatres d'Annecy qui m'ont fait découvrir cette spécialité et qui ont su m'accompagner dans mes premiers pas de médecin. C'est avec vous que mon internat a commencé et qu'il se termine. La boucle est bouclée.

Les pédiatres d'Albertville (Melle Plasse, Valérie, Stéphanie) et Nath pour tous ces bons moments passés ensemble.

Toute l'équipe d'oncoped en particulier pour votre gentillesse et votre bonne humeur sans faille. Sans doute le stage le plus éprouvant moralement pour moi mais surtout le plus passionnant et le plus enrichissant humainement.

Aux assistantes de réanimation (Cécile, Marie, Mumu,Laureline) pour nos « sushi-gardes » et vos conseils.

Nathalie, Véronique et François pour m'avoir fait découvrir et partager votre passion pour la pédiatrie libérale.

Aux pédiatres du CHU de Grenoble (Valérie, Amélie, Cécile, Eglantine, Maelys…)

A tous mes jeunes patients, qui me confortent tous les jours dans mon choix pour cette spécialité.

Merci à vous tous pour avoir fait de moi la pédiatre que je suis, en espérant ne pas vous décevoir.

Abréviations

AG : Age gestationnel

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

CDC : Center for Disease Control

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRP : C-Reactive Proteine

E. Coli : Escherichia Coli

ED : Examen Direct

HAS : Haute Autorité de Santé

IL-6 : Interleukine-6

IMF : Infection Materno-Fœtale

INP : Infection Néonatale Précoce

INT : Infection Néonatale Tardive

IV : Intra-Veineux

LA : Liquide Amniotique

LG : Liquide Gastrique

NFS : Numération Formule Sanguine

PCT : Procalcitonine

PV : Prélèvement Vaginal

RPDE : Rupture de la poche des eaux

SA : Semaine d'Aménorrhée

SB : Streptocoque du groupe B

VPN : Valeur Prédictive Positive

VPP : Valeur Prédictive Négative

1.Introduction

L'Infection Materno-foetale (IMF) reste l'une des principales préoccupations du néonatologue et du pédiatre de maternité de par la difficulté de son diagnostic et de sa potentielle gravité [1,2]. En effet, l'absence de signes cliniques spécifiques d'infection néonatale conduit encore dans de nombreux cas à considérer comme suspect d'infection tout nouveau-né symptomatique. Les recommandations pour la pratique clinique de l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), publiées en 2002, tiennent compte de cette spécificité en stipulant que « tout nouveau-né qui va mal, sans raison apparente, est à priori suspect d'infection » [3]. Alors que l'incidence des infections néonatales précoces (INP) a diminué depuis la généralisation de l'antibioprophylaxie per-natale (passage de 0.17% d'INP à streptocoque B (SB) des naissances vivantes dans les années 1990 aux Etats Unis à 0.04% dans les années 2000) [4], l'inquiétude de ce diagnostic pousse souvent le clinicien à la réalisation de nombreux bilans biologiques, ainsi qu'à la mise en place d'une antibiothérapie à large spectre.

Nous connaissons aujourd'hui les effets potentiellement délétères de cette exposition précoce aux antibiotiques. A court terme, elle participe à l'émergence de bactéries résistantes par un mécanisme de pression de sélection sur l'écologie bactérienne du nouveau-né et du service de néonatologie. Elle est également à l'origine de perturbations dans l'implantation de la flore intestinale à cette période clé de la mise en place du système immunitaire [5]. Ainsi plusieurs études récentes ont rapporté un lien entre cette exposition précoce et le développement à long terme de pathologies inflammatoires, métaboliques et allergiques [6]. De plus, les prélèvements biologiques répétés ne sont pas anodins chez le nouveau-né avec risque d'anémie chez les prématurés, d'inconfort et de douleurs non négligeables.

A ce jour, aucun élément clinique ni marqueur biologique n'est assez sensible et spécifique pour permettre à lui seul d'établir le diagnostic d'INP chez un nouveau-né asymptomatique et de débuter une antibiothérapie. Il est donc nécessaire de mettre en place un algorithme diagnostique et thérapeutique permettant d'orienter le clinicien dans sa prise en charge. La Procalcitonine (PCT) au cordon apparait comme un marqueur intéressant du fait de la précocité de son élévation et de sa bonne valeur prédictive négative (VPN). De récentes études ont montré qu'un algorithme diagnostique de l'INP, reposant sur le dosage de la PCT au cordon (seuil > 0.6ng/mL), présentait une bonne valeur diagnostique. Malgré l'absence de nouvelles recommandations nationales, de nombreux hôpitaux français ont intégré ce marqueur dans leur protocole de prise en charge des infections bactériennes précoces. C'est également le cas au CHU de Grenoble depuis janvier 2015. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la mise en place de ce nouveau protocole qui permettrait de détecter précocement les IMF tout en diminuant le nombre d'antibiothérapies inutiles, sans passer à côté de réelles infections.

2.Définition et Epidémiologie :

2.1. Définitions

2.1.1 Infection materno-foetale

L'IMF est une infection bactérienne néonatale primitive. Elle est transmise par la mère, que celle-ci présente ou non des signes d'infections, en anté, per ou postnatal.

On distingue classiquement deux types d'IMF :

- Les infections néonatales précoces (INP) qui sont définies par la survenue d'infection au cours de la première semaine de vie. Cette période est variable selon les auteurs. L'ANAES a limité cette période aux 72 premières heures de vie alors qu'aux USA le CDC (Center for Disease Control) retient la période des 7 premiers jours. Elles représentent 80% des infections néonatales [7].

- Les infections néonatales tardives (INT) qui surviennent entre 1 semaine et 3 mois de vie (le plus souvent entre le 15ème et le 28ème jour). Elles sont d'origine materno-fœtale ou acquises (infections nosocomiales).

2.1.2 Classification selon l'ANAES

L'ANAES, en 2002, lorsqu'elle émet ses « recommandations pour la pratique clinique concernant le diagnostic et le traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né » classe les infections en certaines, probables et possibles. Elle définit également la colonisation. [3]

- Infection certaine : infection prouvée par, au moins, un prélèvement d'un germe dans un site normalement stérile (liquide céphalo-rachidien, urine, sang, poumon).
- Infection probable : infection diagnostiquée par une anomalie clinique et/ou biologique, et documentée par un ou des prélèvements microbiologiques périphériques positifs à un seul germe pathogène.
- Infection possible : infection diagnostiquée par une anomalie clinique et/ou biologique, mais non documentée par un ou des prélèvements microbiologiques.
- Colonisation : présence d'un germe dans un prélèvement périphérique sans signes cliniques ni biologiques.

2.2 Epidémiologie :

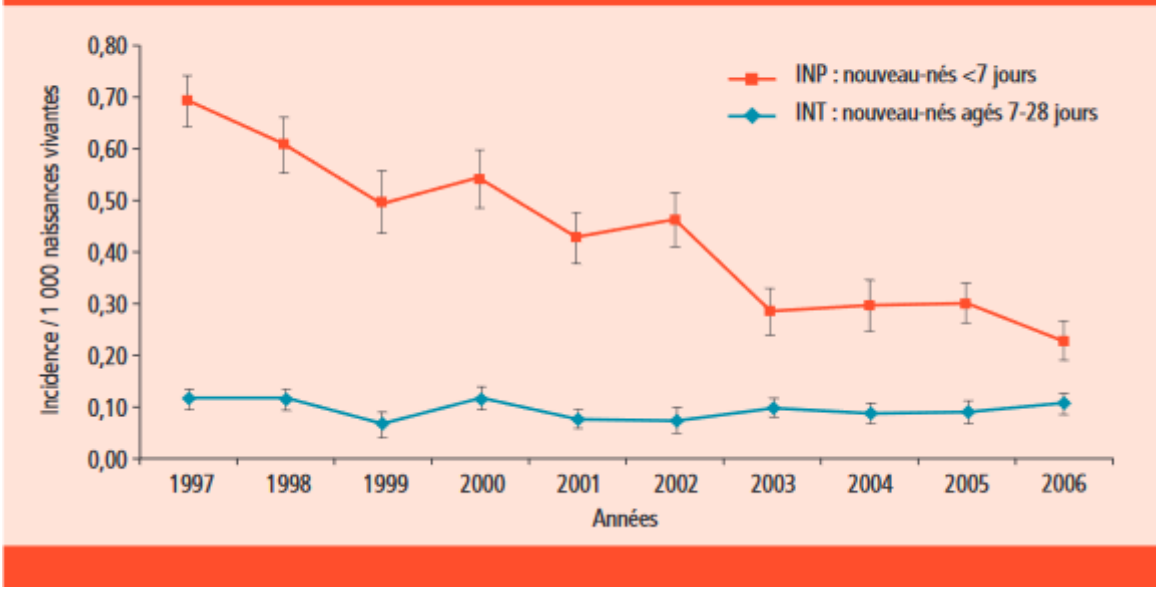
2.2.1. Incidence.

Dans les années 1970, les INP sont apparues comme un véritable problème de santé publique devant un fort taux de morbidité et de mortalité. Celle-ci pouvant atteindre 55% avec un taux de séquelles de 4 à 6 % [8].

Depuis la généralisation d'une antibioprophylaxie perpartum pour la prévention des INP à streptocoque B (SGB) dans les années 1990, l'incidence de ces dernières a considérablement chuté. [9]

L'incidence annuelle des INP à SGB a diminué en France passant d'une estimation à 0,69 pour 1000 naissances vivantes en 1997 à 0,47 en 2002 et 0,23 en 2006, alors que celle des INT est restée plutôt stable (autour de 0,10 pour 1000 naissances). Ces données proviennent du réseau Epibac, réseau de laboratoires de microbiologie hospitaliers participant à la surveillance des infections invasives bactériennes [10].

Figure 2 **Évolution de l'incidence des infections néonatales à streptocoque B, réseau Epibac, France 1997-2006** / *Figure 2 Incidence trends of Group B streptococcus neonatal infections, EPIBAC Network, France, 1997-2006*



2.2.2. Mode de contamination.

Il existe 4 voies de contamination :

- La voie ascendante, la plus fréquente, qui correspond à une colonisation du liquide amniotique par un germe de la flore vaginale qu'il y ait eu ou non une rupture préalable des membranes.
- La voie systémique transplacentaire, moins fréquente, qui est secondaire à une bactériémie maternelle.
- La contamination pernatale par ingestion ou inhalation de germes lors du passage dans la filière génitale.
- La contamination post-natale par le lait maternel.

2.2.3 Germes en causes.

Le germe le plus fréquent est le streptocoque B qui représente entre 40 à 60% des IMF. Il s'agit d'un Cocci Gram positif appartenant à la famille des streptococcus agalactiae. C'est une bactérie commensale du tube digestif et du vagin. Le second germe retrouvé est l'Escherichia.Coli (E.Coli). Il est responsable d'environ 20% à 30% des IMF. Il s'agit d'un Bacille Gram négatif, que l'on retrouve dans la flore naturelle intestinale de l'homme. La listeria monocytogène concerne moins de 1% des cas [11,12].

3. Critères anamnestiques et signes cliniques.

L'ANAES les classe en deux catégories : les critères majeurs qui sont fortement liés à une IMF et les critères mineurs qui sont plus fréquents mais moins à risque d'infection. Elle précise qu'aucun signe clinique n'est spécifique et que « Tout nouveau-né qui va mal, surtout sans raison apparente, est a priori suspect d'infection ».

3.1 Critères anamnestiques majeurs.

- Tableau de chorio-amniotite.
- Infection materno-fœtale chez le jumeau.
- Température maternelle avant ou en début de travail ≥ 38°C.
- Prématurité spontanée < 35 semaines d'aménorrhée (SA).
- Durée d'ouverture de la poche des eaux ≥ 18 heures.
- Rupture prématurée des membranes (RPM) avant 37 SA, et en dehors d'une antibioprophylaxie maternelle complète.
- Antécédent d'infection materno-fœtale à SB, portage vaginal de SB chez la mère, bactériurie à SB chez la mère pendant la grossesse.

3.2 Critères anamnestiques mineurs.

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

3.3 signes cliniques.

Il n'existe aucun signe clinique spécifique mais certains peuvent être évocateurs d'une IMF et nécessitent donc une surveillance particulière.

- Fièvre (> 37°8) ou hypothermie (< 35°) persistante à H1.
- Troubles hémodynamiques : teint gris, tachycardie, bradycardie, augmentation du temps de recoloration cutanée, hypotension artérielle
- Signes respiratoires : geignements, tachypnée, dyspnée, pauses respiratoires, détresse respiratoire.
- Signes neurologiques : fontanelle tendue, somnolence, troubles du tonus, troubles de la conscience, convulsions.
- Signes cutanés : purpura, éruption, ictère précoce.

- Signes digestifs : vomissement, météorisme abdominal, hépato-splénomégalie.

4. Explorations biologiques et bactériologiques.

L'absence de marqueur biologique pathognomonique d'une IMF, est à l'origine de la fréquence élevée d'antibiothérapie probabiliste. A l'heure actuelle, les pédiatres se basent sur un algorithme associant des prélèvements biologiques, des critères anamnestiques et des signes cliniques pour établir le diagnostic d'INP. Il est également indispensable d'effectuer des prélèvements bactériologiques afin de documenter l'infection et de pouvoir adapter l'antibiothérapie.

4.1 Explorations biologiques.

- *Numération Formule Sanguine (NFS) :* marqueur le plus ancien et peu discriminant. Une hyperleucocytose >25000/mm^3 ou une leucopénie <5000/mm^3 est habituellement suspecte d'INP. La présence d'une thrombopénie, le plus souvent tardive est également en faveur d'une INP.

- *C-Réactive Protéine (CRP)* : marqueur le plus connu et le plus utilisé. Il s'agit d'une protéine principalement synthétisée par le foie qui apparait dans le sang en réaction à une inflammation. Celle-ci possède une cinétique lente (pic sérique 24 heures après le début de l'infection) rendant son dosage informatif surtout à partir de la 12ème heure de vie [13-15]. Ainsi, chez l'enfant asymptomatique, son dosage de façon répétée entre la 12ème et 36ème heures de vie, permet d'orienter vers un risque d'INP. Toutefois, les recommandations de l'ANAES précisent qu'en l'absence d'arguments cliniques et/ou bactériologiques une élévation modérée et isolée de la CRP n'est pas un critère suffisant pour débuter une antibiothérapie.

