



HAL
open science

Infections néonatales bactériennes précoces chez les nouveau-nés prématurés de moins de 32 semaines aménorrhée : la procalcitonine, un outil indispensable

Blandine Bianco

► To cite this version:

Blandine Bianco. Infections néonatales bactériennes précoces chez les nouveau-nés prématurés de moins de 32 semaines aménorrhée : la procalcitonine, un outil indispensable. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02936442

HAL Id: dumas-02936442

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02936442v1>

Submitted on 11 Sep 2020

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.

INFECTIONS NEONATALES BACTERIENNES PRECOCES
CHEZ LES NOUVEAU-NES PREMATURES DE MOINS DE
32 SEMAINES D'AMENORRHEE :
LA PROCALCITONINE, UN OUTIL INDISPENSABLE

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 30 août 2019

à la Faculté de Médecine de Nice

par

Madame Blandine Lydie Emilie BIANCO,

Née le 20 novembre 1989 à Lyon IX (69),

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Spécialité Pédiatrie

JURY :

Monsieur le Professeur Jérôme DELOTTE

Président du Jury

Monsieur le Professeur Etienne BERARD

Assesseur

Monsieur le Professeur Raymond RUIMY

Assesseur

Monsieur le Docteur Sergio ELENi DIT TROLLI

Directeur de thèse

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie

Pr. ALUNNI Véronique

Recherche

Pr DELLAMONICA jean

Etudiants

M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice
PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice
PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice
PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GASTAUD Pierre
M. BALAS Daniel	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BATT Michel	M. GILLET Jean-Yves
M. BLAIVE Bruno	M. GRELLIER Patrick
M. BOQUET Patrice	M. GRIMAUD Dominique
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DESNUELLE Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. DOLISI Claude	M. TOUBOL Jacques
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

REMERCIEMENTS - Jury

A Monsieur le Professeur Jérôme DELOTTE

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Recevez ici l'expression de ma profonde considération.

A Monsieur le Professeur Etienne BERARD

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Je vous remercie pour votre bienveillance, votre enseignement et vos conseils avisés, qui m'ont guidé pendant ces quatre années d'internat.

A Monsieur le Professeur Raymond RUIMY

Merci de me faire l'honneur d'être membre du jury et d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

Soyez assuré de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur Sergio ELENI DIT TROLLI

Je te remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse.

Merci de m'avoir aidé, conseillé et corrigé pendant ce travail.

Tu m'as guidé parmi les obstacles qui ont ponctué cette thèse.

Je te remercie de ta pédagogie, tu m'as énormément appris sur la réanimation néonatale.

J'admire ton engouement pour cette spécialité, le puit de connaissances que tu es et la facilité que tu as de répondre aux questions en s'appuyant sur des articles avec le nom de l'auteur, sa localisation géographique, le nom de la revue et l'année de publication.

REMERCIEMENTS - Famille

Mes parents

Vous avez tellement fait pour que je réussisse.

Si j'en suis là, c'est grâce à vous.

Vous avez été toujours là pour moi, vous avez été d'un soutien infailible et je sais que ça n'a pas été facile tous les jours.

Je vous dédie cette thèse.

Sébastien et Céline

On a grandi ensemble. Je suis la petite dernière, la petite peste qui démolissait vos chambres quand vous étiez à l'école.

Je suis heureuse pour vos vies et je vous souhaite encore plein de bonheur, d'amour et de réussite : toi Céline avec Xavier, Matyss et Maylie et toi Seb avec Anne-Sophie, Léa et le petit dernier Benjamin qui ne veut rester que dans les bras.

Même si on ne se donne pas énormément de nouvelles, je vous garde dans mon cœur.

Léa

Ma nièce number one, j'ai eu le plaisir de te garder souvent et on a un lien particulier toutes les deux, même si tes réseaux sociaux me dépassent complètement !!!

Je te vois grandir et j'ai hâte de voir ce que la vie te réserve, elle sera meilleure en tout cas.

Je serai toujours là pour toi.

Tonton Yves

Tu as eu la gentillesse de m'accueillir pour mon interCHU.

Tu as un grand cœur et je suis contente que tu sois là aujourd'hui.

Ma belle famille

Agnès, Yves, Guillaume, Odile, Georges, Françoise, Bernard, Poupi, Ryu et Poupette

Vous m'avez accueilli à bras ouverts.

Grâce à vous, les chats sont rentrés dans ma vie...

Je suis heureuse de faire partie de votre famille.

Flo

Tu m'as redonné le sourire.

Ma vie a un nouveau sens à tes côtés.

Tu es mon pilier, tu es d'un soutien infailible et je pense que tu l'as compris, mes parents comptent maintenant sur toi pour être la nouvelle épaule sur laquelle je me repose, ils démissionnent, je ne sais pas trop pourquoi !!! Je me demande si c'est parce que c'est du boulot de me remonter le moral...

J'ai pu finir ce travail en grande partie grâce à toi, à ton aide et à ton soutien.

Après notre fille Luna, j'attends avec bonheur la suite à tes côtés, prochaine destination... Paris !!!

Je t'aime.

REMERCIEMENTS - Amis

Val, je sais que je ne suis pas la plus présente de tes ami(e)s et que j'ai un temps de latence dans mes messages, mais je suis heureuse que tu sois ma meilleure amie, tu as toujours été là pour moi. Je serai toujours là pour toi.

Fanny, je t'adore, j'adore nos longues discussions sur les mêmes sujets. Je serai aussi toujours là pour toi. Je souhaite que tu sois heureuse et je suis sûre que de très bonnes choses t'attendent dans le futur.

Palou, je suis heureuse que tu fasses partie de ma vie. Je ne veux que ton bonheur et je suis là pour que tu gardes ce sourire que tu as tout le temps.

Mika, toujours là pour faire la fête. J'espère que cette année sera un nouveau départ pour toi.

Carina, je t'ai connue grâce à Fanny et on a tout de suite accroché. Tu as été un soutien, toujours de bons conseils. J'adore nos discussions. A quand la prochaine soirée au Coco Loco ?!?!

Mariine, d'une amitié perdue est née une belle amitié, la nôtre, tu es toujours là pour moi-même si tu défends souvent le camp adverse !!! J'espère que la distance ne gênera pas notre amitié. Par contre petit bémol, tu m'as fait connaître Seb, qui apprécie plus Flo que moi et qui n'est là que pour me taquiner et me faire des tapes sur la tête !!!

Julie, tu es un rayon de soleil, toujours le sourire, toujours de bonne humeur et toujours optimiste. Si j'arrive à minima à être comme toi, je serai déjà très contente. Je te souhaite plein de bonheur et plein de voyages. J'espère que tous tes projets vont se réaliser. J'apprécie beaucoup voir Steph perdre au Uno.

Clem, Celina, vous êtes toujours là pour moi. Je suis heureuse de vous connaître

Manon, je suis heureuse de te voir épanouie et d'avoir trouvée ta voie. J'espère te revoir plus tôt que dans deux ans ?!

A mes amis que la Médecine m'a offert,

Catee mon petit moustik des îles, ma co-tut' physio, tu auras toujours une place importante dans mon cœur même si la distance nous sépare. Je suis heureuse pour le bonheur et l'amour que tu as trouvé.

Alexandra ma patcha, tu es mon grain de folie. Avec toi, c'est fous rires assurés et délires en tout genre. Je suis heureuse pour toi et Romain, vous vous êtes bien trouvés, et je suis sûre que le poste va suivre.

Fanny je suis heureuse que tu m'es recontactée. Je te souhaite de t'accomplir dans ta vie personnelle et professionnelle, tu es bien partie pour.

Manon mon bonsaï, tu reviens sur Nice et moi je pars !!! Je suis contente de t'avoir comme amie. Je te souhaite plein de bonheur et d'amour.

Sarah nous nous sommes connues grâce à nos mamans, je suis heureuse de te connaître. Le Blast est notre repère. Tu m'as toujours écoutée, soutenue. Tu es un grand médecin. Les Arcs vont avoir de la chance.

Emna mon coup de cœur lyonnais, j'espère égoïstement que tu resteras un moment sur Paris. Je suis contente d'avoir fait un interCHU en grande partie parce que je t'ai rencontrée. Tu as permis à mon moral de tenir pendant ce semestre

Jean-Mathieu ou vis ma vie de kiné !!! J'aime beaucoup de nos discussions qui peuvent durer des heures, maintenant elles se feront sur Paris !!!