- *Procalcitonine (PCT) :* marqueur précoce de l'inflammation étudié depuis de nombreuses années qui a montré une bonne valeur diagnostique pour la prédiction de l'infection bactérienne, notamment en néonatologie [16-23]. La PCT est la prohormone de la calcitonine de production ubiquitaire (thyroïde, pancréas, poumons) qui n'a pas de passage transplacentaire et qui est d'apparition plus précoce que la CRP. L'étude de la cinétique des taux sériques de PCT au cours de la 1ère semaine de vie par D. Turner [24] a souligné la difficulté d'interprétation de ce marqueur en période néonatale précoce, du fait de son augmentation physiologique durant les 48-72 premières heures de vie, période durant laquelle le diagnostic d'INP est évoqué. Joram et al [25,26] ont montré que le dosage de la PCT au sang du cordon ombilical permettait de s'affranchir de ce pic postnatal physiologique et d'ainsi distinguer de façon discriminante les enfants infectés des enfants sains. Cependant compte tenu de sa demi-vie, elle ne permet pas de dépister les infections évoluant depuis moins de 4 heures et en aucun cas les infections à début post-natal. Le seuil pathologique est fixé à un taux >0.6ng/L.

- *Interleukine 6 (IL-6) :* protéine de l'inflammation produite par les macrophages, ayant un pic précoce entre H1 et H2 de vie et pouvant se doser au sang du cordon. Elle représente donc un marqueur précoce d'INP mais son dosage en pratique courante n'est pas réalisé du fait d'un coût très important.

4.2 Explorations bactériologiques.

- *Liquide Gastrique (LG) :* il se prélève à la naissance avant la 1ère alimentation. Son examen direct et sa culture sont recommandés par l'ANAES depuis 2002 en France. A l'heure actuelle, la France reste l'un des seuls pays à utiliser encore le LG dans le diagnostic des INP [4,8]. De nombreuses maternités tendent à s'affranchir de cet examen. En effet, il existe un grand nombre de discordances entre l'examen direct et la culture le rendant peu performant.

- *Hémoculture :* elle représente l'examen de référence (le gold standard). Elle permet une adaptation de l'antibiothérapie en cas de germe identifié. Elle doit être réalisée en respectant une asepsie stricte afin d'éviter une contamination par un germe environnemental. Son temps d'incubation est de 5 jours avec une première lecture à H48.

- *Ponction Lombaire (PL) :* celle-ci n'est jamais réalisée de façon systématique du fait de son caractère invasif et douloureux. Elle est cependant nécessaire en cas de symptômes évocateurs d'une méningite ou de sepsis (risque de passage de la barrière hémato-méningée). Elle se réalise uniquement quand l'état hémodynamique du nouveau-né le permet et en décubitus latéral.

- *Examen CytoBactériologique des Urines (ECBU) :* non recommandé.

- *Placento-culture :* elle est uniquement indiquée en cas de suspicion d'infection par voie hématogène (listériose ou sepsis maternel)

- *Autres prélèvements périphériques :* il s'agit des prélèvements au niveau des oreilles, de l'ombilic et de l'anus. Ils sont rarement réalisés malgré les recommandations de l'ANAES de 2002.

5. Stratégies thérapeutiques.

Les protocoles de prise en charge des INP varient d'une maternité à l'autre mais présentent des similitudes concernant l'antibiothérapie prescrite [27].

5.1 Traitement préventif.

La généralisation de l'antibioprophylaxie maternelle en cas de portage de SB, a permis de diminuer l'incidence des IMF.

Les principales indications d'antibiothérapie maternelle en perpartum sont :

- Ouverture de la poche des eaux > 18 heures
- Fièvre maternelle
- PV maternel positif
- Suspicion de chorioamniotite

5.2 Traitement curatif.

5.2.1 Nouveau-né asymptomatique.

Chez le nouveau-né asymptomatique, l'indication d'un traitement antibiotique repose sur un ensemble de critères anamnestiques et biologiques. Il existe deux situations qui doivent entrainer la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste : en cas de chorioamniotite chez la mère ou d'infection chez le jumeau. Le traitement reposera sur une double antibiothérapie par βlactamine et aminoside. Dans les autres cas, le nouveau-né devra bénéficier d'une surveillance particulière en maternité.

5.2.2 Nouveau-né symptomatique.

Tout nouveau-né présentant, dans un contexte infectieux ou non, des signes cliniques sans raison apparente doit être mis sous antibiothérapie probabiliste par voie Intra Veineuse (IV) en URGENCE après réalisation de prélèvements biologiques et bactériologiques.

Chez le nouveau-né ne présentant pas de signes de gravité (stabilité hémodynamique, absence de signes neurologiques ou respiratoires), le traitement repose en général sur l'association d'amoxicilline et d'aminoside (dont les posologies et les délais d'administration seront à adapter en fonction du terme et du poids de naissance de l'enfant). En cas d'antibiothérapie maternelle prolongée en perpartum (>24heures), ou de Prélèvement vaginal (PV)/ECBU positif à Bacille Gram Négatif,de la cefotaxime devra être rajoutée.

Chez le nouveau-né présentant des signes de gravité, l'association de cefotaxime et aminoside est recommandée. En cas de suspicion de Listériose (symptomatologie maternelle évocatrice), l'amoxicilline doit être ajoutée.

5.2.3 Adaptation thérapeutique.

Chez les nouveau-nés traités, le traitement antibiotique doit toujours être réévalué entre H36 et H48, afin de pouvoir l'adapter ou bien l'interrompre.

Les arguments permettant l'interruption de l'antibiothérapie sont :

- Une suspicion clinique initiale faible.
- Une hémoculture négative.
- Une évolution clinique rassurante sans arguments en faveur d'une infection.
- La valeur et la cinétique des marqueurs inflammatoires (CRP, PCT) rassurantes.

L'adaptation thérapeutique dépend du germe retrouvé et de son antibiogramme.

Ainsi, en fonction des cas les plus fréquents on retrouve [27] :

- Les infections avec une hémoculture positive à SB sans autre localisation secondaire se traitent par amoxicilline pendant 8 à 10 jours.
- Les méningites à SB se traitent par amoxicilline à dose méningée pendant 14 jours dans les formes non compliquées et jusqu'à 4 semaines pour les formes compliquées ou avec localisation ostéoarticulaire. Parfois plus de 4 semaines en cas d'endocardite ou de ventriculite associée. Il n'y a pas d'indication de PL

systématique à 24-48 heures (celle-ci sera discutée en fonction de l'évolution clinique).

- Les infections avec une hémoculture positive à E.Coli sans autre localisation secondaire se traitent par Amoxicilline ou cefotaxime en fonction de l'antibiogramme, pour une durée de 10 à 14 jours.
- Les méningites à E.Coli se traitent par Cefotaxime à dose méningée pendant 21 jours au minimum (durée du traitement à adapter en fonction de l'évolution clinique). A noter, la réalisation systématique d'une PL de contrôle à 24-48 heures.
- Le traitement des infections à E.Coli BLSE repose sur l'association du meropénem et un aminoside. Toutefois un avis spécialisé en infectiologie sera nécessaire.

6. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'évaluer le nouveau protocole de prise en charge des infections bactériennes précoces au CHU de Grenoble chez les enfants ≥ 34 SA. Ce nouvel algorithme intégrant le dosage de la PCT au cordon, permettrait de diminuer le nombre d'enfants mis sous antibiothérapie et hospitalisés ainsi que le coût des bilans biologiques tout en détectant autant d'IMF que l'ancien algorithme.

7. Matériels et Méthodes

7.1. Types et périodes de l'étude :

Cette étude a été menée au CHU de Grenoble sur deux périodes : du 1er décembre 2013 au 31 décembre 2014 puis du 1er février 2015 au 31 janvier 2016. Elle est rétrospective et prospective, observationnelle et monocentrique. Elle étudie la mise en place d'un nouvel algorithme, intégrant le dosage de la PCT au cordon, versus une population historique de 2014 (ancien algorithme) utilisant le LG. Pendant ces deux périodes ont été inclus tous les nouveau-nés ≥ 34SA ainsi que les nourrissons de moins de 28 jours, nés au CHU de Grenoble à un terme de naissance ≥ 34SA et ayant bénéficié d'une antibiothérapie pour suspicion d'IMF.

7.2. Lieu de l'étude :

CHU de Grenoble : services de réanimation néonatale et néonatologique, maternité, réanimation pédiatrique, urgences pédiatriques, pédiatrie polyvalente. CH de Voiron.

7.3 Critères d'inclusion

Durant les deux périodes étudiées étaient inclus :

- Tous les nouveau-nés, nés à la maternité du CHU de Grenoble avec un terme ≥ 34SA et ayant bénéficié d'une antibiothérapie devant une suspicion d'IMF.
- Tous les nourrissons de moins de 28 jours, nés au CHU de Grenoble avec un âge gestationnel ≥ 34SA et ayant fait l'objet d'une suspicion d'IMF tardive avec mise en place d'une antibiothérapie.

7.4 Critères d'exclusion

Dans notre étude, ont été exclus :

- Les nouveau-nés et nourrissons de moins de 28 jours, nés hors de la maternité du CHU de Grenoble (naissance à domicile, transfert secondaire d'un CH ou maternité périphériques).
- Les nouveau-nés et nourrissons de moins de 28 jours, nés avec un terme gestationnel < 34SA.
- Les nouveau-nés présentant une embryofoetopathie ou une malformation congénitale nécessitant une prise en charge particulière.

7.5 Recueil et analyse des données

Le recueil des données a été effectué à l'aide du logiciel cristalnet. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Epi Info™ 7. Les comparaisons ont été faites par test du Khi-2 pour les valeurs qualitatives et par test de Student pour les valeurs quantitatives. Un $p<0.05$ a été considéré comme significatif.

7.6 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le taux d'enfants mis sous antibiothérapie pour suspicion d'IMF précoce. Le nouvel algorithme doit permettre de diminuer le nombre d'enfants mis sous antibiothérapie pour suspicion d'IMF par rapport à l'ancien algorithme utilisant l'analyse du liquide gastrique, tout en ne passant pas à coté de réelles infections.

7.7 Objectifs secondaires

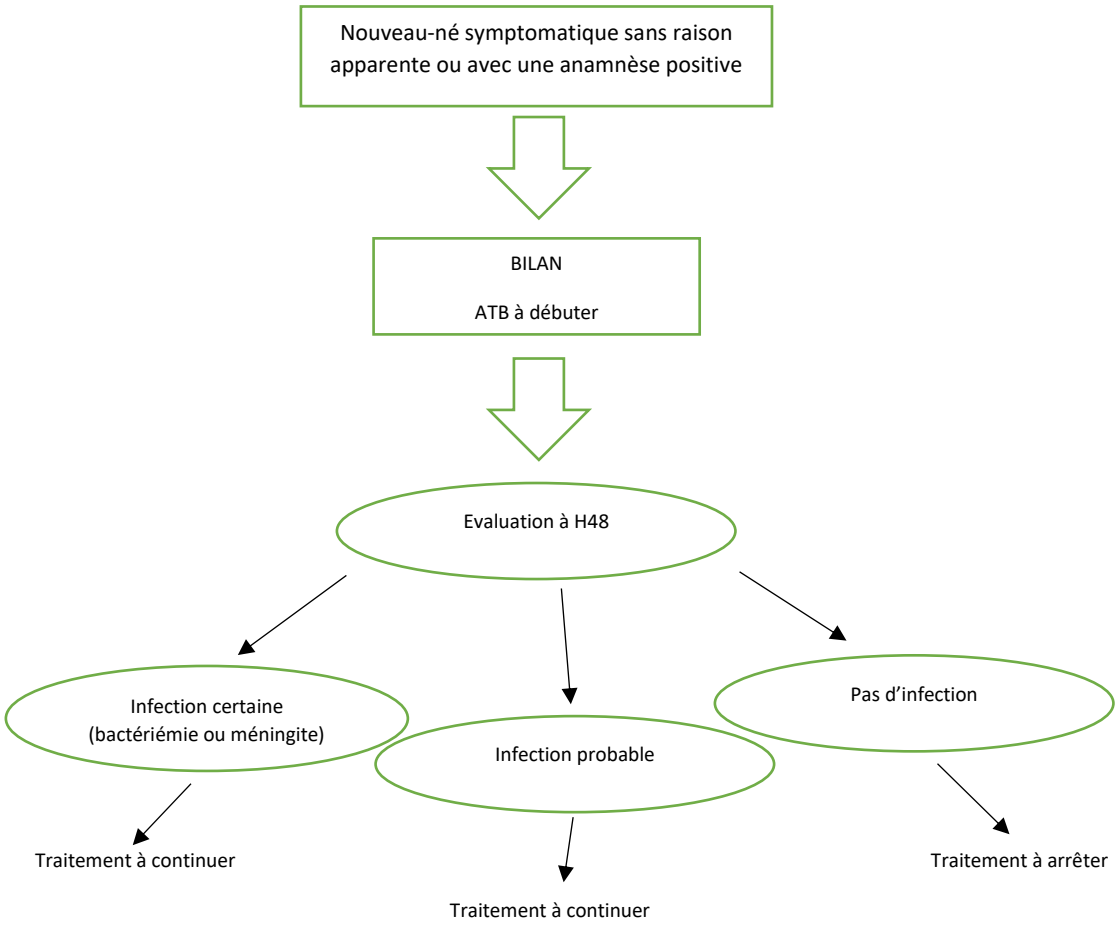
Les objectifs secondaires de cette étude étaient :

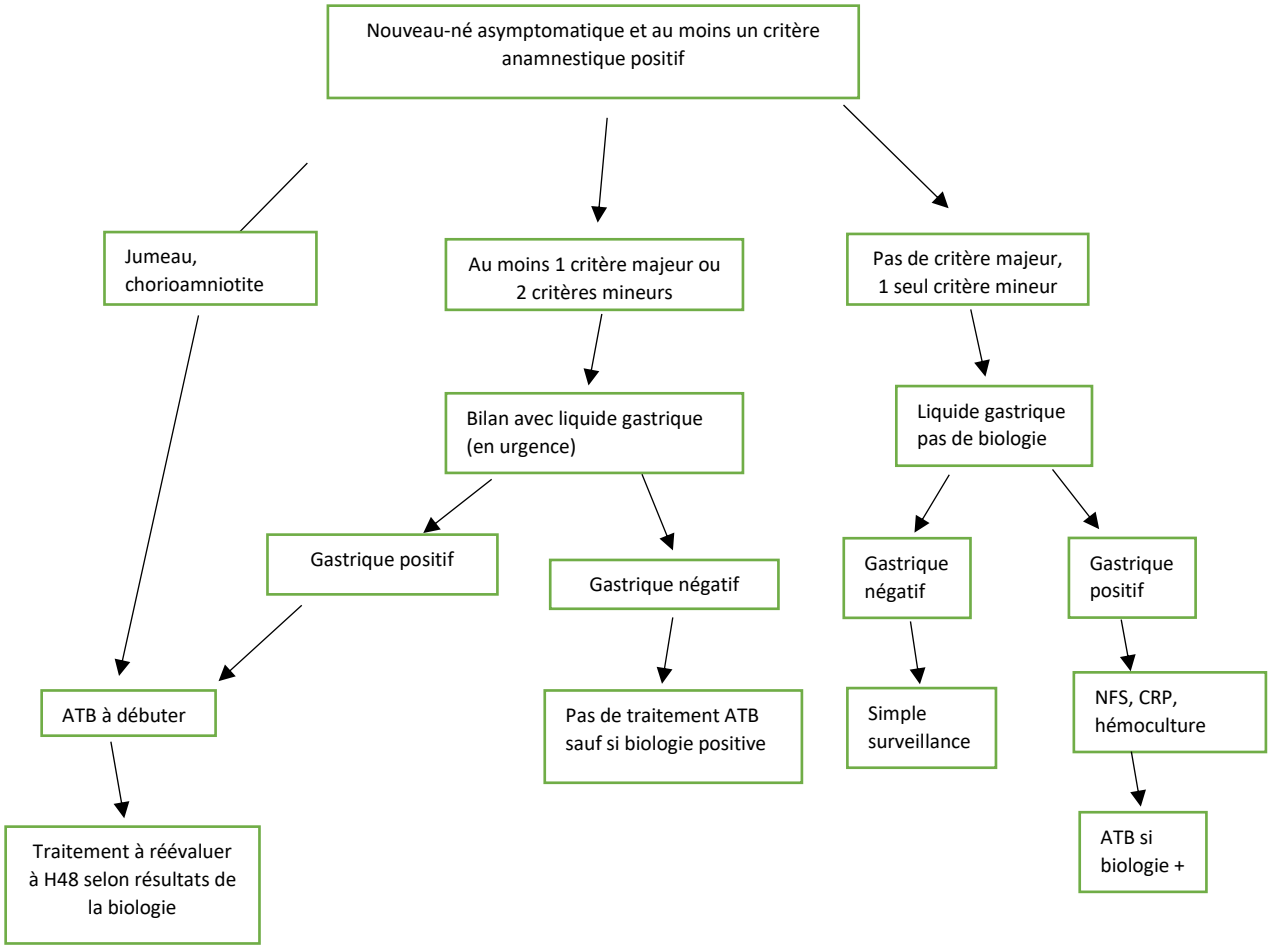
- Evaluation de la durée d'antibiothérapie.
- Evaluation de l'impact économique de la prise en charge.
- Evaluation du taux d'enfants mis sous antibiothérapie pour suspicion d'IMF tardive.

8. Description des algorithmes

8.1 Ancien algorithme.

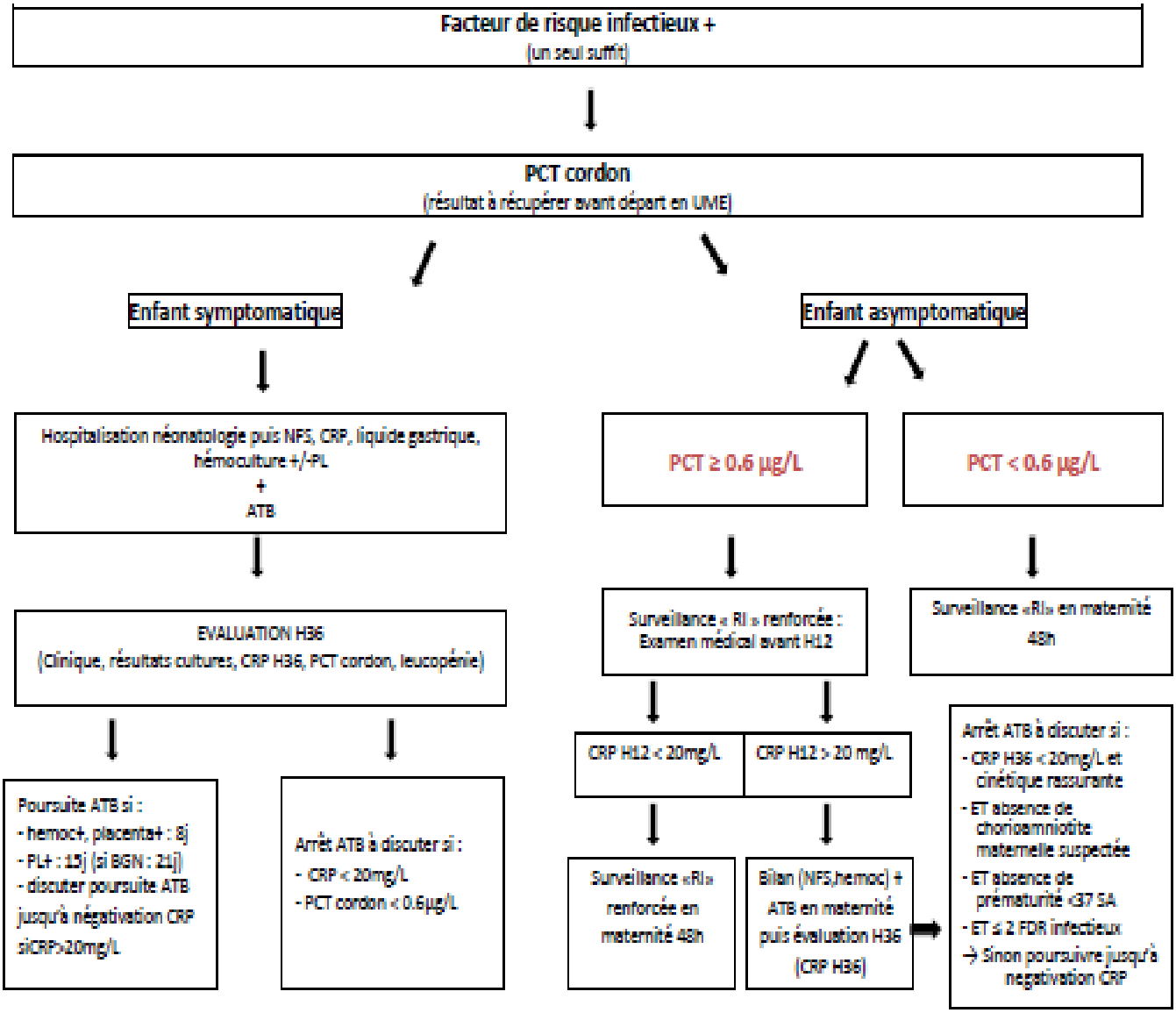
L'ancien algorithme reposait en premier lieu sur la présence de signes cliniques selon les critères définis par l'ANAES. Ainsi, devant un nouveau-né symptomatique sans raison apparente ou avec une anamnèse positive, un bilan infectieux était réalisé d'emblée avec mise en place d'une antibiothérapie. En l'absence de manifestation clinique, la présence de facteurs de risque et l'analyse du liquide gastrique (examen direct puis culture) permettaient de définir s'il était nécessaire ou non de réaliser un bilan infectieux et de mettre en place un traitement antibiotique.




Nouveau-né asymptomatique et au moins un critère anamnestique positif
Jumeau, chorioamniotite
Au moins 1 critère majeur ou 2 critères mineurs
Pas de critère majeur, 1 seul critère mineur
Bilan avec liquide gastrique (en urgence)
Liquide gastrique pas de biologie
Gastrique positif
Gastrique négatif
Gastrique négatif
Gastrique positif
ATB à débuter
Pas de traitement ATB sauf si biologie positive
Simple surveillance
NFS, CRP, hémoculture
Traitement à réévaluer à H48 selon résultats de la biologie
ATB si biologie +

8.2 Nouvel algorithme

Le nouvel algorithme intègre le dosage de la PCT au sang du cordon en présence d'au moins un seul facteur de risque selon les critères de l'ANAES. Comme pour le précédent algorithme, le bilan infectieux (NFS, LG, CRP, hémoculture, +/- PL) et la mise en place d'une antibiothérapie sont réalisés d'emblée en cas de nouveau-né symptomatique. En l'absence de manifestation clinique, le taux de PCT au cordon (valeur seuil à 0.6ng/L) permet de définir s'il est nécessaire ou non de réaliser un bilan infectieux. Une antibiothérapie sera alors débutée si CRP > 20mg/L. En cas de PCT négative, une surveillance rapprochée en maternité est mise en place.



9. Résultats :

9.1 Populations de l'étude.

Dans un premier temps, nous avons recueilli les informations concernant les nouveau-nés, nés à un terme gestationnel ≥ 34SA et ayant été mis sous antibiothérapie pour une suspicion d'IMF précoce. Nous avons ainsi inclus 56 enfants sur 3250 naissances vivantes sur la période du 1er décembre 2013 au 31 décembre 2014 (ancien algorithme) soit 1,7 % des nouveau-nés ≥ 34SA et 62 enfants sur 2905 naissances vivantes sur la période du 1er février 2015 au 31 janvier 2016 (nouvel algorithme) soit 2,13% des nouveau-nés ≥ 34SA. Après analyse statistique (test du Khi-2), nous ne retrouvons pas de différence significative ($p>0,05$) concernant le taux de nouveau-nés mis sous antibiothérapie pour suspicion d'IMF précoce entre les deux périodes étudiées.

Dans un second temps, nous avons recueilli les informations concernant les nourrissons de moins de 28 jours, nés à un terme gestationnel ≥ 34SA et ayant été mis sous antibiothérapie pour une suspicion d'IMF tardive. Sur la période du 1er décembre 2013 au 31 décembre 2014 (ancien algorithme), 17 nourrissons ont été inclus soit 0,5% des nouveau-nés ≥ 34SA et 16 sur la période du 1er Février 2015 au 31 Janvier 2016 (nouvel algorithme) soit 0,5% des nouveau-nés ≥ 34SA. De même nous pouvons conclure que le pourcentage d'enfants de moins de 28 jours mis sous antibiothérapie pour suspicion d'IMF tardive ne présente pas de différence significative ($p>0,05$) entre les deux périodes étudiées.

9.2 Données générales des populations étudiées.

Tableau 1 : caractéristiques des nouveau-nés mis sous antibiothérapie pour suspicion d'INP en fonction de l'algorithme utilisé.

Caractéristiques	Ancien algorithme	Nouvel algorithme	P
Sexe			
Masculin	31 (55%)	32 (51,6%)	0,7
Terme (SA)	38,2 (±0,5)	38,2 (±0,5)	
Poids (gr)	3255 (±174)	3158 (±160)	0,4
Accouchement			
Voie Basse	42 (75%)	44 (71%)	0,6
Facteur de risque d'IMF			
RPDE>12h	4 (7,1%)	6 (9,7%)	0,6
Liquide amniotique			
Clair	36 (64,3%)	34 (54,8%)	0,3
Température maternelle ≥38°C	18 (32,1%)	15 (24,2%)	0,3
ARCF	28 (50%)	33 (53,2%)	0,7
Température nouveau-né ≥38°C	11 (19,6%)	11 (17,7%)	0,8
Prélèvement vaginal positif	8 (14,3%)	12 (19,4%)	0,5
Antibioprophylaxie prénatale	20 (35,7%)	24 (38,8%)	0,7
Apgar à 5min < 7	2 (3,7%)	2 (3,2%)	0,9
Nouveau-nés symptomatiques	30 (53,6%)	52 (83,9%)	<0,001
Nouveau-nés asymptomatiques	26 (46,4%)	10 (16,1%)	<0,001

Les données générales des deux populations (tableau 1) ne présentent pas de différences significatives ($p>0.05$) excepté concernant le nombre de nouveau-nés symptomatiques dans les 2 heures suivant la naissance ($p<0.05$) et le nombre de nouveau-nés asymptomatiques ($p<0.05$). Le nombre de nouveau-nés symptomatiques apparait plus important dans la population utilisant le nouvel algorithme. Les enfants symptomatiques présentaient principalement des détresses respiratoires transitoires et plus rarement une tachycardie, une hyperthermie >38°C, une pâleur ou encore un ictère précoce. Le nombre de nouveau-nés asymptomatiques est significativement moins important dans la seconde période de l'étude ($p<0,001$). Il y a donc eu moins d'enfants asymptomatiques mis sous antibiothérapie avec le nouvel algorithme.

Tableau 2 : caractéristiques des enfants de moins de 28 jours en fonction de l'algorithme utilisé.

Caractéristiques	Ancien algorithme	Nouvel algorithme	p
Sexe			
Féminin	6 (35,3%)	5 (31,3%)	0,8
Masculin	11 (64,7%)	11 (68,7%)	0,8
Poids de naissance (gr)	3285 (±355) Extrêmes [1460-4500]	3249 (±209) Extrêmes [2780-4160]	0,8
Age symptômes (jours)	15,29 (±3,5) Extrêmes [5-28]	11,94 (±2,6) Extrêmes [4-20]	0,12
Facteur de risque d'IMF			
≥1	5 (29,4%)	6 (37,5%)	0,6

Les caractéristiques des deux populations (tableau 2) ne présentent pas de différences significatives (p>0,05). Ainsi durant la 1ère période étudiée, 64,7% des enfants étaient de sexe masculin, leur poids de naissance moyen était de 3285 grammes, l'âge moyen au moment des symptômes était de 15,29 jours (IC 95% [11,79-18,79]) et 29,4% d'entre eux présentaient au moins un facteur de risque infectieux à la naissance. Concernant la 2nde période, 68,7% des enfants étaient de sexe masculin, leur poids de naissance moyen était de 3249 grammes, l'âge moyen de survenu des symptômes était de 11,94 jours (IC 95% [9,34-14,54]) et 37,5% d'entre eux présentaient au moins un facteur de risque infectieux à la naissance.

9.3 Résultats.

Les nouveau-nés ont été répartis en fonction des critères de l'ANAES en infectés certains, infectés probables, non infectés. Les infectés certains étaient les nouveau-nés pour lesquels un prélèvement bactériologique central était positif à un germe pathogène (hémoculture, ponction lombaire). Les infectés probables étaient ceux qui présentaient des anomalies cliniques ou biologiques associées à un prélèvement bactériologique positif (placentoculture, Liquide gastrique).