REMERCIEMENTS - Co-internes

A mes co-internes de pédiatrie,

Julien on a commencé notre internat dans des services voisins et depuis tu m'as toujours écouté quand ça n'allait pas. Je ne te remercierai jamais assez d'avoir été le Père Noël bourré qui m'a apporté un cadeau en décembre 2017. Ma vie a pris un autre tournant grâce à toi. Je suis désolée si tu pensais qu'avec ton poste à Marseille on allait s'éloigner, mais pour des raisons évidentes, tu m'auras dans ta sphère amicale un petit bout de temps !!!

Jennifer j'ai appris à te connaître et je suis heureuse de te compter parmi mes amies. Je te souhaite beaucoup de bonheur et d'amour. On se verra quand tu viendras sur Paris pour le DESC.

Pascaline tu as été ma première co-interne, nous avons connu ensemble la joie des dizaines de comptes-rendus de retard. Je suis contente d'avoir toujours de tes nouvelles. J'espère que tu vas accomplir les projets qui te tiennent à cœur.

Mathilde je t'apprécie énormément, tu es une amie, même si l'on se donne des nouvelles qu'occasionnellement. J'adore ta sincérité, ta gentillesse et ta bonne humeur. J'espère avoir des nouvelles de toi-même à distance et j'attends avec impatience nos futurs apéros.

Agnès je suis fan de ta douceur, ta sagesse et de ton optimisme. Tu as toujours été là pour moi quand ça n'allait pas. Tu as toutes les qualités d'un grand médecin.

Stéphanie grâce à toi, l'idée de ce travail a germé dans ma tête. J'ai adoré nos gardes à chercher le FOP perdu et à faire des coupes 4 cavités à 2 heures du mat'. Tu mérites le bonheur et l'amour que tu as aujourd'hui. Montpellier a beaucoup de chances de t'avoir.

Charlotte tu as été un rayon de soleil pour moi, toujours à me rassurer. Je souhaite que tu sois heureuse autant dans le travail que dans ta vie perso, je sais que tu l'es avec Alexandre et Balthazar.

Bérengère, nous n'avons pas eu l'occasion de nous croiser souvent, mais tu as toujours visé juste dans tes conseils. Mon grand regret est de n'avoir fait aucune garde avec toi en réa néonatal. Je te souhaite plein de bonheur et que tu t'accomplisses dans ta vie professionnelle.

Julie S., j'ai beaucoup aimé mon stage aux urgences à tes côtés

Ivana, toujours le sourire, même si l'on ne se connaît pas beaucoup, j'ai apprécié les moments papotage quand je te croisais en réa néonatal

Pauline, Julie B., Marion, Clara, Philippine, Elise, Cécile, Marine, Anne-Lise, Clémentine, Julie C., Mélissa avec qui j'ai avancé sur le chemin de la Pédiatrie.

A mes co-internes lyonnais

Marion & Marion, Lucie, Thomas et Entsou

Vous avez été un soutien, une source de joie et de bonne humeur pour moi pendant mon interCHU.

A mon co-interne de réa ped, Romain

Je garde un très bon souvenir de ce semestre. J'espère que tu es fier que j'ai regardé toutes les saisons de GOT après tous ces mois à en parler !!!

REMERCIEMENTS – Services de Pédiatrie

Médecine Néonatale, CHU Nice

Docteur Florence CASAGRANDE, je te remercie d'avoir participé et d'avoir permis à ce travail d'aboutir. Malheureusement je suis tombée sur le semestre où tu as été absente et je n'ai pas pu bénéficier de tout ton savoir et ta pédagogie

Docteur Stéphanie DE SMET, je te remercie de tout ce que tu m'as appris pendant ce semestre

Docteur Christian DAGEVILLE, j'ai eu la chance d'avoir eu deux mois afin d'apprendre la néonatalogie et la réanimation néonatale à vos côtés

Docteurs Gwenn VERZAT, Julie OERTEL et Anne-Marie MAILLOTTE, même si je ne suis pas passée en néonatalogie, vous m'avez beaucoup appris lors par exemple des gardes faites ensemble

Toutes les infirmiers/ères et auxiliaires puéricultrices, je vous remercie d'avoir rendu mon stage mémorable, c'est surtout grâce à vous que j'en garde de très bons souvenirs, vous m'avez énormément soutenu, vous êtes une équipe en or

Sandrine, je te remercie de ta gentillesse, tu m'as beaucoup aidé à chercher les dossiers, tu as été d'une efficacité sans nom. Je t'avais promis un gâteau non ?

Hôpital de Semaine et de Jour, CHU Nice Lenval

Docteurs Kathy WAGNER, Catherine BLOCH, Fabienne DULIEU et Gaëlle PITELET, vous avez été les seniors de mon premier semestre, je vous remercie pour votre pédagogie, Madame WAGNER vous savez transmettre la passion de l'endocrinologie pédiatrique

Hospitalisations Conventionnelles 5^e, CHU Nice Lenval

Docteur Marie-Amélie DUBOIS, tu m'as énormément appris, je t'apprécie. J'espère que tu es épanouie dans ton nouveau poste.

A toute l'équipe soignante du 5^e étage, je vous adore, vous êtes géniales. A quand le prochain resto ?

Sabrina, ma secrétaire préférée, j'espère que l'on gardera une place particulière dans ton cœur en ayant été tes premiers internes. En tout cas, tu en garderas une pour moi. Je suis heureuse pour toi.

Pédiatrie et Néonatalogie, CH Grasse

Docteur Joël NGUYEN, je vous remercie pour votre pédagogie. Vous transmettez votre passion de la pédiatrie et de la néonatalogie. Il est très agréable de travailler dans votre service et c'est grâce à vous.

Jonathan, tu étais en fin d'internat au 4^e quand j'ai commencé mon internat, et j'ai eu le plaisir de t'avoir en senior. J'ai adoré travailler avec toi, c'est un bonheur. Grasse a énormément de chances de t'avoir, tu es un très bon médecin.

Docteurs Laure BORNEBUSCH, Catherine BLEUSE, Georges CADET et Olivier PINCEMAILLE, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris au cours de mon semestre

Radiologie Pédiatrique, CHU Nice Lenvai

Docteurs Corinne BOYER, Carole LEROUX, vous m'avez appris la passion de l'ETF dans la joie et la bonne humeur, j'ai adoré travailler à vos côtés

Docteurs Floriana ZENNARO, Béatrice LELOUTRE, Marco ALBERTARIO, Myriam GUESMI, Aurélie OCCELLI, Marie JUSTON-BAQUE, je vous remercie pour tout, j'ai énormément appris avec vous. Vous avez été d'un énorme soutien.

Réanimation Pédiatrique, CHU Nice Lenvai

Docteur Didier DUPONT, j'ai eu la chance d'être une de vos dernières internes. Vous m'avez tellement appris, je vous remercie infiniment.

Docteur Mickaël AFANETTI ou l'homme qui a son téléphone greffé à sa main et qui disparaît de la visite. Tu m'as énormément appris en médecine et en variété française et je t'en remercie.

Docteur Emmanuelle GONDON, j'adore ta bonne humeur et tes coups de gueule, tu m'as beaucoup apporté pendant ce semestre

Docteur Audrey DUPONT, mon grand regret de ce stage c'est que tu n'étais en grande partie pas là. J'admire ta rigueur, ta maîtrise de toutes les situations, ta pédagogie et ta gentillesse. J'ai beaucoup apprécié de travailler avec toi.

Toutes les infirmiers(ères), auxiliaires puéricultrices et toute l'équipe, vous êtes géniales(aux). Vous avez fait de mon semestre un moment mémorable et je vous en remercie. Mention particulière au Professeur BUISSON qui a continué ma formation en néonatalogie, j'ai énormément appris à tes côtés, c'est comme si j'avais été à Royal-Port, et à Sarrazin (prononciation à l'américaine) l'apprentissage du « tchip » a été un échec, j'arriverai peut-être à faire des savons maison !!!

Urgences Pédiatriques, CHU Nice Lenvai

Docteurs Hervé HAAS, Philippe BABE, Margot, Anne-Laure, Antoine, Diane, Cécile, Ida, j'ai beaucoup aimé travailler avec vous, vous m'avez appris énormément. Je remercie particulièrement Antoine pour son diagnostic sur mes troubles du comportement.

Toute l'équipe soignante qui a été adorable avec moi pendant ce semestre.

Médecine Néonatale, HFME Bron

Professeur Olivier CLARIS, je vous remercie d'avoir accepté que je fasse un interCHU dans votre service, j'y ai beaucoup appris. Je vous admire pour votre gentillesse, votre pédagogie et votre humanité. J'ai eu beaucoup de chances de me former dans votre service.

Docteur Marine BUTIN, je te remercie d'avoir acceptée de participer à ce travail. Merci beaucoup pour ta bonne humeur et ta pédagogie.