9.3.1 Infections materno-fœtales précoces.

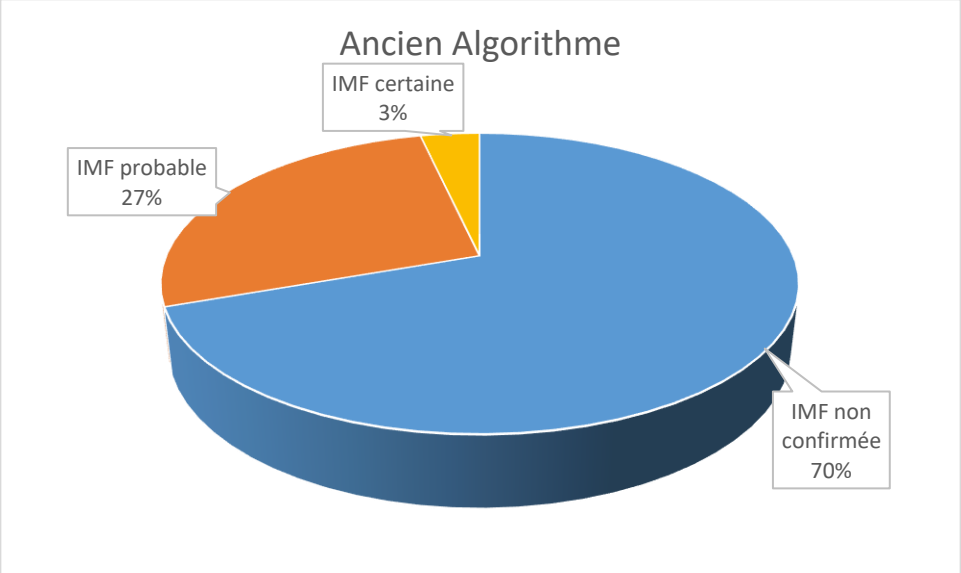


Figure 1 : Répartition des nouveau-nés de l'ancien algorithme en fonction de leurs statuts infectieux.

Sur la période du 1er décembre 2013 au 31 décembre 2014, 2 nouveau-nés ont présenté une IMF certaine (hémoculture positive à un germe pathogène) soit 3% des enfants mis sous antibiothérapie et 0,06% des nouveau-nés ≥ 34SA nés au CHU de Grenoble à cette même période. Les germes retrouvés étaient : SB et E.Coli.15 nouveau-nés soit 27% ont été classés en IMF probables (0,47% des nouveau-nés ≥ 34SA) et 39 nouveau-nés soit 70% de la population en IMF non confirmées.

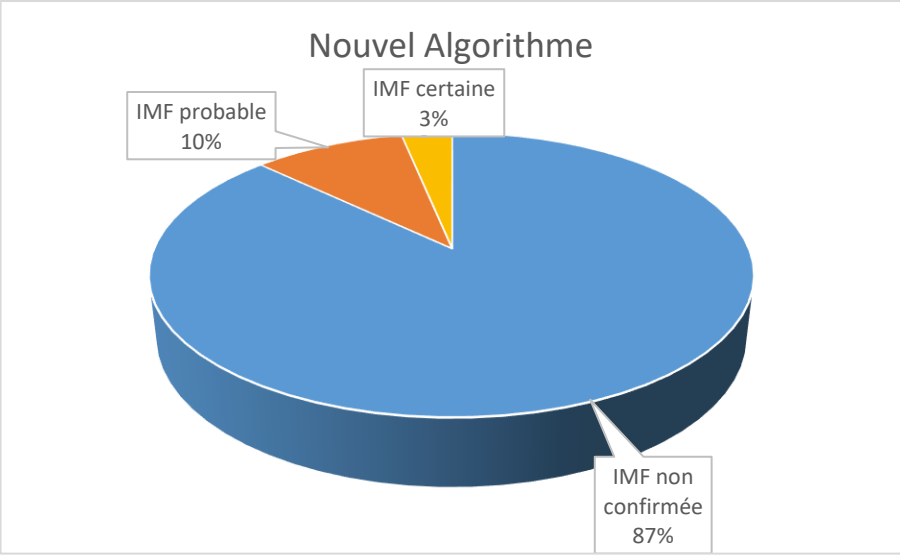


Figure 2 : Répartition des nouveau-nés du nouvel algorithme en fonction de leurs statuts infectieux.

Concernant la période du 1er février 2015 au 31 janvier 2016, 2 nouveau-nés ont présenté une IMF certaine soit 3% des nouveau-nés mis sous antibiothérapie et 0,07% des nouveau-nés ≥34SA nés au CHU de Grenoble à cette même période. Le 1er présentait une hémoculture positive à staphylocoque, la PCT au cordon n'avait pas été réalisée et le 2nd présentait un tableau très évocateur d'une infection bactérienne à SB avec une hémoculture maternelle, une placento-culture et un PV maternel positifs à SB ainsi qu'un syndrome inflammatoire important avec une PCT au cordon à 95 µg/L et une CRP à 57mg/L. 6 nouveau-nés soit 10% ont été classés en IMF probables (0,21% des nouveau-nés ≥ 34SA), parmi eux 2 présentaient une PCT au cordon ≥ 0,6ng/mL . 54 nouveau-nés, soit 87%, ont été classés en IMF non confirmées avec seulement 7 PCT au cordon ≥ 0,6ng/mL.

Tableau 3 : valeur de la PCT au cordon en fonction du statut des IMF

	IMF certaines/probables	IMF non confirmées
PCT au cordon ≥ 0,6ng/mL	3	7
PCT au cordon < 0,6 ng/mL	3	34
PCT au cordon non faite	2	13

Durant la 2nde période de l'étude 15 PCT au cordon non malheureusement pas été réalisées, principalement par oubli de la part de l'équipe soignante devant un protocole récent et une habitude ancrée à réaliser un prélèvement par liquide gastrique. Concernant les prélèvements effectués, la sensibilité était de 50%, la spécificité de 83% avec une faible Valeur Prédictive Positive (VPP) à 30% et une forte Valeur Prédictive Négative (VPN) à 92%.

9.3.2 Enfants asymptomatiques.

	Ancien Algorithme	Nouvel Algorithme
Nouveau-nés asymptomatiques	26 (46%)	10 (16%)
Nouveau-nés asymptomatiques infectés certains ou probables	8 (14%)	2 (3%)

Tableau 4: Rapport d'enfants asymptomatiques infectés certains/probables en fonction de l'algorithme.

Durant la 1ère période de l'étude 26 enfants soit 46% étaient asymptomatiques. Parmi eux 17 enfants ont été traités devant la présence d'un syndrome inflammatoire biologique (CRP >20mg/L à H12 ou en augmentation à H24), 7 enfants en raison d'une placento-culture positive à un germe pathogène (streptocoque B ou E.Coli), 1 enfant sur une hémoculture positive qui s'avéra être une contamination, et 1 enfant devant un liquide gastrique positif sans syndrome inflammatoire biologique associé. Sur ses 26 enfants asymptomatiques, 1 enfant présentait une infection certaine (syndrome inflammatoire et hémoculture positive) et 7 enfants une infection probable soit 30,7% de l'ensemble des enfants asymptomatiques et 14% de la population totale étudiée.

Durant la 2nde période de l'étude, 10 enfants soit 16% étaient asymptomatiques, parmi eux 8 enfants ont été mis sous antibiothérapie devant un syndrome inflammatoire biologique (PCT au cordon > 0.6ng/L et/ou CRP> 20mg/L). Un enfant présentait une suspicion anténatale de valve de l'urètre ayant nécessité la réalisation d'une cystographie à la naissance retrouvant un aspect d'urétérohydronéphrose et un ECBU initial positif. Le dernier enfant avait été traité devant une placentoculture positive à un germe pathogène. Sur ces 10 enfants asymptomatiques, un enfant présentait une infection certaine (syndrome inflammatoire biologique et hémoculture positive) et un autre enfant une infection probable soit 20% de l'ensemble des enfants asymptomatiques et 3% de la population totale étudiée.

Le nombre d'enfants asymptomatiques traités est donc moins important avec le nouvel algorithme en comparaison avec l'ancien algorithme.

9.3.3 Infections materno-foetales tardives.

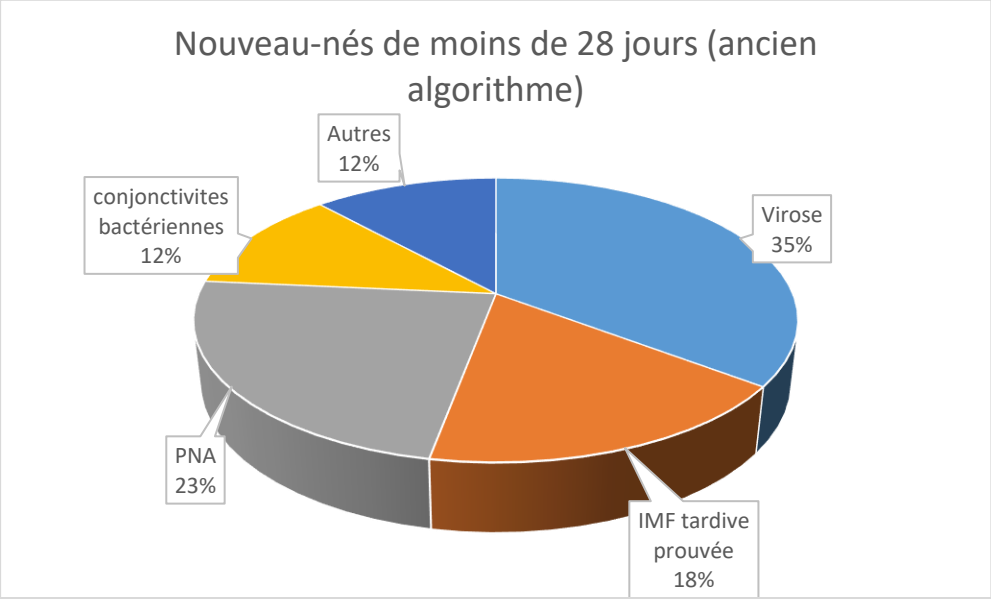


Figure 3 : Répartition des nouveau-nés < 28 jours de l'ancien algorithme en fonction de leurs statuts infectieux.

Durant la période du 1er décembre 2013 au 31 décembre 2014, 17 enfants de moins de 28 jours, nés au CHU de Grenoble avec un âge gestationnel ≥34 SA, ont été hospitalisés et mis sous antibiothérapie devant une suspicion d'IMF tardive. Seulement 3 enfants (soit 18%) présentaient une véritable IMF tardive (2 méningites à E. Coli et 1 méningite lymphocytaire), soit 0,09% des nouveau-nés ≥ 34SA nés au CHU de Grenoble pendant la 1ère période étudiée. Parmi ces 3 enfants, deux ne présentaient aucun facteur de risque infectieux à la naissance et aucune surveillance particulière n'avait donc été mise en place. Chez le 3ème enfant on retrouvait un PV maternel inconnu avec réalisation d'un LG retrouvant de l'E. Coli, des CRP H12 et H24 négatives. Devant un enfant asymptomatique et une suspicion de colonisation du LG, aucun traitement n'avait donc été débuté.

Concernant les autres cas : 6 enfants (35%) présentaient une virose (deux infections à entérovirus, deux viroses simples, une méningite à entérovirus et une bronchiolite à VRS),4 enfants (23%) souffraient d'une pyélonéphrite aigüe (trois à E. Coli K1, et une à E. Coli non K1), 2 enfants (12%) ont été traités pour une conjonctivite bactérienne dont une documentée à E. Coli. Enfin 1 enfant a présenté un malaise grave du nourrisson sur reflux gastro œsophagien (RGO) et le dernier enfant une otite moyenne aigüe.

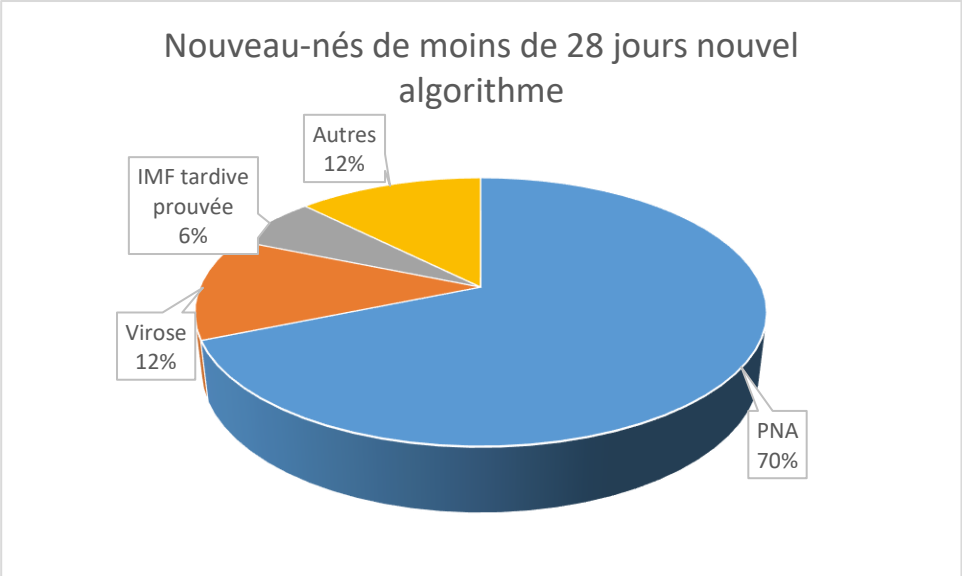


Figure 4 : Répartition des nouveau-nés<28 jours du nouvel algorithme en fonction de leurs statuts infectieux.

Durant la période du 1er février 2015 au 31 janvier 2016, 16 enfants de moins de 28 jours, nés au CHU de Grenoble avec un âge gestationnel ≥34 SA, ont été hospitalisés et mis sous antibiothérapie devant une suspicion d'IMF tardive. Parmi eux, un seul enfant (6%) présentait une IMF tardive documentée (méningite à E. Coli) soit 0,03% des nouveau-nés ≥34SA nés au CHU de Grenoble pendant la période étudiée. Devant l'absence de facteurs de risque infectieux et de signes cliniques aucune surveillance particulière n'avait été mise en place à sa naissance.