Docteurs Franck PLAISANT, Hélène GAUTHIER-MOULINIER, Hocine BOUAMARI, Thibault BLACHE, Marine MARC, Anne BEISSEL, Aude COFFINIERES, Philippe VO VAN, Sébastien BLANC, Larissa TOMME, Catherine CLAMADIEU, Claire-Sophie DESCAMPS, Lélia DREYFUS, Baya-Malika PRUDON, Adela CANAT, je vous remercie pour la formation que vous m'avez apporté tout au long de ce semestre, j'ai énormément appris à vos côtés

Toutes les infirmiers(ères) et auxiliaires puéricultrices, je vous remercie de votre gentillesse à mon égard, je garde de bons souvenirs de ce semestre grâce à vous.

Médecine Néonatale, CHU Bicêtre

Docteur Mostafa MOKHTARI, je te remercie d'avoir participé à ce travail. Tu m'as guidé pendant mon recueil de données à Bicêtre.

Sabrina, tu m'as beaucoup aidé dans la recherche du dossier perdu et je t'en remercie.

REMERCIEMENTS – Master 2/Statisticien

A mes amis parisiens rencontrés pendant cette année de master 2,

Vous avez rendu mon stage de master 2 fantastique, je vais garder à vie d'excellents souvenirs comme la chaleur ambiante du bocal, les concerts privés de « La Pookie », les vocalisations et j'en passe. Vous avez surtout été très présents et m'avez énormément soutenu pendant cette année qui n'a pas été si facile que ça.

Cindy, je te remercie pour ton écoute et ta gentillesse. Je te souhaite de t'accomplir dans ta vie professionnelle et personnelle. Je penserai à toi le 26 septembre où tu vas briller.

Alice, j'ai adoré nos papotages matinaux. Toi aussi, tu as toujours été là à m'écouter, à me reconforter et à me conseiller. Tu m'impressionnes. Je te souhaite aussi de t'accomplir dans ta vie professionnelle et personnelle.

Anne, j'espère que nous allons nous revoir, j'ai adoré travailler avec toi, dommage que ce fut court. Je te souhaite du courage pour ta thèse et beaucoup de bonheur.

Vincent et Damien « La Pookie » Nakamura, vous avez égayé mon stage entre les cours de cuisine et les sessions potins et je suis contente de vous avoir rencontrés. J'espère qu'on va se revoir quand je serai sur Paris.

Fanny, tu es une de mes belles rencontres de cette année. Nous nous sommes soutenues, nous avons avancé ensemble pendant cette année. Je te souhaite du courage pour ta thèse à laquelle j'ai hâte d'assister. Tu seras un grand médecin. Je suis heureuse de travailler dans quelques mois à côté de toi.

Hélène, Béatrice, Sophie, Amazigh, Sabrina, j'ai adoré ce stage aussi grâce à vous. J'espère à bientôt.

Cyril Dalmasso,

Je vous remercie infiniment d'avoir fait les statistiques de ce travail.

Merci pour votre gentillesse, votre écoute, votre rigueur et votre disponibilité.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	13
I. INTRODUCTION	19
II. MATERIELS ET METHODES	22
1. Description de l'étude	22
2. Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion	22
a. Critères d'inclusion.....	22
b. Critères de non inclusion.....	23
c. Critères d'exclusion	23
3. Tests de laboratoire.....	23
4. Classement des patients.....	24
5. Recueil de données	24
6. Analyse statistique	25
III. RESULTATS.....	26
1. Description de la population	26
2. Groupe « allPCT »	27
3. Groupe « cordPCT ».....	28
4. Groupe « delPCT ».....	29
5. Comparaison des groupes « cordPCT » et « delPCT ».....	30
IV. DISCUSSION	32
V. CONCLUSION :	36
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	37

LISTE DES ABREVIATIONS

AG : Age gestationnel

AUC : Area under the curve

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRP : C-réactive protéine

HAS : Haute Autorité de Santé

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

IL-1 β : Interleukin-1 beta

IL-6 : Interleukin-6

IL-8 : Interleukin-8

IQR : Interquartile range

INBP : Infection Néonatale Bactérienne Précoce

MICI : Maladie inflammatoire chronique intestinale

PCT : Procalcitonine

PHRC : Protocole Hospitalier de Recherche Clinique

PV : Prélèvement vaginal

ROC : Receiving Operating Characteristics

SA : Semaines d'Aménorrhée

SFN : Société Française de Néonatalogie

SFP : Société Française de Pédiatrie

TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha

I. INTRODUCTION

L'infection néonatale bactérienne précoce (INBP), définie par une infection systémique dans les 72 premières heures de vie, est l'une des principales causes de morbidité et mortalité chez les nouveau-nés, en particulier chez les nouveau-nés prématurés (1). En 2015, les infections néonatales ont été responsables de 15% des 2,7 millions de décès néonataux, dont 150 000 décès au cours du premier jour de vie (2). L'INBP est le plus souvent la conséquence d'une transmission verticale mère-enfant anténatale ou per partum (3). L'incidence des INBP certaines, définies par un prélèvement central positif, est de 0,77 à 1 pour 1000 naissances chez les nouveau-nés à terme et de 8 à 26 pour 1000 naissances chez les nouveau-nés prématurés de moins de 1500 grammes (3). Cette incidence est inversement proportionnelle au poids de naissance (4).

L'immaturation du système immunitaire inné des nouveau-nés prématurés est en partie responsable de cette morbi-mortalité élevée. A la naissance, les défenses du nouveau-né reposent sur ce système immunitaire non spécifique (protéines solubles, immunoglobulines maternelles, cellules de la phagocytose). L'altération des fonctions immunitaires innées du nouveau-né prématuré est liée à une hypogammaglobulinémie, une altération de l'activation de la cascade des protéines du complément, une capacité faible d'opsonophagocytose, un taux bas d'opsonines et un défaut d'expression de certains récepteurs leucocytaires (Toll-like receptors, CD14, MD-2) (5,6). La conséquence finale est un défaut de reconnaissance de l'agent infectieux et d'activation non spécifique du système immunitaire et donc une diminution de la clairance bactérienne.

La majorité des nouveau-nés grands prématurés (78,6% des nouveau-nés de moins de 1500 grammes et 87% des moins de 1000 grammes (7)) reçoivent une antibiothérapie postnatale immédiate à large spectre, justifié par un contexte infectieux maternel fréquent et de signes cliniques néonataux non spécifiques ou absents (8). Cette antibiothérapie n'est pas sans conséquence à court terme. Elle retarde la colonisation intestinale par le microbiote et diminue sa diversité en faveur de bactéries pathogènes (*Enterobacter*, *Enterococcus* et *Streptococcus*), dès 48 heures de traitement (9–11). Elle augmente le risque d'infection bactérienne tardive, d'entérocolite ulcéro-nécrosante et de décès (12). A long terme, l'altération du microbiote intestinal entraîne une augmentation du risque d'obésité, de pathologies allergiques (asthme, eczéma) et de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) (13). Il est nécessaire de trouver des biomarqueurs fiables permettant un diagnostic précoce des INBP, afin d'améliorer le pronostic et de limiter la durée des antibiothérapies.

Les facteurs de risque périnataux d'infection et les signes cliniques étant non spécifiques (14,15), le diagnostic de certitude reste difficile. Le compte leucocytaire, la valeur absolue des polynucléaires

neutrophiles et le dosage de la C-réactive protéine (CRP) ont une faible sensibilité, en particulier chez les nouveau-nés prématurés (16–18). Les hémocultures, « gold standard » signant l'infection, sont souvent négatives à cause de différentes raisons : faible taux de bactériémie, faible volume sanguin prélevé et prélèvement d'une seule hémoculture (19). Le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques et biologiques.

La procalcitonine (PCT), prohormone composée de 116 acides aminés, est sécrétée par les cellules neuroendocriniennes (cellules C de la thyroïde, monocytes/macrophages, tissus pancréatique et pulmonaire) (20). Elle augmente précocement au cours d'infections bactériennes (21). Son pic plasmatique est plus précoce (6-8h) et sa demi-vie plus longue (25-30 heures) que la CRP. Sa sensibilité est supérieure à celle de la CRP et de la formule leucocytaire, faisant de la PCT un biomarqueur largement utilisé dans le diagnostic des INBP, en particulier son dosage dans le sang de cordon ombilical (22–24). Cependant la PCT présente quelques particularités à connaître au moment de l'interprétation clinique de son dosage : l'élévation physiologique durant les premiers jours de vie (25–27) et sa différence de cinétique chez les nouveau-nés prématurés (28). Elle atteint son pic 28 heures après la naissance chez les nouveau-nés prématurés et à la 24^e heure de vie chez les nouveau-nés à terme. Elle retrouve sa valeur de base en 72-96 heures chez les nouveau-nés prématurés et entre la 48^e et 72^e heure chez le nouveau-né à terme (26,29).

La PCT prélevée au cordon permet de s'affranchir de son augmentation physiologique post-natale. La valeur seuil de positivité de la PCT au cordon actuellement utilisée en pratique clinique est de 0,6 ng/ml (24). Son dosage au cordon intégré à un algorithme prenant en compte les signes cliniques néonataux permet de limiter les indications d'antibiothérapies et les examens biologiques multiples, sans diminuer la sensibilité et la spécificité dans le diagnostic d'INBP (30). Un protocole hospitalier de recherche clinique en cours évalue la performance diagnostique d'un nouvel algorithme de prise en charge des suspicions d'infections materno-fœtales, permettant d'intégrer définitivement la PCT au cordon dans notre pratique quotidienne (PHRC DIACORD 2014).

Actuellement, la valeur seuil de positivité de la PCT au cordon utilisée en pratique clinique est la même pour les nouveau-nés, quel que soit leur terme de naissance. A notre connaissance, seules quelques études ont établi une valeur de PCT au cordon uniquement chez les nouveau-nés prématurés (21,28) et une seule chez les nouveau-nés de moins de 28 SA (31). Les nouveau-nés de moins de 32 SA représentent un pourcentage faible des patients inclus dans ces études. L'âge gestationnel entre 28 et 32 SA peut augmenter la PCT indépendamment d'une infection (l'âge gestationnel avant 28 SA est à la limite de la significativité) (24). Les données sont discordantes sur l'influence possible de l'âge gestationnel sur la PCT (29,32,33). Définir une valeur seuil de positivité pour les nouveau-nés de moins

de 32 SA permettrait d'affiner le diagnostic d'INBP dans cette population en permettant de mieux cibler les enfants à risque et de limiter les antibiothérapies inutiles.

La majorité des études se concentre sur la PCT au cordon, du fait de son élévation physiologique post-natale. Mais l'urgence de la prise en charge en salle de naissance des nouveau-nés grands et extrêmes prématurés et la prise en charge parfois délicate des mères ont pour conséquence un nombre non négligeable de PCT non prélevée à la naissance. Son élévation physiologique intervenant à partir de la sixième heure de vie (34), nous nous posons la question de l'intérêt de la PCT prélevée avant la sixième heure de vie lors de l'entrée en réanimation et soins intensifs néonataux.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer une valeur seuil de positivité de la PCT, chez les nouveau-nés prématurés de moins de 32 SA.

L'objectif secondaire est de déterminer s'il existe une différence entre les seuils de positivité de la PCT prélevée de manière décalée (dans les six premières heures de vie) et celle prélevée au cordon.

II. MATERIELS ET METHODES

1. Description de l'étude

Cette étude est multicentrique, observationnelle et rétrospective. Les données ont été recueillies du 1er mai 2016 au 30 avril 2018 dans les services de réanimation néonatale des centres hospitaliers universitaires de Nice et de Paris Sud (Bicêtre). Un consentement parental écrit ou oral n'est pas requis. Cette étude rétrospective est enregistrée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous la méthodologie MR-003 et sous la référence R026.

2. Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion

a. Critères d'inclusion

Les données concernant les nouveau-nés prématurés de moins de 32 SA pris en charge dans ces deux services, ont été analysées. Seuls les patients ayant eu une PCT prélevée au cordon ou dans les six premières heures de vie, avec un (ou des) facteur(s) de risque infectieux et nés dans un centre de périnatalité de niveau III, ont été inclus. La PCT a été prélevée secondairement lors de la pose du cathéter veineux ombilical ou lors d'un prélèvement veineux périphérique.

Les facteurs de risque d'infection néonatale définis par la Haute Autorité de Santé (HAS) (35) et la Société Française de Néonatalogie (SFN) et la Société Française de Pédiatrie (SFP) de 2017 (36), sont les suivants : suspicion clinique de chorioamniotite, fièvre maternelle avant ou en début de travail supérieure ou égale à 38°C, prématurité spontanée, rupture des membranes de plus de 12 heures, colonisation maternelle à Streptocoque B sans antibioprofylaxie per partum complète, anomalie du rythme cardiaque fœtal, liquide amniotique méconial, jumeau atteint d'INBP.

La suspicion clinique de chorioamniotite est définie par une fièvre maternelle supérieure à 38°C et deux critères parmi les suivants : douleur utérine, leucorrhée malodorante, tachycardie maternelle supérieure à 100/min, tachycardie fœtale supérieure à 160/min et hyperleucocytose supérieure à 15000/mm³ (37). Une chorioamniotite histologique est définie par la présence de polynucléaires neutrophiles lors de l'étude anatomopathologique du placenta.

b. Critères de non inclusion

Les nouveau-nés n'ayant eu aucune PCT ou ayant eu une PCT prélevée après six heures de vie, ne présentant pas de critères infectieux, nés en dehors d'un centre de périnatalité de niveau III ou présentant des malformations anténatales ou d'anomalies chromosomiques, n'ont pas été inclus.

c. Critères d'exclusion

Les nouveau-nés ont été exclus lorsque leurs données clinico-biologiques, insuffisantes, n'ont pas permis de déterminer leur statut infectieux.

3. Tests de laboratoire

La PCT est mesurée sur un échantillon de sang total de 500 µl. Le sang est prélevé dans la veine ombilicale, soit au cordon soit lors de la pose du cathéter veineux ombilical. Les microtubes de prélèvement Microvette® 500 Hep-Li-Gel (SARSTEDT, Nümbrecht, Allemagne) contiennent de l'héparinate de lithium et un gel séparateur. La PCT est dosée grâce à une technique d'immunodosage de type sandwich et électrochimiluminescence. Le centre hospitalier universitaire de Nice utilise l'automate ADVIA Centaur CP (SIEMENS HEALTHINEERS, Erlangen, Allemagne). Le réactif est ADVIA Centaur BRAHMS PCT. La quantité de plasma nécessaire est 100 µl. Le temps de réaction est de 20 minutes, la limite de détection de 0,04 ng/ml et la sensibilité fonctionnelle inférieure à 0,05 ng/ml. Au centre hospitalier universitaire de Bicêtre, la PCT est mesurée par l'automate COBAS® 8000 (ROCHE DIAGNOSTICS, Bâle, Suisse), utilisant le réactif Elecsys BRAHMS PCT. La quantité de plasma nécessaire est de 30 µl. Le temps de réaction est de 18 minutes, la limite de détection de 0,02 ng/ml et la sensibilité fonctionnelle inférieure ou égale à 0,06 ng/ml. Des tests de comparaison des différentes méthodes de dosage de la PCT utilisant les réactifs BRAHMS ont été effectués. Les dosages de PCT obtenus grâce à ces différents réactifs sont concordants (coefficient de corrélation proche de 1).

Une numération formule sanguine est prélevée à la naissance ou dans les premières 24 heures de vie pour tous les nouveau-nés grands et extrêmes prématurés. La CRP est surveillée tout au long de l'hospitalisation, notamment dans les premiers jours de vie. Ces prélèvements font partie de la surveillance régulière de ces nouveau-nés prématurés.

4. Classement des patients

Le classement des nouveau-nés est fait a posteriori selon leur statut infectieux (infection certaine, probable ou absence d'infection) par 2 pédiatres néonatalogistes, en aveugle des résultats de PCT, grâce aux critères suivants : compte leucocytaire, compte de polynucléaires neutrophiles, myélocytose, le taux de plaquettes, cinétique de la CRP des premiers jours de vie, culture du liquide gastrique, de la ponction lombaire, hémoculture et symptômes présentés lors des 3 premiers jours de vie. L'administration de surfactant et la naissance dans un contexte de liquide méconial sont précisées, car ces 2 facteurs sont connus pour augmenter de manière non spécifique la CRP sans infection (17).