Concernant les autres cas : 11 enfants (69%) présentaient une PNA (huit à E. Coli non K1, une à Klebsielle et deux non documentées mais confirmées à l'échographie rénale), 2 enfants (12%) avaient une infection virale (une bronchiolite à VRS et une infection à entérovirus). Un enfant souffrait d'une infection urinaire à BLSE et le dernier enfant présentait des troubles digestifs sans étiologie retrouvée.

9.3.4 Antibiothérapie.

Tableau 5 : caractéristiques de l'antibiothérapie en fonction de l'algorithme.

Caractéristiques	Ancien Algorithme	Nouvel Algorithme	P
Antibiothérapie (jours)			
Début	1,6 (1,5-1,6)	1,4 (1,3-1,5)	0,6
Fin	5,8 (5,4-6,2)	4,1 (3,9-4,3)	0,03
Durée	5,2 (4,9-5,5)	3,6 (3,4-3,8)	0,002

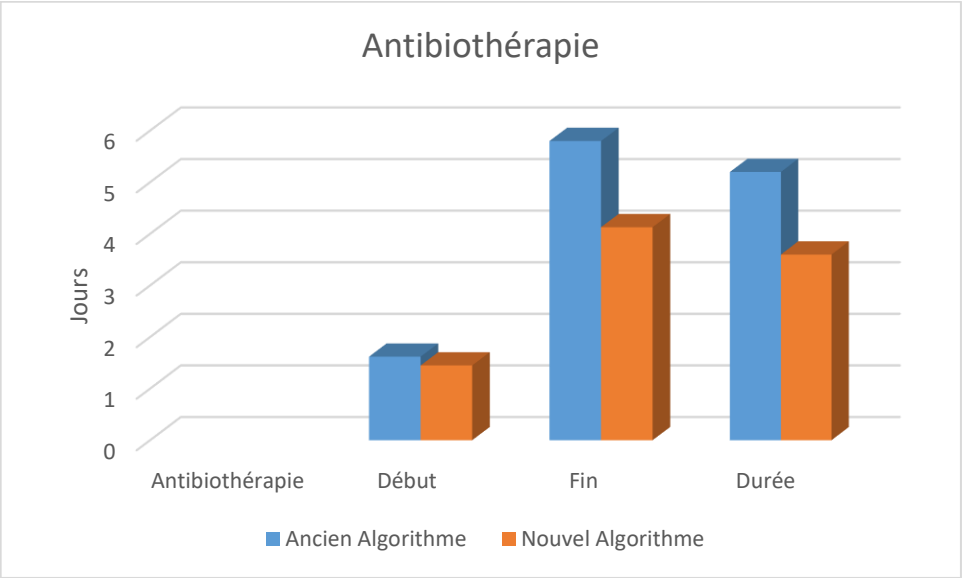


Figure 5 : caractéristiques de l'antibiothérapie en fonction de l'algorithme utilisé.

Il n'existe pas de différence significative entre les deux algorithmes concernant le début de l'antibiothérapie ($p>0,05$). Cependant, il existe une réduction significative de la durée de l'antibiothérapie ($p<0,05$). L'arrêt des antibiotiques était plus précoce avec le nouvel algorithme (4,1 jours en moyenne contre 5,8 jours). Ainsi, la durée d'antibiothérapie est significativement moins importante avec le nouvel algorithme par rapport à l'ancien algorithme ($p<0,05$). Celle-ci était en moyenne de 3,6 jours contre 5,2 jours avec l'ancien algorithme. Ces deux différences s'expliquent principalement par la mise en place d'une réévaluation plus précoce de l'antibiothérapie (réévaluation à H36 au lieu de H48).

9.4 Coût des examens.

L'analyse du liquide gastrique au CHU de Grenoble revient à 43.85 euros/unité. A ce tarif peuvent être ajouté des suppléments en fonction des différentes analyses associées (antibiogramme, sérotypage, conservation ou envoi de souches au CNR…). Le dosage de la PCT au sang du cordon revient quant à lui à 17.14 euros/unité.

Tableau 6 : Coût des bilans selon l'algorithme.

	Ancien algorithme	**Nouvel algorithme**
Liquide Gastrique (43,85 €)	1380 (57753€)	255 (11184€)
PCT cordon (17,14€)	0	1642 (24860€)
Total	57 753 €	36 044 €

Sur la période de notre étude, avec le nouvel algorithme, une économie d'environ 21700 € a pu être réalisée. Ces chiffres englobent l'ensemble des analyses effectuées chez tous les nouveau-nés, nés au CHU de Grenoble, sans différenciation de leur âge gestationnel. L'économie est en réalité plus importante car il faut également prendre en compte le coût des autres prélèvements biologiques (NFS, hémocultures), de l'antibiothérapie et des hospitalisations associées.

10. Discussion

Les résultats de notre étude montrent que le nouvel algorithme évalué, intégrant le dosage de la PCT au cordon dans le diagnostic des infections bactériennes précoces, ne permet pas de diminuer le nombre global de nouveau-né ($p>0,05$) mis sous antibiothérapie pour suspicion d'IMF mais il permet de réduire de façon significative le nombre d'enfants asymptomatiques traités ($p<0,05$) en comparaison avec l'ancien algorithme. Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux algorithmes concernant le taux d'IMF tardive. Ainsi, le nouvel algorithme n'augmente pas le risque de passer à côté d'une réelle infection bactérienne. De plus, on constate une différence significative concernant la durée d'antibiothérapie. Celle-ci, apparaît plus courte avec le nouvel algorithme permettant ainsi de diminuer l'exposition des nouveau-nés aux antibiotiques. Il existe également une différence importante de coût en fonction de l'algorithme utilisé.

Selon les données Epibac de 2006, les infections certaines représentent environ 0,06% des naissances vivantes [10]. Plus récemment en 2010, Joram et al avaient observé un taux de 0,02% d'infections certaines et 0,2% d'infections probables [26]. Nos résultats sont sensiblement similaires, puisqu'on retrouve un taux d'infections certaines à 0,06% (ancien algorithme) et 0,07% (nouvel algorithme) et un taux d'infections probables à 0,46% (ancien algorithme) et 0,21% (nouvel algorithme). La différence de taux entre les deux algorithmes concernant les infections probables s'explique principalement par la diminution du nombre de liquides gastriques réalisés durant la seconde période de notre étude (impossibilité de classer les nouveau-nés en infection probable devant l'absence de prélèvement périphérique positif). Dans notre étude, la PCT au cordon présentait de fortes spécificité et VPN avec des taux respectifs de 83% et 92%, pour cependant de faibles sensibilité et VPP à 50% et 30%. Ces valeurs ne sont pas comparables avec l'étude de Joram et al qui retrouvait des taux de sensibilité, spécificité, VPP et VPN respectivement de 87,5%, 98,7%, 87,5% et 98,7%. Cette différence peut sans doute s'expliquer par un plus faible nombre de patients dans notre étude (62 versus 197) et par la non systématisation du dosage de la PCT au cordon chez tous les nouveau-nés suspects.

Durant la 2nde période de l'étude, un seul enfant a présenté une réelle infection néonatale tardive (méningite à E.Coli). Toutefois, il est important de préciser que quel que soit l'algorithme utilisé, celle-ci n'aurait pas pu être diagnostiquée plus précocement. En effet, le nouveau-né concerné ne présentait ni facteurs de risque infectieux ni signe clinique à la naissance laissant suspecter une éventuelle infection materno-fœtale et n'avait donc bénéficié d'aucune surveillance particulière. Il existe malheureusement très peu d'études traitant des infections bactériennes néonatales tardives, mais selon les données Epibac de 2006, elles représenteraient environ 0,01% des naissances vivantes [10]. Dans notre étude nous retrouvons un taux à 0,09% pour l'ancien algorithme et 0,03% avec le nouvel algorithme. Ce qui est donc comparable à la littérature.

Dans notre étude, nous avons pu constater qu'un nombre plus important de nouveau-nés étaient symptomatiques à la naissance durant la 2nde période d'étude (84% versus 53,4%). Sur les 52 nouveau-nés concernés, 5 d'entre eux soit 10% seulement ont été classés en infectés certains ou probables. Nous n'avons malheureusement pas retrouvé de raisons évidentes à cela (pas de modifications des pratiques courantes de prises en charge obstétricale et pédiatrique). Les nouveau-nés présentaient principalement des signes de détresse respiratoire ou encore une hyperthermie néonatale. Devant une symptomatologie inexpliquée, la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste apparaissait comme évidente. En effet, selon l'ANAES, tout enfant symptomatique sans raison évidente devrait être considéré comme une possible infection néonatale précoce et donc traité en tant que tel. Ainsi, quel que soit l'algorithme utilisé ces enfants auraient tous été pris en charge de la même façon [3]. Concernant les enfants asymptomatiques (26 soit 46% dans la 1ère période et 10 soit 16% dans la 2nde période), la grande majorité d'entre eux avait été mise sous antibiothérapie devant la présence d'un syndrome inflammatoire biologique. Seulement 8 enfants dans la 1ère période et 2 dans la seconde période présentaient une IMF certaine et/ou probable. Il peut alors se poser la question de l'intérêt de traiter d'emblée ou non un enfant complétement asymptomatique présentant une majoration de son syndrome inflammatoire (augmentation de la cinétique de la CRP entre H12 et H24).

Notre étude permet également de mettre en évidence une diminution importante de la durée d'antibiothérapie entre les deux périodes (3,6 jours versus 5,4 jours). Cette diminution peut être en partie expliquée par la mise en place d'une réévaluation plus précoce du nouveau-né avec le nouvel algorithme par rapport à l'ancien algorithme (36H versus 48H), permettant ainsi de réduire la durée d'exposition aux antibiotiques. Dans la littérature, on constate que si la plupart des traitements ne sont administrés que pendant une courte période (48 à 72 heures), en attendant les résultats des prélèvements bactériologiques, de nombreux traitements sont pourtant poursuivis jusqu'à 7 à 10 jours dans le doute. Cette exposition précoce aux antibiotiques n'est malheureusement pas anodine et ses effets délétères sont de nos jours de mieux en mieux connus. Ainsi, une relation directe a été établie entre la consommation d'antibiotiques et l'émergence de résistance bactérienne [30]. L'antibiothérapie aurait des effets sur l'implantation de la flore digestive, à une période clé dans la mise en place du système immunitaire, et pourrait être responsable de la prolifération de certaines bactéries multi résistantes entrainant dysbioses et diarrhées [31]. De possibles associations entre l'antibiothérapie néonatale et la survenue plusieurs années plus tard d'allergies, de diabète, d'obésité ou de pathologies inflammatoires ont été rapportées [32-34]. L'étude de Stocker et al a montré que 82% des nouveau-nés suspects d'IMF étaient traités par antibiothérapie à large spectre alors que seulement 18% d'entre eux étaient classés comme infectés probables et 1% comme infectés certains [35]. D'après Joram et al, 72 % des antibiothérapies pourraient être évitées chez les nouveau-nés asymptomatiques si le dépistage de l'INP reposait sur le dosage de la PCT au cordon. Ceci permettrait une diminution de la pression de sélection des antibiotiques, des effets délétères sur l'implantation de la flore néonatale, une diminution du nombre des hospitalisations néonatales, coûteuses et délétères pour le lien mère-enfant [25,26].

Nous avons également pu constater une économie d'au moins 21700 euros depuis la mise en place du nouvel algorithme. En effet le dosage de la PCT au cordon apparait 2,5 fois moins couteux que l'analyse du liquide gastrique. A noter que notre chiffre ne tient pas compte des économies réalisées avec la diminution de la durée d'antibiothérapie, et donc de la durée d'hospitalisation.

Notre étude présente plusieurs limites notamment en raison de sa méthodologie (étude rétrospective dans un premier temps puis prospective ensuite, observationnelle et monocentrique). De plus, la réalisation précoce de la 2nde période d'étude, un mois après la mise en place du nouvel algorithme, est également à l'origine d'un biais de mesure. Le personnel médical, en particulier les sages-femmes, n'avait pas encore pris l'habitude de réaliser le dosage de la PCT au sang du cordon de façon systématique en cas de facteur de risques infectieux. Ceci explique ainsi l'absence de 15 prélèvements. Un biais de sélection des nouveau-nés est également à prendre en compte (inclusion des nouveau-nés ≥ 34SA sous antibiothérapie pour suspicion d'IMF). L'inclusion de façon rétrospective et exhaustive de tous les nouveau-nés ≥ 34SA ayant bénéficié d'une surveillance rapprochée pour suspicion d'IMF aurait été compliquée (absence de codage spécifique en maternité pour les nouveau-nés présentant uniquement un risque infectieux sans antibiothérapie).

Les deux algorithmes utilisés n'ont pas une fiabilité absolue, car dans chacune des deux périodes nous avons pu retrouver des faux négatifs, c'est-à-dire des enfants infectés non diagnostiqués avec l'algorithme initial mais rattrapé dans un second temps lors de la surveillance en maternité.

Le taux de PCT au cordon n'a pas de valeur diagnostique suffisante à lui seul pour orienter la décision du clinicien. Il reste indispensable de tenir compte de l'évolution clinique du nouveau-né, de la salle de naissance jusqu'à ses 48 premières heures de vie. En effet, 95% de ces nouveau-nés deviennent symptomatiques durant cette période. [3,29]. Une surveillance en maternité apparait donc indispensable pour la mise en place d'une prise en charge adaptée dès les premiers symptômes.

La France reste encore l'un des rares pays à utiliser l'analyse du LG dans le diagnostic des INP. En effet, l'Académie Américaine de pédiatrie et le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) au Royaume Uni ne recommandent ni l'analyse microbiologique du liquide gastrique ni les cultures périphériques considérées comme d'une valeur diagnostique limite [28]. Ceux-ci risquent de favoriser l'orientation étiologique initiale ainsi que le choix de l'antibiothérapie. L'ANAES confirme les performances modestes de l'examen direct du LG en termes de sensibilité, spécificité et VPP [3]. En effet, il existe souvent de grandes discordances entre l'examen direct et la culture de ce dernier. Se pose alors la question de la fiabilité de cet examen en pratique courante. Renoncer à l'analyse du LG entrainerait un grand changement dans nos pratiques même si cette méthode reste la seule permettant actuellement de suivre l'évolution épidémiologique des INP. Cependant des études sont en cours pour évaluer la possibilité de la mise en culture du sang de cordon [29].