L'infection est certaine si un prélèvement central est positif (hémoculture et/ou ponction lombaire). L'infection est considérée comme probable si le nouveau-né est symptomatique et/ou avec un dosage de la CRP supérieure ou égale à 10 mg/l (38,39), pouvant être associés à une culture de liquide gastrique positive ou à une anomalie de la numération formule sanguine (leucocytes inférieurs à 5000/mm³ ou supérieurs à 25000/mm³ ou thrombopénie inférieure à 150000/mm³). Un nouveau-né est symptomatique s'il présente un des signes suivants : hypothermie, hyperthermie, teint gris, signes d'hypoperfusion périphérique, tachycardie ou bradycardie, hypotension artérielle, apnées, détresse respiratoire, trouble du tonus, trouble de la conscience, convulsions, intolérance digestive. Une distinction a été faite chez les nouveau-nés prématurés présentant uniquement des symptômes respiratoires et/ou digestifs, du fait de la fréquence élevée du syndrome de détresse respiratoire et des difficultés alimentaires dans les premiers jours de vie des nouveau-nés prématurés de moins de 32 SA. L'absence d'infection est définie par une absence d'anomalie clinique ou biologique. Les nouveau-nés sont considérés comme infectés si l'infection est certaine ou probable. En cas de discordance, un troisième pédiatre néonatalogiste est sollicité pour déterminer le statut infectieux de l'enfant.

La détermination de la valeur seuil de PCT est effectuée dans toute la population que la PCT soit prélevée au cordon ou dans les six premières heures de vie (« allPCT »), puis dans deux groupes distincts selon l'heure de prélèvement de la PCT : à la naissance (« cordPCT ») et après la naissance lors de l'entrée en réanimation et soins intensifs néonataux (« delPCT »).

5. Recueil de données

Les données cliniques incluent l'âge gestationnel, le sexe, la corticothérapie anténatale, l'administration anténatale de sulfate de magnésium, la coloration du liquide amniotique, la présence d'anomalies du rythme cardiaque fœtal, le poids, le pH à la naissance, le score d'Apgar à 5 min,

l'administration de surfactant, les symptômes des 3 premiers jours de vie, la durée de l'antibiothérapie post-natale, la survenue d'un décès pendant l'hospitalisation et sa cause, l'âge maternel, les pathologies pendant la grossesse, la menace d'accouchement prématuré, le mode d'accouchement, si grossesse multiple, la durée de la rupture des membranes, la fièvre maternelle, la suspicion clinique de chorioamniotite et l'antibiothérapie anténatale ou per partum.

Les données biologiques recueillies chez les nouveau-nés sont les suivantes : taux de PCT avec l'heure de prélèvement par rapport à la naissance, numération et formule leucocytaire, taux de plaquettes, cinétique de la CRP des premiers jours de vie et prélèvements bactériologiques (liquide gastrique, hémoculture, ponction lombaire). Les prélèvements bactériologiques de la mère (prélèvement vaginal, placenta, liquide amniotique, examen cytobactériologique des urines) et l'anatomopathologie du placenta ont été aussi recueillis (les données biologiques maternelles ne sont pas rapportées dans le chapitre « résultats » hormis le prélèvement vaginal).

6. Analyse statistique

Nous avons réalisé une analyse descriptive des caractéristiques de la population exposées en fréquences (pourcentages) pour les variables qualitatives et en médianes (valeurs minimale-maximale) pour les variables quantitatives. Nous avons utilisé le test non paramétrique de Wilcoxon et le test exact de Fisher pour comparer les caractéristiques de la population et les dosages de PCT (patients infectés et non infectés dans les groupes « allPCT », « cordPCT » et « delPCT »). Les courbes ROC sont calculées afin de déterminer la valeur seuil de positivité des différentes populations, ainsi que la sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative. Les aires sous la courbe (AUC) ont été comparées par la méthode de DeLong et al. (40). Le seuil de significativité est fixé à 5% (un résultat avec une p value est inférieure à 5% est considéré comme statistiquement significatif). Les analyses statistiques et les courbes ROC sont réalisées avec le logiciel R version 3.6.0.

III. RESULTATS

1. Description de la population

Cinq-cents onze nouveau-nés prématurés de moins de 32 SA ont été pris en charge dans les centres de périnatalités de niveau III du CHU de Nice et du CHU Bicêtre, du 1^{er} mai 2016 au 30 avril 2018. La PCT a été prélevée chez 273 nouveau-nés présentant des facteurs de risque infectieux, parmi lesquels 13 ont été exclus du fait de données manquantes ne permettant pas de déterminer leur statut infectieux (figure 1). Deux cents soixante nouveau-nés ont pu être inclus dans l'analyse statistique : 173 PCT ont été prélevées à la naissance (« cordPCT ») et 87 dans les six premières heures de vie (« delPCT »). Parmi ces 260 nouveau-nés, 26 sont infectés (18 infections probables et 8 infections certaines). Deux cents trente-sept nouveau-nés n'ont pas été inclus. Les caractéristiques cliniques des nouveau-nés inclus sont détaillées dans le tableau 1.

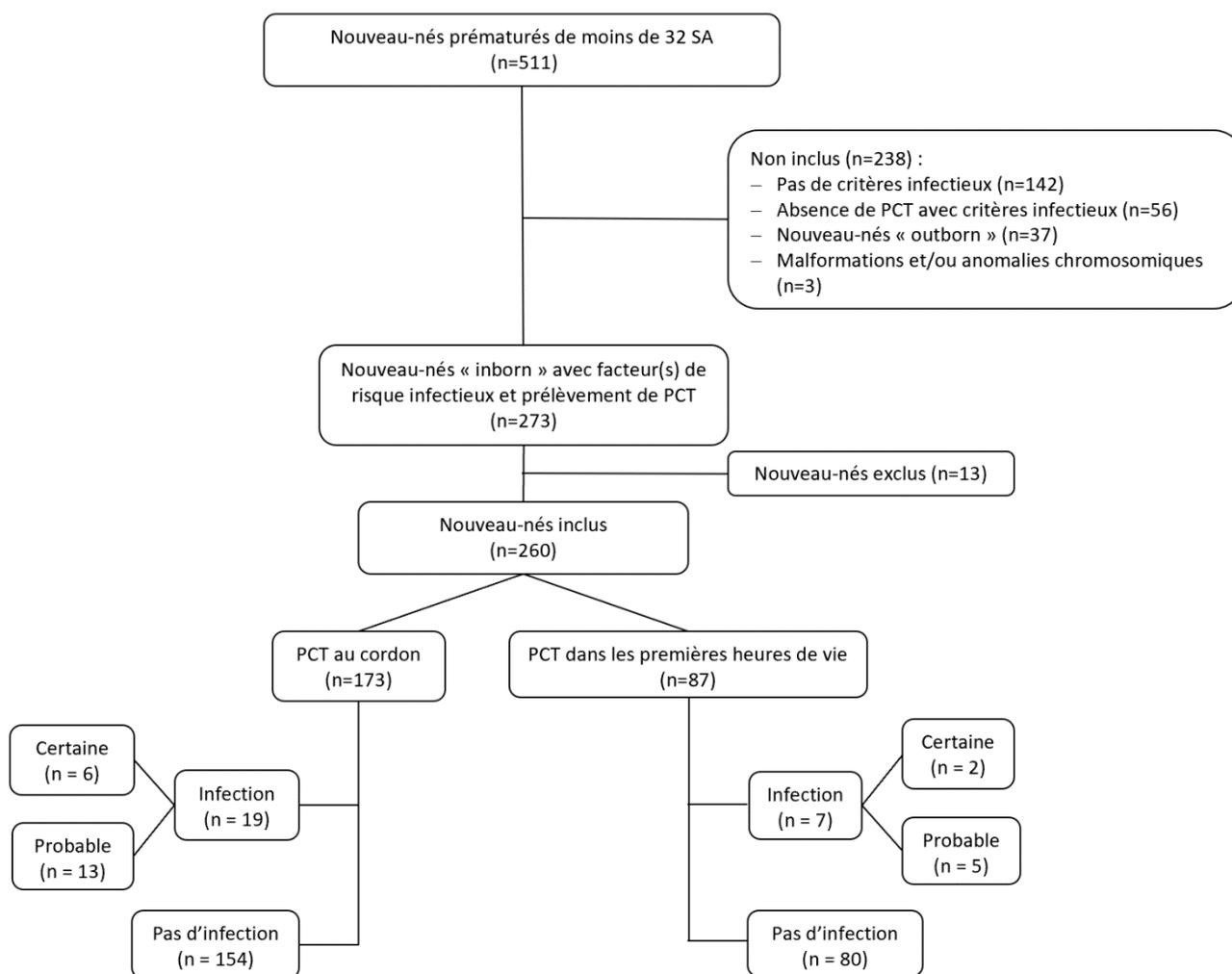


Figure 1 : Diagramme de flux

	« allPCT » (N=260)	« cordPCT » (N=173)	« delPCT » (N=87)	p-value
Age gestationnel (semaines), médiane (min-max)	28,9 (23,9-31,9)	29,1 (24,4-31,9)	28,6 (23,9-31,9)	0,06
Sexe masculin, N (%)	146 (56,2)	97 (56,1)	49 (56,3)	1
Poids de naissance (g), médiane (min-max)	1200 (520-2240)	1240 (540-2240)	1130 (520-1820)	0,04
<1000 g, N (%)	72 (27,7)	46 (26,6)	26 (29,9)	
1000-1500 g, N (%)	138 (53,1)	89 (51,4)	49 (56,3)	
>1500 g, N (%)	50 (19,2)	38 (22)	12 (13,8)	
Corticothérapie anténatale, N (%)	245 (94,2)	165 (95,4)	80 (92)	0,27
Sulfate de magnésium, N (%)	210 (80,8)	145 (83,8)	65 (74,7)	0,13
Rupture prématurée des membranes, N (%)	170 (65,4)	119 (68,8)	51 (58,6)	0,13
Rupture prolongée des membranes (≥ 12 h), N (%)	143 (55)	102 (59)	41 (47,1)	0,13
Césarienne, N (%)	105 (40,4)	61 (35,3)	44 (50,6)	0,02
Chorioamniotite clinique, N (%)	128 (49,2)	86 (49,7)	42 (48,3)	0,9
Antibiothérapie maternelle per partum, N (%)	203 (78,1)	147 (85)	56 (64,4)	<0,001
Prééclampsie, N (%)	3 (1,2)	2 (1,2)	1 (1,1)	1
Diabète gestationnel, N (%)	32 (12,3)	21 (12,1)	11 (12,6)	1
Retard de croissance intra-utérin, N (%)	5 (1,9)	2 (1,2)	3 (3,4)	0,34
Menace d'accouchement prématuré, N (%)	221 (85)	150 (86,7)	71 (81,6)	0,28
Anomalies du rythme cardiaque foetal, N (%)	96 (36,9)	64 (37)	32 (36,8)	1
Apgar à 5 min < 7, N (%)	37 (14,2)	21 (12,1)	16 (18,4)	0,19
pH à la naissance, médiane (min-max)	7,32 (6,88-7,54)	7,32 (7,05-7,54)	7,32 (6,88-7,49)	0,79
< 7,10, N (%)	8 (3,1)	4 (2,3)	4 (4,6)	
Grossesse multiple, N (%)	96 (36,9)	58 (33,5)	38 (43,7)	0,1
PV positif, N (%)	137 (52,7)	94 (54,3)	43 (49,4)	0,41
Infection, N (%)	26 (10)	19 (11)	7 (8)	0,52
Certaine, N (%)	8 (3,1)	6 (3,5)	2 (2,3)	1
Probable, N (%)	18 (6,9)	13 (7,5)	5 (5,7)	1
Antibiothérapie postnatale, N (%)	195 (75)	135 (78)	60 (69)	0,13
Décès, N (%)	41 (15,8)	23 (13,3)	18 (20,7)	0,11
Lié à INBP, N (%)	9 (3,5)	6 (3,5)	3 (3,4)	0,48

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients et de leurs mères des populations « allPCT », « cordPCT » et « delPCT » (l'analyse statistique compare les populations « cordPCT » et « delPCT »)

2. Groupe « allPCT »

Parmi les 260 nouveau-nés prématurés de moins de 32 SA ayant eu une PCT prélevée au cordon et dans les premières heures de vie, 26 ont présenté une INBP probable ou certaine. La valeur médiane de la PCT des nouveau-nés non infectés est 0,33 ng/ml (0,07-5,89) contre 3,45 ng/ml (0,18-203,3) chez les nouveau-nés infectés ($p < 0,001$).

L'analyse de la courbe ROC détermine la valeur seuil de 0,98 ng/ml pour la PCT de la population entière (« allPCT ») (sensibilité de 0,65 (IC 95% 0,5-0,85), spécificité de 0,90 (IC 95% 0,57-0,97), valeur

prédictive positive de 0,42 (IC 95% 0,17-0,67) et valeur prédictive négative de 0,96 (IC 95% 0,94-0,98)) (figure 2).

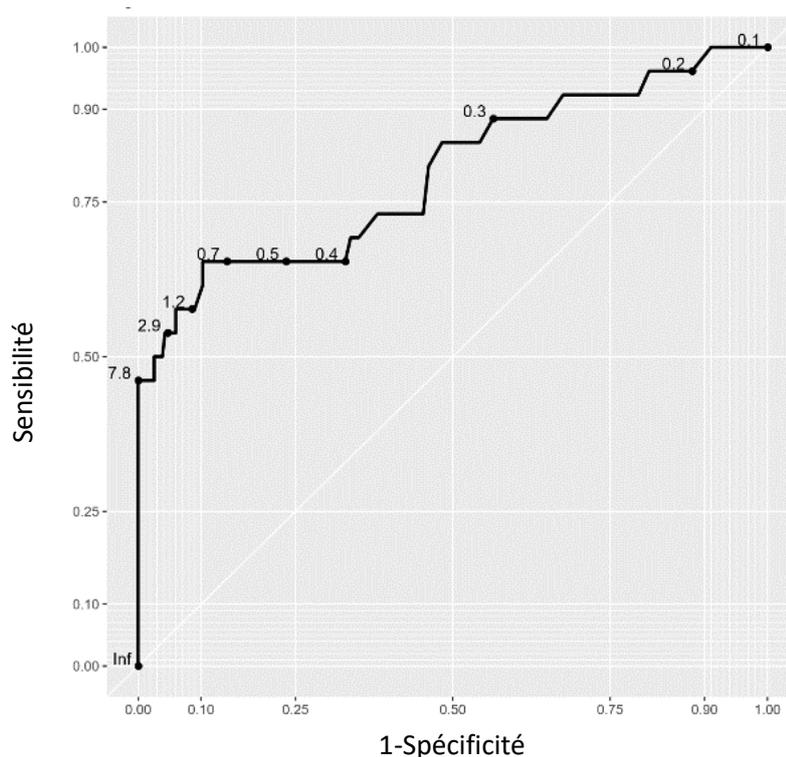


Figure 2 : Courbe receiver operating characteristics (ROC) de toutes les valeurs de PCT du groupe « allPCT »

3. Groupe « cordPCT »

Parmi les 260 PCT prélevées, 173 sont des prélèvements réalisés au sang de cordon. Dans le groupe « cordPCT », 19 patients ont présenté une INBP probable ou certaine. La valeur médiane de la PCT au cordon des nouveau-nés non infectés est 0,315 ng/ml (0,07-5,76) contre 3,02 ng/ml (0,18-99,99) chez les nouveau-nés infectés ($p < 0,001$).

L'analyse de la courbe ROC détermine la valeur seuil de 1 ng/ml, pour la PCT au cordon (sensibilité de 0,63 (IC 95% 0,47-0,84), spécificité de 0,89 (IC 95% 0,5-0,98), valeur prédictive positive de 0,42 (IC 95% 0,15-0,82) et valeur prédictive négative de 0,95 (IC 95% 0,93-0,98)) (figure 3).

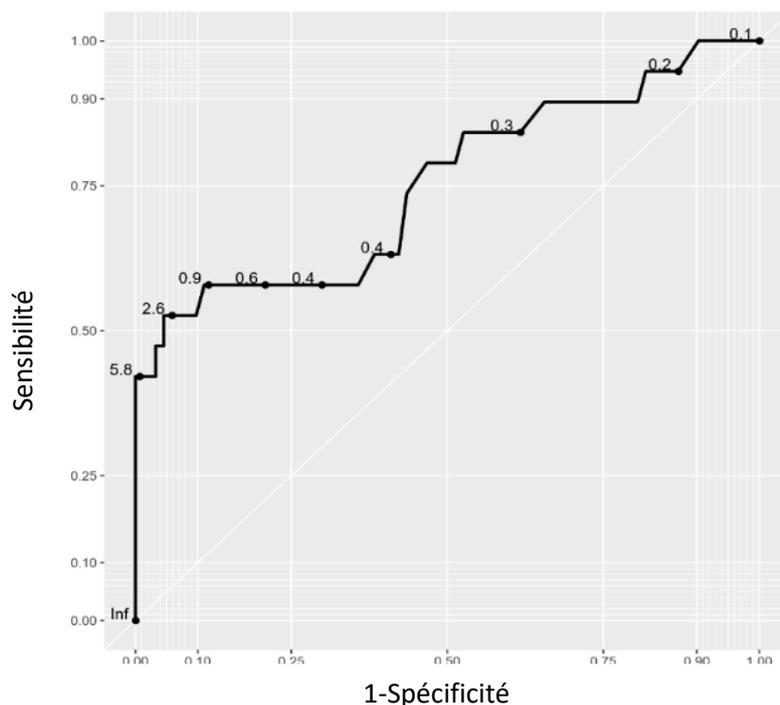


Figure 3 : Courbe receiver operating characteristics (ROC) des valeurs de PCT au cordon du groupe « cordPCT »

4. Groupe « delPCT »

La PCT prélevée lors de la pose du cathéter veineux ombilical ou lors d'un prélèvement veineux périphérique, est prélevée jusqu'à 3h39 après la naissance. La médiane de l'heure de prélèvement est 60 minutes (20 -219).