Des travaux d'actualisation des recommandations ANAES 2002 sont en cours et devraient aboutir rapidement à de nouvelles recommandations HAS. De plus, une vaste étude multicentrique (DIACORD) a commencé en France (Investigateur coordonnateur : Dr Christèle Gras-Leguen (CHU de Nantes)) dont l'intitulé est :« Evaluation de la performance diagnostique d'un nouvel algorithme pour la prise en charge des suspicions d'infection materno-fœtale. Impact sur l'exposition aux antibiotiques et aux actes invasifs des nouveau-nés. » L'objectif principal de l'étude est de déterminer si le nouvel algorithme incluant un dosage de le PCT au cordon permet de réduire l'exposition aux antibiotiques sans augmenter le risque d'évolution défavorable, en comparaison avec la prise en charge actuelle basée sur les recommandations de 2002 de l'ANAES

11. Conclusion :

L'infection materno-fœtale reste l'une des préoccupations majeures du néonatologue et du pédiatre de maternité de par la difficulté de son diagnostic et de sa potentielle gravité. Au vu des récentes études mettant en avant les effets délétères de l'exposition précoce et prolongée aux antibiotiques en période néonatale, il apparait primordial d'adapter nos stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Notre étude a permis de mettre en évidence l'utilité du dosage de la procalcitonine au cordon en retrouvant une diminution significative du nombre de nouveau-nés asymptomatiques traités ainsi qu'une diminution de la durée d'antibiothérapie et du coût de prise en charge hospitalière. Le dosage de la procalcitonine au cordon apparait donc comme un marqueur biologique intéressant qui en association avec le dosage de la C-Reactive Proteine permettrait de diminuer le nombre d'antibiothérapies et de bilans infectieux chez les nouveau-nés suspects d'infections néonatales, tout en conservant une identification précoce des enfants infectés relevant d'un traitement antibiotique urgent.

THESE SOUTENUE par : Jennifer LEDEMAZEL

TITRE :

EVALUATION DU NOUVEL ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS MATERNO FŒTALES DU CHU DE GRENOBLE CHEZ LES NOUVEAU-NES DE TERME ≥34SA.

Nouvel algorithme intégrant le dosage de la procalcitonine au sang du cordon.

Conclusion :

L'infection materno-fœtale reste l'une des préoccupations majeures du néonatologue et du pédiatre de maternité de par la difficulté de son diagnostic et de sa potentielle gravité. Au vu des récentes études mettant en avant les effets délétères de l'exposition précoce et prolongée aux antibiotiques en période néonatale, il apparait primordial d'adapter nos stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Notre étude a permis de mettre en évidence l'utilité du dosage de la procalcitonine au cordon en retrouvant une diminution significative du nombre de nouveau-nés asymptomatiques traités ainsi qu'une diminution de la durée d'antibiothérapie et du coût de prise en charge hospitalière. Le dosage de la procalcitonine au cordon apparait donc comme un marqueur biologique intéressant qui en association avec le dosage de la C-Reactive Proteine permettrait de diminuer le nombre d'antibiothérapies et de bilans infectieux chez les nouveau-nés suspects d'infections néonatales, tout en conservant une identification précoce des enfants infectés relevant d'un traitement antibiotique urgent.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 04/09/14

LE DOYEN

J.P. ROMANET

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR DEBILLON

ANNEXES

CHU GRENOBLE	**Pôle Couple-Enfant** **Clinique Universitaire de Médecine Néonatale et** **Réanimation Pédiatrique**	
	PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION BACTERIENNE PRECOCE : ancien protocole	
Date de diffusion : Mai 2010 Version : 2 Nombre de pages : 4	Rédigé par : F.Cneude Vérifié par : C.Lardeux Approuvé par : L.Marcus ; F.Berne Audéoud	

PROCEDURE INTERNE A L'UNITE DE MEDECINE NEONATALE DU CHU DE GRENOBLE

1.Critères anamnestiques.

Deux catégories de signes sont définis et classés par ordre décroissant de risque.

1.1Critères majeurs :

- Tableau maternel évocateur de chorioamniotite (fièvre maternelle > 38°C, tachycardie fœtale >160/mn, avec un syndrome inflammatoire maternel et/ou la présence de germes dans le liquide amniotique).
- Jumeau atteint d'une infection materno-fœtale.
- Température maternelle avant ou en début de travail> 38°C.
- Prématurité spontanée <35SA.
- Durée d'ouverture de la poche des eaux > 18 heures.
- Rupture prématurée des membranes avant 37 SA.
- En dehors d'une antibioprophylaxie maternelle complète (délai > 4 heures avant accouchement) : antécédent d'infection materno-foetale à SB, portage vaginal de SB chez la mère, bactériurie à SB chez la mère pendant la grossesse.

1.2 Critères mineurs :

- Durée d'ouverture de la poche des eaux > 12h mais < 18h.
- Prématurité spontanée < 37SA mais > 35SA.
- ARCF ou une asphyxie périnatale inexpliquée.
- Liquide amniotique teinté ou méconial.

2.Signes cliniques

Aucun signe clinique n'est spécifique d'une infection et le traitement est d'autant plus efficace qu'il est débuté précocement : tout nouveau-né qui va mal surtout sans raison apparente doit être traité.

Signes cliniques évoquant une infection maternofoetale :

- Fièvre (> 37.8°C), hypothermie (< 35°C).
- Troubles hémodynamiques : teint gris, tachycardie, bradycardie, augmentation du temps de recoloration cutané, hypotension artérielle.
- Signes respiratoires : geignements, tachypnée, dyspnée, pauses respiratoires, détresse respiratoire.
- Signes neurologiques : fontanelle tendue, somnolence, troubles du tonus, troubles de la conscience, convulsions.
- Signes cutanés : purpura, éruption, ictère précoce.
- Signes digestifs : vomissement, météorisme abdominal, hépato-splénomégalie.

3.Bilan à réaliser en cas de suspicion d'infection.

NFS CRP Hémoculture, si CRP négative la contrôler à H24

Liquide gastrique si <H12

Latex urinaire si >H12

CBT si intubé

PL (si l'état de l'enfant le permet) si : altération de l'état général, signes neurologiques, hyperthermie, sepsis, hémoculture positive ; en cas de méningite, la PL est à contrôler à H48 de traitement.

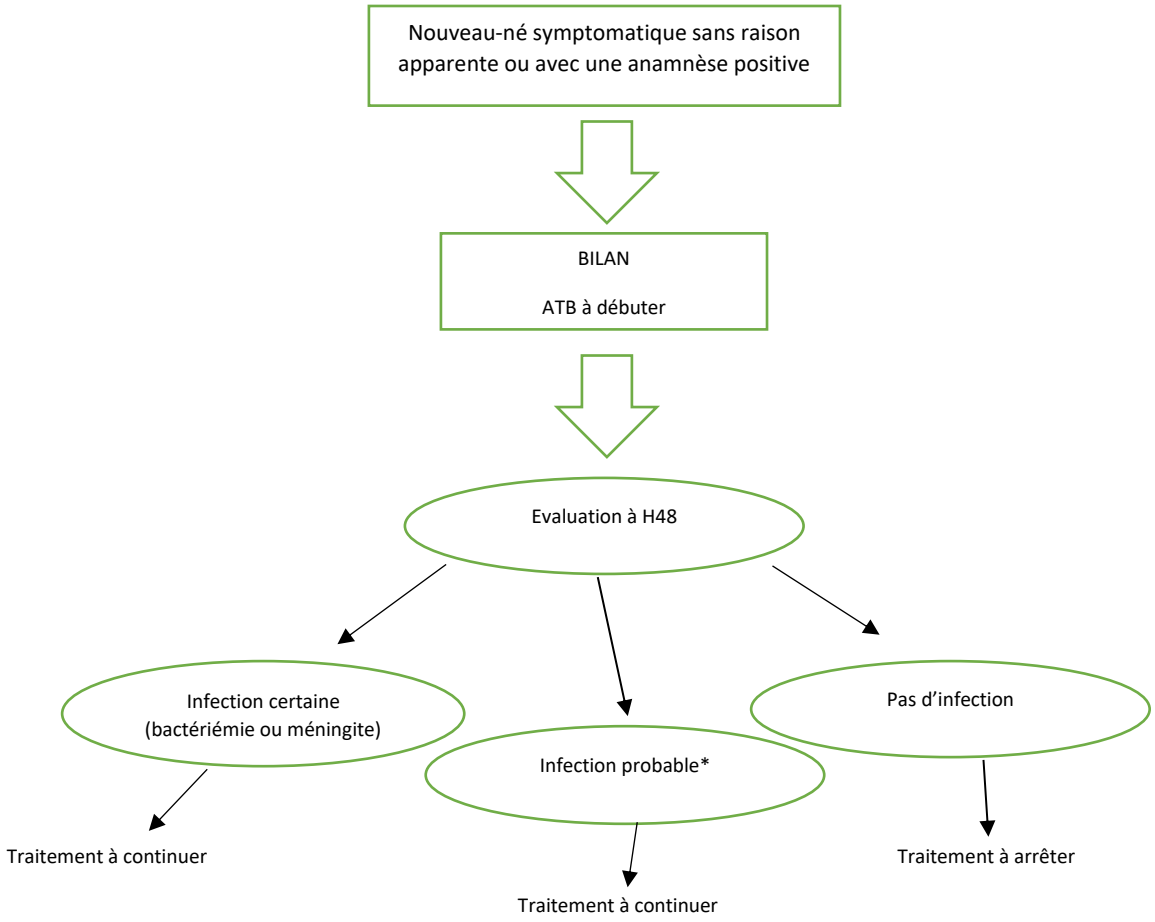
Placento-cultures sont réalisés en cas d'infections supposées hématogènes : fièvre maternelle, pyélonéphrite gravidique, infection à Listéria monocytogènes.

4.CAT devant un enfant symptomatique.

Tout nouveau-né symptomatique sans raison apparente ou avec une anamnèse positive doit être immédiatement traité sans attendre la confirmation de l'infection.

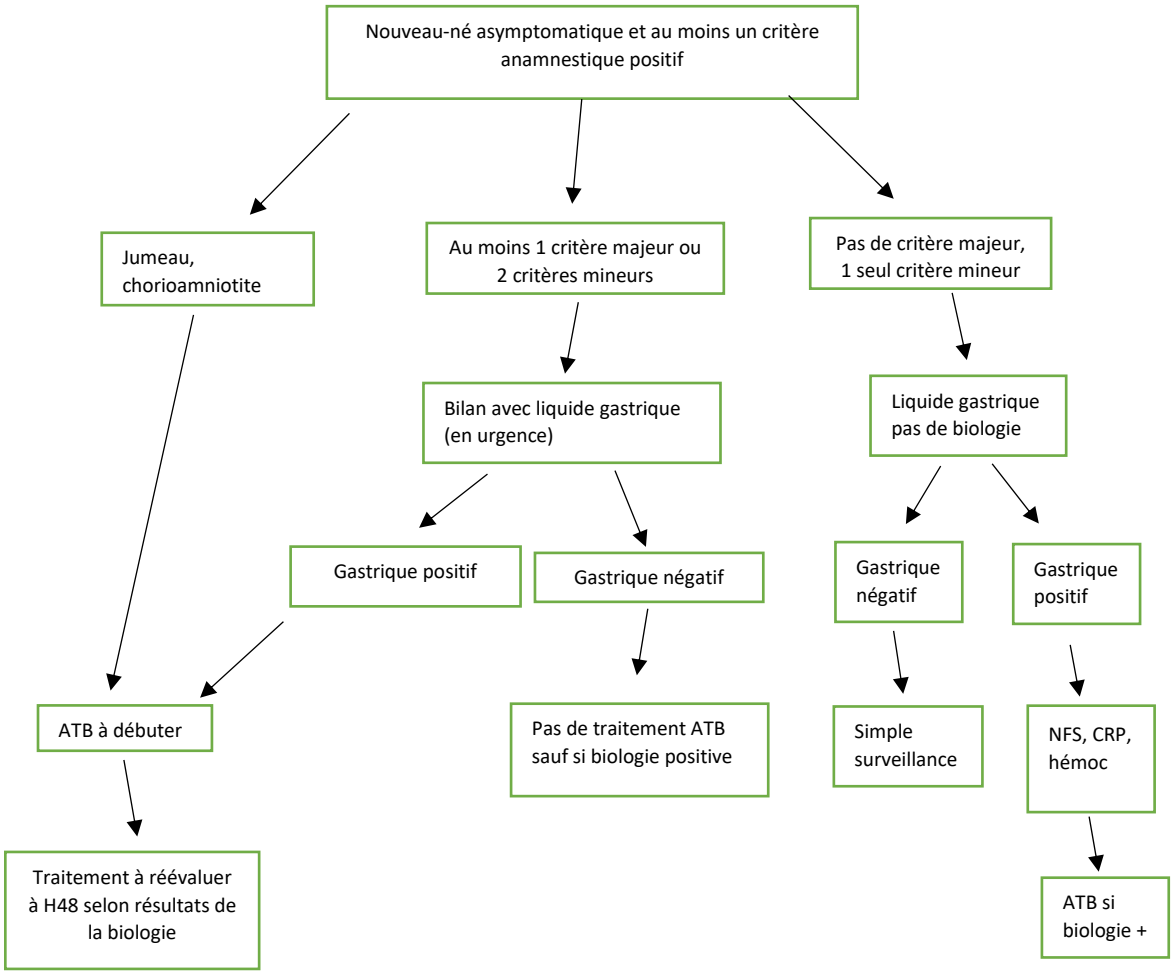
Exemples :

- Détresse respiratoire inexpliquée : début ATB
- Prématurité spontanée + détresse respiratoire : début ATB
- Prématurité consentie à 31SA pour toxémie gravidique + maladie des membranes hyalines : pas d'ATB systématiquement.



* Le diagnostic d'infection probable est établi au cas par cas sur les données de la clinique, des résultats bactériologiques (à interpréter selon la notion ou pas d'antibiothérapie maternelle) et de la biologie.

5. CAT devant un nouveau-né asymptomatique avec au moins un critère anamnestique positif.



6.Choix de l'ATB.

Toujours bien consulter le dossier de la maman (bactério et syndrome inflammatoire) + son état clinique.

6.1 Absence d'orientation bactériologique :

Prématurité <36SA	Nouveau-né à terme
Claforan + Aminoside (sauf si anamnèse maternelle en faveur d'une listériose)	Amoxicilline + Aminoside Sauf si : - Ttt ATB de la maman > 48H - Atcd infections urinaires à E.Coli

6.2 Si orientation bactériologique :

Streptocoques B : clamoxyl + aminoside (claforan si méningite à strepto B).