Sur les 260 PCT prélevées, 87 l'ont été dans les six premières heures de vie. Dans le groupe « delPCT », sept patients ont présenté une INBP probable ou certaine. La valeur médiane de la PCT au cordon des nouveau-nés non infectés est 0,36 ng/ml (0,09-5,89) contre 9,09 ng/ml (0,4-203,3) chez les nouveau-nés infectés ($p < 0,001$).

L'analyse de la courbe ROC détermine la valeur seuil de 0,98 ng/ml, pour la PCT prélevée dans les six premières heures de vie (sensibilité de 0,86 (IC 95% 0,71-1), spécificité de 0,93 (IC 95% 0,66-1), valeur prédictive positive de 0,50 (IC 95% 0,21-1) et valeur prédictive négative de 0,99 (IC 95% 0,97-1)) (figure 4).

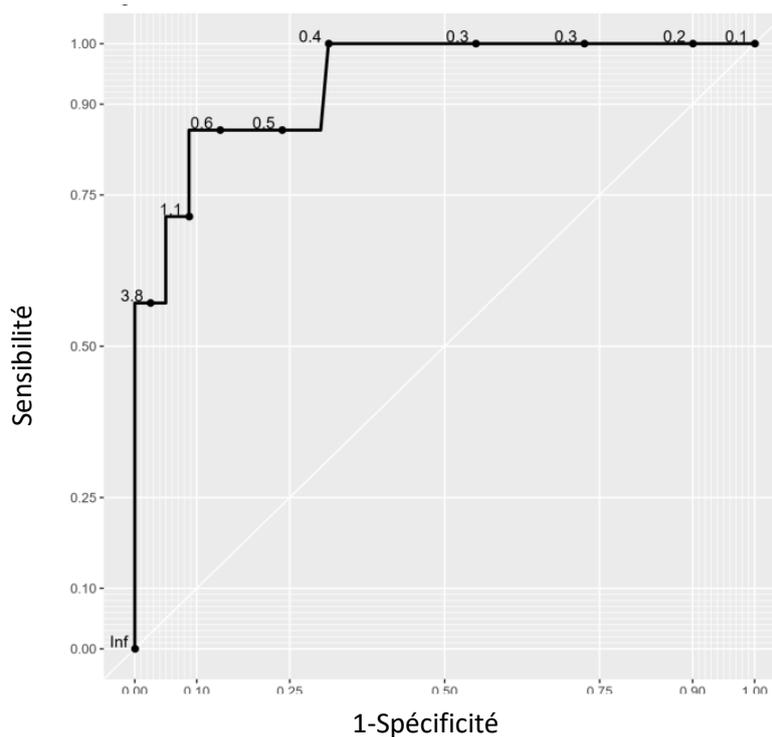


Figure 4 : Courbe receiver operating characteristics (ROC) des valeurs de PCT prélevée dans les six premières heures de vie (groupe « delPCT »)

5. Comparaison des groupes « cordPCT » et « delPCT »

Les valeurs seuils de PCT au cordon et de PCT prélevée dans les premières heures de vie retrouvées sont proches (respectivement 1 ng/ml et 0,98 ng/ml). Leurs valeurs diagnostiques sont indiquées dans le tableau 2.

	« allPCT »	« cordPCT »	« delPCT »
Valeur seuil (ng/ml)	0,98	1	0,98
Sensibilité (IC 95%)	0,65 (0,5-0,85)	0,63 (0,47-0,84)	0,86 (0,71-1)
Spécificité (IC 95%)	0,90 (0,57-0,97)	0,89 (0,5-0,98)	0,93 (0,66-1)
Valeur prédictive positive (IC 95%)	0,42 (0,17-0,67)	0,42 (0,15-0,82)	0,5 (0,21-1)
Valeur prédictive négative (IC 95%)	0,96 (0,94-0,98)	0,95 (0,93-0,98)	0,99 (0,97-1)

Tableau 2 : Valeurs seuils et valeurs diagnostiques de la PCT dans les groupes « cordPCT » et « delPCT » et la population entière (« all PCT »)

L'aire sous la courbe ROC de la PCT prélevée dans les six premières heures de vie est significativement plus importante que celle de la PCT au cordon (respectivement 0,94 (IC 95% 0,85-1) contre 0,75 (IC 95% 0,61-0,89) ; $p=0,03$) (figure 5).

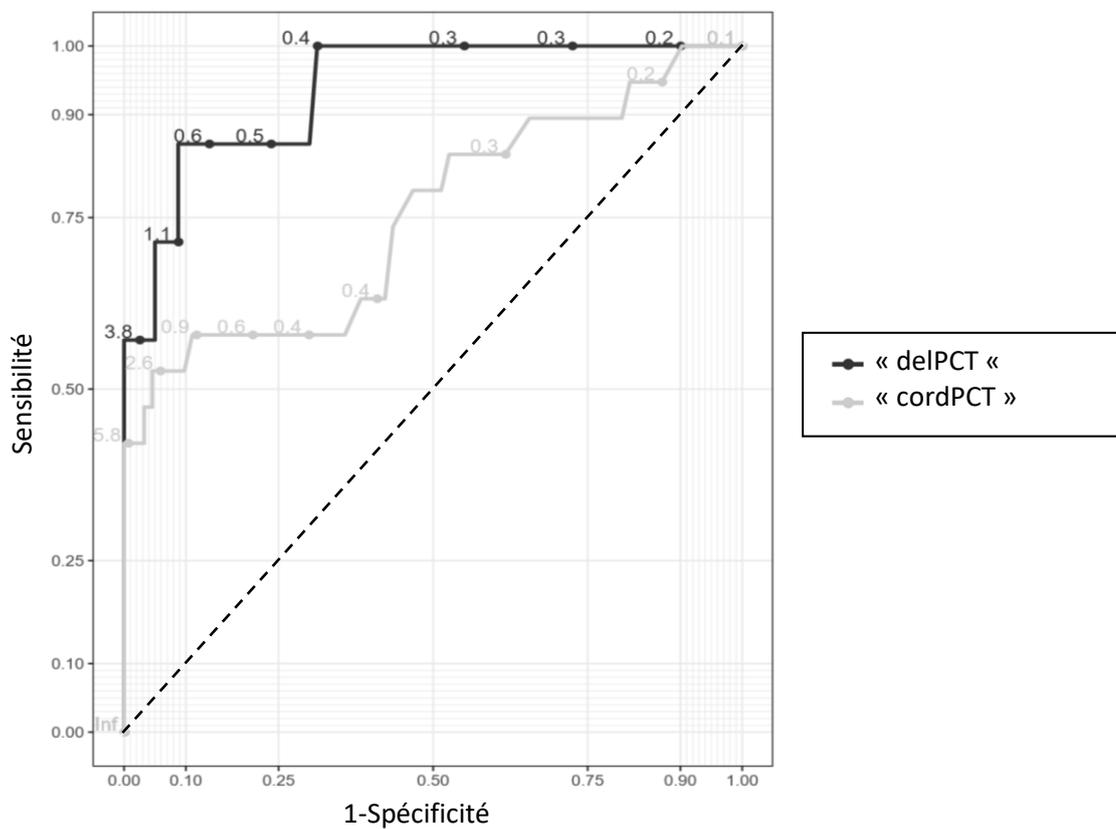


Figure 5 : Courbes receiver operating characteristics (ROC) des valeurs de PCT du groupe « delPCT » (en noir) et du groupe « cordPCT » (en gris)

IV. DISCUSSION

Ce travail montre que la valeur seuil de positivité de la PCT dans cette population de nouveau-nés de moins de 32 SA est plus importante que celle rapportée habituellement dans la littérature (21). Les concentrations de PCT sont plus élevées chez les nouveau-nés prématurés que chez les nouveau-nés à terme, indépendamment d'une infection (32). Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce phénomène : l'association possible de la PCT précurseur de la calcitonine à l'ostéogénèse et au métabolisme calcique (32), et la fréquence importante de détresse respiratoire et de l'hypoxémie chez les nouveau-nés prématurés, facteur augmentant aussi sa sécrétion (33,41). Cette valeur seuil plus élevée peut aussi s'expliquer par la nature de la population sélectionnée. En effet, la majorité des mères présentent une infection et/ou une inflammation : 55% une rupture prolongée des membranes de plus de 12 heures, 49,2% une chorioamniotite clinique, 85% une MAP et 52,7% un prélèvement vaginal (PV) positif. Cette infection et/ou inflammation intra-utérine entraînent une augmentation des taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-6 (IL-6) chez le fœtus, définissant le syndrome de réponse inflammatoire fœtale (42). Cette cytokine pro-inflammatoire ainsi que l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'IL-6, le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α) et les endotoxines stimulent la production de PCT par le fœtus (43).