Listéria et entérocoques : clamoxyl + aminoside

Bactéries à gram négatif : claforan + aminoside

Anaréobies, LA nauséabond : rajouter du flagyl

Choix de l'aminoside : préférer a nétilmicine à l'amiklin (10% des strepto B présentent un haut niveau de R à l'amiklin), l'amikin étant utilisé préférentiellement dans les infections secondaires (meilleure efficacité sur les BG-) et la gentamycine est l'aminoside le plus toxique.

7.Durée de l'ATB IV.

Claforan et clamoxyl :

- Hémoculture positive 8 jours
- PL positive : 15 jours (3 semaines si bacilles gram négatifs)
- Infection probable (signes cliniques et/ou biologiques et positivité des prélèvements bactériologiques autres que sang et LCR) : 8 jours, possibilité de terminer les derniers jours de traitement par voie orale chez les nouveau-nés à terme correctement alimenté si la CRP a commencé à diminuer.
- Absence d'infection à H48 (2 CRP <5 et LG négatif à l'ED) : arrêt.

Aminoside :

Arrêt au bout de deux injections (la durée de ce traitement peut être plus prolongée en cas d'infection sévère).

8.Posologie de l'ATB.

Si l'enfant est symptomatique, débuter l'antibiothérapie à doses méningées, si au bout de 48 heures, il n'y a pas d'argument pour une méningite, repasser à une posologie normale.

CHU GRENOBLE	**Pôle Couple-Enfant** **Clinique Universitaire de Médecine Néonatale et** **Réanimation Pédiatrique**	
	PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION BACTERIENNE PRECOCE : nouveau protocole	
Date de diffusion Version : 1 Nombre de pages : 5	Rédigé par : F.Cneude, J.Parra, C.Bost-Bru Vérifié par : S.Caraby, M.Jeannin Approuvé par : T.Debillon	

I. OBJET

Décrire la procédure de prise en charge de l'infection bactérienne précoce

II. CHAMP D'APPLICATION

Secteurs :

Clinique Universitaire de Médecine Néonatale et Réanimation Pédiatrique

Domaine :

Ce document couvre le domaine de la Néonatologie et de la pédiatrie de maternité

Infectiologie

III. CONTEXTE

Un nouveau-né sur deux présente au moins un facteur de risque d'infection materno-fœtale ce qui entraine des bilans sanguins et prélèvements bactériologiques chez tous ces enfants, or seul 0.2% de ces enfants présenteront une infection probable et 0.02% une infection certaine. Il y a donc trop de nouveau-nés bilantés à tort et traités par antibiotiques à tort. Or ces examens, souvent répétés, sont source d'inconfort ou de douleur et ont un coût important, de même qu'une antibiothérapie et une hospitalisation prolongée. Les antibiothérapies précoces sont par ailleurs de plus en plus mises en cause dans le développement d'allergies futures, de pathologies inflammatoires ou métaboliques.

L'objectif de ce protocole est de diminuer le nombre le nombre de prélèvements et le nombre d'hospitalisations pour traitement antibiotique.

IV. APPLICATION

A Indication d'antibiothérapie systématique même en cas d'anamnèse négative :

Dans certaines situations cliniques graves l'antibiothérapie est systématique quelque soit le terme :

- Troubles hémodynamiques nécessitant des amines

- Détresse respiratoire nécessitant une intubation d'au moins deux heures

- Signes neurologiques : somnolence, trouble de la conscience, convulsions

Dans ces situations la triple antibiothérapie est débutée après réalisation des prélèvements bactériologiques (hémoculture, liquide gastrique +/-PL)

Une évaluation sera réalisée à H36 pour décider de la poursuite ou de l'arrêt des antibiotiques.

B Facteurs de risque d'infection materno-foetale

· Prématurité spontanée < 37 SA (mais risque augmenté si < 35 SA)

·Tableau maternel évocateur de chorioamniotite (fièvre maternelle > 38°, une tachycardie

fœtale > 160/mn, avec un syndrome inflammatoire maternel et/ou la présence de germes dans le liquide amniotique).

· Jumeau atteint d'une infection materno-foetale

· Température maternelle avant ou en début de travail > 38 °

· Durée d'ouverture de la poche des eaux > 12 heures

· Rupture prématurée des membranes < 37 SA

· En dehors d'une antibioprophylaxie maternelle complète : antécédent d'infection materno-foetale à SB, portage vaginal de SB chez la mère, bactériurie à SB chez la mère pendant la grossesse)

· PV inconnu

· ARCF ou une asphyxie périnatale inexpliquée (pas de cause obstétricale évidente)

· Liquide amniotique teinté ou méconial (sans cause obstétricale évidente)

L'association de plusieurs FDR augmente significativement le risque d'infection materno-foetale

C Signes cliniques

Signes cliniques évoquant une infection maternofoetale :

· Fièvre (> 37°8) hypothermie (< 35°) persistant à H1

· Troubles hémodynamiques : teint gris, tachycardie, bradycardie, augmentation du temps de recoloration cutané, hypotension artérielle

· Signes respiratoires : geignements, tachypnée, dyspnée, pauses respiratoires, détresse respiratoire

· Signes neurologiques : fontanelle tendue, somnolence, troubles du tonus, troubles de la conscience, convulsions

· Signes cutanés : purpura, éruption, ictère précoce

· Signes digestifs : vomissement, météorisme abdominal, hépato-splénomégalie.

D Bilan à réaliser en cas de facteur de risque d'infection materno-fœtale (un seul suffit) :

Procalcitonine (PCT) au cordon : sur un microtube hépariné vert (2 ml), acheminé vers l'IBP dans un sac rouge (urgence)

E Bilan à réaliser en cas de suspicion d'infection ET enfant symptomatique

- NFS CRP Hémoculture,

- Liquide gastrique à faire et à envoyer seulement si enfant symptomatique, hospitalisé en néonatologie

- CBT si intubé

- PL (si l'état de l'enfant le permet) si : altération de l'état général, signes neurologiques, hyperthermie, sepsis, hémoculture positive ; en cas de méningite, la PL est à contrôler à

H48 de traitement

- Placentocultures sont réalisés en cas d'infections supposées hématogènes : fièvre maternelle, pyélonéphrite gravidique, infection à Listéria monocytogenes.

F Choix des antibiotiques

Absence d'orientation bactériologique :

- En maternité OU enfant asymptomatique: *Amoxicilline* + *Gentamicine*

- enfant symptomatique: *Amoxicilline* + *Gentamicine* (discuter *Cefotaxime* au cas par cas avec indication d'autant plus large si l'enfant est grave, hospitalisé en réanimation)

- cas particulier : Rajouter systématiquement du *Cefotaxime* si la mère a été traitée par antibiothérapie pendant plus de 24 heures ou si PV/ECBU maternel positif à BGN.

Si orientation bactériologique :

Streptocoques B : *Amoxicilline* + *Gentamicine* (ou *Cefotaxime* si méningite à strepto B)

Listéria et entérocoques : *Amoxicilline* + *Gentamicine*

Bactéries à gram négatif : *Cefotaxime* + *Gentamicine*

Anaérobies, LA nauséabond : rajouter du *Metronidazole*

BLSE: *Amikacine* + antibiothérapie à adapter à l'antibiogramme + avis spécialisé

P.aeruginosa : *Ceftazidime* + *Tobramycine*

G Posologie de l'ATB

Si l'enfant a des symptômes neurologiques évocateurs de méningite ou des signes de choc septique, débuter l'antibiothérapie à doses méningées. Si au bout de 48 heures, il n'y a pas d'argument pour une méningite, repasser à une posologie normale.

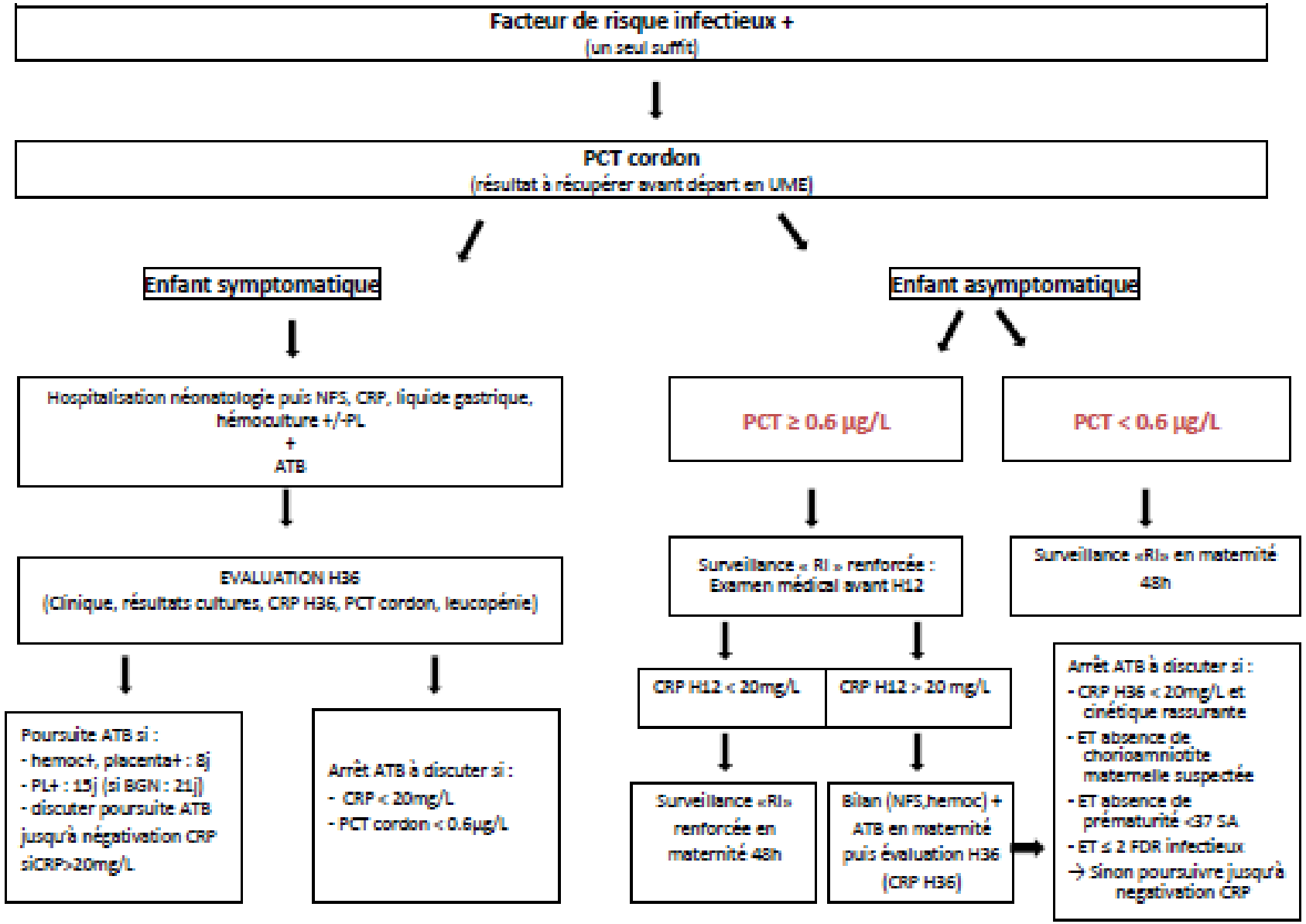
Surveillance risque infectieux « RI » renforcée en maternité : FDR infectieux positif ET enfant asymptomatique ET PCT > 0.6 µg/L

- examen systématique de l'interne avant H12

- surveillance : température/8h, teint, polypnée, vomissement, refus du biberon/sein, ictère précoce et/ou intense: appel interne de garde si symptômes évocateurs

V. REFERENCES

1- A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014 Jul;33(7):1229-38.
2- Value of a single C-reactive protein measurement at 18 h of age. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014 Jan;99(1):F76-9.
3- NICE clinical guideline: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2014 Jun;99(3):98-100.
4- Diagnostic value of a new procalcitonin cord sample-guided algorithm to manage newborns suspected of early-onset infection. Arch Pediatr. 2013 Sep;20(9):954-62.
5- Diagnostic value of suspicion criteria for early-onset neonatal bacterial infection: report ten years after the Anaes recommendations]. Arch Pediatr. 2014 Feb;21(2):187-93.


Facteur de risque infectieux +
(un seul suffit)
PCT cordon
(résultat à récupérer avant départ en UME)
Enfant symptomatique
Enfant asymptomatique
Hospitalisation néonatologie puis NFS, CRP, liquide gastrique, hémoculture +/-PL
+
ATB
EVALUATION H36
(Clinique, résultats cultures, CRP H36, PCT cordon, leucopénie)
Poursuite ATB si :
- hemoc+, placenta+ : 8j
- PL+ : 15j (si BGN : 21j)
- discuter poursuite ATB jusqu'à négativation CRP si CRP>20mg/L
Arrêt ATB à discuter si :
- CRP < 20mg/L
- PCT cordon < 0.6µg/L
PCT ≥ 0.6 µg/L
PCT < 0.6 µg/L
Surveillance « RI » renforcée :
Examen médical avant H12
Surveillance «RI» en maternité 48h
CRP H12 < 20mg/L
CRP H12 > 20 mg/L
Surveillance «RI» renforcée en maternité 48h
Bilan (NFS,hemoc) + ATB en maternité puis évaluation H36 (CRP H36)
Arrêt ATB à discuter si :
- CRP H36 < 20mg/L et cinétique rassurante
- ET absence de chorioamniotite maternelle suspectée
- ET absence de prématurité <37 SA
- ET ≤ 2 FDR infectieux
→ Sinon poursuivre jusqu'à négativation CRP

Annexe Tableau récapitulatif des enfants infectés (ancien algorithme)

	AG (SA)	PN (gr)	ATBprophylaxie	RPM	LA	Fièvre mat	ARCF	Fièvre Nné	PV	Symptomatique	LG	CRP (mg/L)	Hémoculture	Autre	Statut infecté
1	40	3100	Aucune	<12h	Teinté	Oui	Oui	Oui	Négatif	Oui	SB	33	Strepto B		Certain
2	36	2620	Complète	>12h	Clair	Oui	Non	Non	Négatif	Non	Stérile	47	Stérile	HC mat positive	Probable
3	39	3200	Complète	>12h	Clair	Non	Non	Non	Inconnu	Oui	Klebsielle E.Coli	19	Stérile	PlacentoCulture (E.Coli)	Probable
4	41	3610	Aucune	<12h	Sanglant	Non	Non	Non	Négatif	Oui	SB	153	Stérile		Probable
5	41	4430	Aucune	?	Teinté	Non	Non	Oui	Négatif	Oui	SB	8	Stérile		Probable
6	37	2300	Aucune	<12h	Clair	Non	Non	Non	Négatif	Non	Haemophilus Influenzae	19	Stérile		Probable
7	40	4220	Aucune	<12h	Méconial	Oui	Oui	Oui	Inconnu	Oui	E.Coli	< 3	Stérile		Probable
8	41	3200	Aucune	<12h	Teinté	Oui	Oui	non	Négatif	Non	SB	25	Stérile		Probable
9	41	3210	Aucune	<12h	Teinté	Non	Oui	Non	Inconnu	Non	SB	20	Stérile	PlacentoCulture (SB)	Probable
10	41	3200	Incomplète	>24h	Clair	Non	Non	Non	Négatif	Non	SB	52	Stérile		Probable
11	38	3030	Aucune	<12h	Méconial	Non	Oui	Non	SB	Oui	SB	60	Stérile	PlacentoCulture (SB)	Probable
12	40	3560	Aucune	<12h	Méconial	Non	Non	Non	Négatif	Oui	SB	12	Stérile		Probable
13	36	2540	Aucune	<12h	Clair	Non	Non	Non	Négatif	Non	E.Coli	< 3	Stérile	PlacentoCulture (E.Coli)	Probable
14	34	2070	Complète	>24h	Clair	Non	Oui	Non	E.Coli	Oui	E.Coli	< 3	Stérile	PlacentoCulture (E.Coli)	Probable
15	34	2030	Incomplète	<12h	Clair	Non	Oui	Non	Négatif	Non	E.Coli	< 3	E.Coli		Certaine
16	38	2680	Aucune	<12h	Clair	Non	Oui	Non	Négatif	Non	SB	46	Stérile		Probable
17	39	3320	Aucune	<12h	Clair	Non	Non	Non	Inconnu	Oui	SB	41	Stérile		Probable

Annexe Tableau récapitulatif des enfants infectés (nouvel algorithme)

	AG (SA)	PN (gr)	ATBprophylaxie	RPM	LA	Fièvre mat	ARCF	Fièvre Nné	PV	Symptomatique	PCT au cordon (ng/L)	CRP (mg/L)	Hémoculture	Placentoculture	Statut infecté
1	40	3790	Complète	<12h	Teinté	Oui	Oui	Oui	SB	Non	95	57	Strepto B	SB	Certain
2	41	3040	Aucune	<12h	Clair	Non	Oui	Non	Négatif	Oui	106	23	Stérile		Probable
3	36	2080	Aucune	<12h	Méconial	Non	Non	Non	SB	Oui	<0,6	14	Stérile	SB	Probable
4	34	1870	Complète	<12h	Clair	Non	Non	Non	Négatif	Oui	0,19	< 3	Stérile		Probable
5	41	3470	Aucune	>12h	Teinté	Oui	Non	Non	SB	Oui	0,15	11	Stérile	SB	Probable
6	39	2830	Complète	>12h	Clair	Oui	Oui	Oui	Klebsielle	Non	1,62	30	Stérile	Klebsielle	Probable
7	41	3490	Aucune	<12h	Teinté	Non	Non	non	Négatif	Non	Non fait	26	Staph aureus		Certain
8	41	3815	Aucune	>12h	Méconial	Oui	Oui	Non	SB	Oui	Non fzit	3	Stérile		Probable

BIBLIOGRAPHIE

1. Saizou C, Farnoux C, Rajguru M, Bingen E, Aujard Y. Severe neonatal bacterial infections. Arch de pédiatrie. 2001;8:721s-725s.

2. Weisman LE, Stoll BJ, Cruess DF, Hall RT, Merenstein GB, Hemming VG, Fischer GW. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. J pediatr. 1992;121:428-33.

3. Agence national 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.

4. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC 2010. MMWR Recomm Rep. 2010;59 :1-36.

5. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2009;123:58–66.

6. Kordek A, Hałasa 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. 2008;46:1143–1148.

7. Spaetgens R, DeBella K, Ma D, Robertson S, Mucenski M, Davies HD. Perinatal antibiotic usage and changes in colonization and resistance rates of group B streptococcus and other pathogens. Obstet Gynecol. 2002;100:525-33.

8. Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States shifting paradigms. Clin Microbiol Rev. 1998;11:497-513.

9. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. N Engl J Med. 2002;347:233-9.

10. Jourdan Da-Silva N, Antona D, Six C, et al. Infections néonatales à streptocoque B en France : données d'incidence de 1997 à 2006 et pratiques de prévention en maternité. BEH thématique 14-15. 2008;110-113.

11. Muris C, Lemonnier M, Herlicoviez M, Dreyfus M. Prevention of early-onset group B streptococcus infections .1. Application of the ANAES guidelines. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2010;39:554-9.

12. Muris C, Lemonnier M, Herlicoviez M, Dreyfus M. Prevention of early-onset group B streptococcus infections .1. Efficiency of the ANAES guidelines. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2010;39:560-8.

13. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wrong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. Pediatrics. 1993;92:431-5.

14. Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised hosts. J Pediatr. 1988;113:641-6.

15. Kawamura M, Nishida H. The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection. Acta Paediatr.1995;84:10-3.

16. Mathers NJ, Pohlandt F. Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. Eur J Pediatr. 1987;146:147-51.

17. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. J Pediatr. 1996;128:570-3.

18. Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. Clin Infect Dis. 1998;26:664-72.

19. Janota J, Stranak Z, Belohlavkova S, et al. Postnatal increase of procalcitonin in premature newborns is enhanced by chorioamnionitis and neonatal sepsis. Eur J Clin Invest. 2001;31:978-983.

20. Resch B, Gusenleitner W, Müller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. Acta Paediatr. 2003;92:243-5.

21. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Benvenu J, Salle B. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. Lancet. 1998;351:1211-12.

22. Guibourdenche J, Bedu A, Petzold L et al. Biochemical markers of neonatal sepsis: value of procalcitonin in the emergency setting. Ann Clin Biochem. 2002;39:130-5.

23. Distefano G, Curreri R, Betta P, Romeo MG, Amato M. Procalcitonin serum levels in perinatal bacterial and fungal infection of preterm infants. Acta Paediatr. 2004;93:216-9.

24. Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Goia C, Schimmel MS. Procalcitonin in preterm infants during the first few days 0of life: introducing an age related nomogram. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006 ;91:283-6.

25. 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. 2006 ;91:65-6.

26. Joram N, Müller 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;30:1005-13.

27. Prévention et prise en charge de l'infection materno-foetale. Commission des pédiatres- commission obstétricale. Version de février 2013. Réseau Sécurité Naissance.

28. NICE Clinical Guideline 149: antibiotics for early-onset neonatal infection 2012, http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13867/60633/60633.pdf.

29. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. Pediatr Crit Care Med. 2005;6:S45-9.

30. Réseau ATB-Raisin.Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques. BEH. 2013 ;42-3.

31. Penders J, Thijs C, Vink C et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006;118:511-21.

32. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of "hygiene hypothesis". Thorax. 2000;55:S2-S10.

33. Baker DJ, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. J Epidemiol Communilty Health. 1989;43:237-40.

34. Huh SY, Rifas-Shiman SL, Zera CA, et al. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. Arch Dis Child. 2012;97:610-6.

35. 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;97:165-74.

36. Chiesa C, Pellegrini 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;49:60-8.

37. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics. 2012;129:1006-15.

38. Spada S, Cuccu A, Mussap M, et al. Reliability of procalcitonin in neonatology. Experience in 59 preterm newborns. J Matern Fetal Neonatal Med 2009 ;22:96-101.

39. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2011;37:747-62.

40. Buttery JP. Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002 ;87:25-8.

41. Faverge B, Attou D, Caherec A, et al. Apport de la procalcitonine dans le diagnostic de l'infection bactérienne maternofoetale précoce. Arch Pediatrie.2014 ;21:184-186.

42. Chaouachi S, Marrakchi O, Ben Hamida E, et al. Apport de la procalcitonine dans le diagnostic précoce de l'infection maternofœtal bactérienne. Etude prospective. Arch Pediatrie. 2011;18 :267-271.

43. Cottineau M, Launay E, Branger B, et al. Valeur diagnostic des critères de suspicion d'infection néonatale précoce: bilan dix ans après les recommandations de l'Anaes. Arch Pediatrie. 2014 ;21 :187-193.

44. 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 Pediatrie. 2013;20:954-62.

45. Lencot S, Cabaret B, Sauvage G, et al. A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33:1229-38.

46. Lacaze-Masmonteil T, Rosychuk RJ, Robinson JL. Value of a single C-reactive protein measurement at 18 h of age. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99:76-9.

47. Didier C, Streicher MP, Chognot D, et al. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. Eur J Pediatr. 2012;171:681–68.

48. Chiesa C,Panero A, Rossi N et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. Clin Infect Dis. 1998;26:664–672.

49. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:827-32.

50. Kummeling I, Stelma FF, Dagnelie PC, et al. Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. Pediatrics. 2007;119:225-31.

51. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. The « perfect storm » for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity. Diabetes. 2008;57:2555-62.

52. Polin JL, Knox I, Baumgart S, Campman E, Mennuti MT, Polin RA. Use of umbilical cord blood culture for detection of neonatal bacteremia. Obstet Gynecol. 1981;57:233-7.

53. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, Bohuon C. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. J Pediatr. 1996;128:570-3.

54. Suguna Narasimhulu S, Hendricks-Muñoz KD, Borkowsky W, Mally P. Usefulness of urinary immune biomarkers in the evaluation of neonatal sepsis: a pilot project. Clin Pediatr. 2013;52:520-6.

55. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. Pediatrics. 1998;102:41.

56. Noguer Stroebel A, Thibaudon C et al. Early neonatal bacterial infections: could superficial bacteriologic samples at birth be limited?. Arch Pediatrie. 2008;15:375-81.

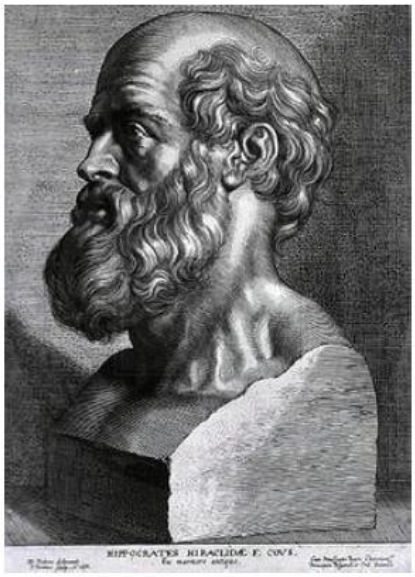
57. Goldenberg O, Herrmann S, Marjoram G et al. Molecular monitoring of the intestinal flora high performance liquid chromatography. J Microbiol Methods. 2007;68:94-105.

58. Penders J, Thijs C, Vink C et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006;118:511-21.

59. Bäckhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:15718-23.

60. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. J Pediatr. 1979;95:89-98.

61. Rodwell RL, Taylor KM, Tudehope DI, Gray PH. Hematologic scoring system in early diagnosis of sepsis in neutropenic newborns. Pediatr Infect Dis J. 1993;12:372-6.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RESUME

Introduction : L'Infection néonatale précoce (INP) reste l'une des principales préoccupations du néonatologue de par la difficulté de son diagnostic et de sa potentielle gravité. De récentes études ont montré qu'un algorithme diagnostique, reposant sur le dosage de la Procalcitonine (PCT) au cordon, présentait une bonne valeur diagnostique. Le CHU de Grenoble, a intégré ce dosage dans son nouveau protocole. L'objectif principal de notre étude était de prouver que ce nouveau protocole permettait de diminuer le taux d'antibiothérapie néonatale sans passer à côté de réelles infections bactériennes. **Patients et Méthode :** Tous les nouveau-nés, nés au CHU de Grenoble avec un âge gestationnel ≥34SA mis sous antibiothérapie pour suspicion d'INP du 1er décembre 2013 au 31 décembre 2014 (ancien algorithme) et du 1er février 2015 au 31 janvier 2016 (nouvel algorithme). Le critère de jugement principal était le taux de nouveau-nés mis sous antibiothérapie. **Résultats :** 56 nouveau-nés ont été inclus sur la première période de l'étude et 62 sur la seconde période. Le nouvel algorithme présentait une diminution significative du taux d'enfants asymptomatiques mis sous antibiothérapie ($p<0.05$) et la durée d'antibiothérapie était plus courte avec une durée moyenne de 3,6 jours versus 5,2 jours. Le dosage de la PCT au cordon apparait également 2,5 fois moins coûteux que l'analyse du liquide gastrique. **Conclusion :** Le nouvel algorithme permet de réduire de façon significative le nombre d'enfants asymptomatiques mis sous antibiothérapie ($p<0.05$) ainsi que la durée d'antibiothérapie et le coût des examens.

Mots clés : procalcitonine au cordon, infection néonatale, liquide gastrique, antibiothérapie.

ABSTRACT

Introduction: Diagnosis of early neonatal infection remains one of the greatest challenges in neonatology due to its difficulty to diagnose, its emergency and its potential fatality. Recent studies have shown that a diagnostic algorithm based on the dosage of Procalcitonin (PCT) in the blood cord, presented good diagnostic value. The CHU of Grenoble integrated this dosage into its new protocol. The main objective of our study was to prove that this new protocol allowed to decrease the rate of neonatal antibiotic treatment without missing real bacterial infections. **Patients and method:** All new-borns suspicious of a neonatal infection, born at the CHU in Grenoble, with a gestational age ≥ 34 weeks have been administered an antibiotic therapy from December 1st 2013 to December 31st 2014 (old algorithm) and from February 1st 2015 to January 31st 2016 (new algorithm). The main criteria for the principal judgment was the rate of new-borns administered an antibiotic therapy. **Results:** 56 new-borns have been included in the first period of the study and 62 in the second period. The new algorithm presents a significant reduction in the rate of asymptomatic children administered by antibiotic therapy ($p<0,05$), however, the period when this antibiotic therapy was administered, was shorter, with an average time of 3.6 days versus 5.2 days. The analysis of the PCT in the cord was 2.5 times less expensive than that of the gastric. **Conclusion:** The new algorithm offers a significant reduce of the number of asymptomatic new-borns treated as well as the duration of the antibiotic therapy and a less expensive alternative of exams.

Key words: Procalcitonin blood cord, neonatal infection, gastric, antibiotics.