Cette valeur seuil présente une excellente spécificité et valeur prédictive négative et permet de détecter les nouveau-nés non infectés, dans l'objectif de limiter la prescription d'antibiotiques. Comme dans la plupart des autres études, la sensibilité et la valeur prédictive positive de la PCT semblent être les points faibles de ce biomarqueur, ne permettant pas de l'utiliser comme un outil diagnostique positif (24,44). Dans notre travail, 16 nouveau-nés sur les 28 ayant une PCT au cordon supérieure à 1 ng/ml n'ont pas présenté d'INBP et sept nouveau-nés sur les 13 ayant une PCT décalée supérieure à 0,98 ng/ml n'ont pas développé d'INBP. L'augmentation non spécifique de la PCT lors de contextes non infectieux (comme une asphyxie ou un diabète gestationnel) reste relativement fréquent (26,45) et ces caractéristiques sont retrouvées chez certains de nos patients.

Les travaux s'intéressant à la PCT sélectionnent des populations non homogènes (âges gestationnels, effectifs et critères d'inclusion), rendant difficile la comparaison de notre travail à ceux de la littérature. Chiesa et al. ont déterminé une valeur de PCT au cordon de 1 ng/ml chez 134 nouveau-nés de 33,8 SA d'âge moyen (39). Joram et al. ont trouvé une valeur seuil de 0,6 ng/ml chez une population de 812 nouveau-nés prématurés présentant des facteurs de risque infectieux, dont 300 nés avant 32 SA (36,9%) (24). Une étude récente retrouve une valeur seuil de PCT au cordon de 0,7 ng/ml dans une cohorte de 186 nouveau-nés extrêmes prématurés (sensibilité de 69% et spécificité de 70%) (31) et

illustre que les nouveau-nés prématurés de moins de 28 SA ont une valeur seuil de PCT au cordon plus élevée que celle actuellement utilisée. Ce travail montre l'intérêt de poursuivre la recherche de valeurs seuils de PCT spécifiquement chez les nouveau-nés aux âges gestationnels extrêmes, population à haut risque d'INBP.

L'augmentation physiologique de la PCT durant les premiers jours de vie a naturellement conduit à ce que la majorité des études se concentre sur la PCT au cordon. L'urgence de la prise en charge de ces nouveau-nés en salle de naissance conduit à un certain nombre de PCT non dosées à la naissance, par exemple à cause de prélèvements de valeur insuffisante ou impossible à réaliser au cordon. Les néonatalogistes se posent la question de l'interprétation de la PCT prélevée dans les heures suivant la naissance, au vu de son élévation physiologique post-natale. La valeur seuil de PCT du groupe « delPCT » est similaire de celle du groupe « cordPCT » (0,98 ng/ml et 1 ng/ml respectivement). La PCT prélevée dans les premières heures de vie présente une excellente spécificité et valeur prédictive négative. De plus, son aire sous la courbe est significativement plus importante que celle de la PCT au cordon (0,94 contre 0,75 ; $p=0,03$). Son excellente sensibilité peut être expliquée par le prélèvement plus tardif au moment de son pic plasmatique, lors d'une infection post-natale immédiate. D'après nos résultats, la PCT prélevée dans les premières heures de vie peut être interprétable de la même manière que celle prélevée au cordon. Dans notre travail, les prélèvements ont été effectués au maximum à 219 minutes de vie. Il est donc impossible d'extrapoler nos conclusions à des prélèvements effectués entre la quatrième et la sixième heure de vie. A notre connaissance, notre étude est la première à s'intéresser à l'utilité en pratique clinique de la PCT prélevée dans les quatre premières heures de vie. L'intérêt de la PCT prélevée de manière décalée par rapport à la naissance reste à confirmer par d'autres études.

Cette étude comporte les limites d'une étude rétrospective. Par exemple, l'absence de CRP prélevées dans les premiers jours de vie n'a pas permis de déterminer le statut infectieux de plusieurs nouveau-nés et a entraîné l'exclusion de ces patients. Notre travail présente aussi un biais de sélection avec l'inclusion de nouveau-nés présentant des facteurs de risque infectieux, pouvant expliquer en partie la valeur seuil de PCT plus élevée dans notre population par rapport à celle rapportée dans la littérature et le taux d'infection élevé. De plus, les concentrations de PCT des nouveau-nés infectés présentent une grande dispersion (0,18-203,3 ng/ml) et le nombre absolu d'infections probables et certaines est faible (26 au total). Ces deux éléments ne permettent pas à notre étude de définir avec certitude une valeur seuil de PCT. Dans un second temps, ces résultats préliminaires doivent être validés par des études prospectives multicentriques avec des effectifs plus importants. Une étude prospective permettrait d'effectuer des dosages répétés de la PCT, en ciblant des nouveau-nés présentant un risque infectieux élevé (chorioamniotite clinique, fièvre maternelle, biomarqueurs biologiques

maternelles élevés...) et ayant une PCT au cordon négative. Dans notre étude, trois variables diffèrent significativement entre les groupes « cordPCT » et « delPCT » : poids de naissance, césarienne et antibiothérapie maternelle per partum (26). Ces facteurs n'influencent pas la sécrétion de PCT, permettant la comparaison de ces deux groupes. Mais l'effectif des deux populations « cordPCT » et « delPCT » sont différentes (173 et 87 nouveau-nés respectivement). Une étude prospective multicentrique permettrait de mieux définir la population et de comparer la performance de la PCT à différents temps. Enfin, le faible nombre d'infections ne nous a pas permis d'analyser séparément la PCT dans les deux sous-populations suivantes : nouveau-nés de moins de 28 SA, et nés entre 28 SA et 31 SA et 6 jours. Une étude a introduit l'idée que la PCT pourrait être différente entre les nouveau-nés extrêmes et grands prématurés. En effet, l'âge gestationnel entre 28 et 32 SA est associé indépendamment d'une infection à une PCT au cordon supérieure à la valeur seuil déterminée dans cette étude (0,6 ng/ml) ($p=0,02$). En revanche, l'âge gestationnel inférieur à 28 SA n'influence pas la sécrétion de PCT de façon significative ($p=0,06$). La valeur seuil pouvant être différente, il serait donc intéressant d'étudier et de déterminer une valeur seuil de PCT dans ces deux sous-groupes séparés, à l'aide d'une étude prospective.

La sensibilité de ce biomarqueur étant son point faible, la PCT n'est pas suffisante pour diagnostiquer une INBP. Un autre marqueur dont l'élévation est plus tardive, la CRP, présente une bonne spécificité mais une faible sensibilité. Afin d'améliorer cette dernière performance, plusieurs dosages de la CRP à partir de 12 heures de vie ainsi que l'association à d'autres marqueurs sont nécessaires pour le diagnostic des INBP (46). La recherche se tourne vers l'étude d'autres biomarqueurs par exemple l'interleukine-8 (IL-8) ou le TNF α (47), dont l'inconvénient principal reste leur disponibilité en pratique clinique au lit du patient. L'IL-6 se démarque par sa sensibilité et son caractère précoce, faisant de cette cytokine pro-inflammatoire un biomarqueur intéressant dans le diagnostic d'INBP (46). Les biomarqueurs physiques (pression artérielle, oxymétrie de pouls...) sont le reflet de la réponse du nouveau-né face à une infection et représentent un outil d'alerte. Par exemple, les anomalies de la variabilité de la fréquence cardiaque (diminution de la variabilité, augmentation du nombre de décélérations) font partie des éléments les plus précoces dans le dépistage des infections du nouveau-né, jusqu'à 24 heures avant les premiers signes cliniques de sepsis (48).

Plusieurs travaux ont montré l'amélioration de la sensibilité et de la spécificité de la combinaison de deux marqueurs dans le diagnostic d'INBP, par exemple l'association de la PCT et de l'IL-6 dosées au sang de cordon ou celle du taux d'IL-6 et des facteurs de risque périnataux (49,50). Il semble donc qu'à ce jour, aucun biomarqueur utilisé seul ne soit assez performant dans le diagnostic d'INBP. La création d'un algorithme associant la clinique avec plusieurs biomarqueurs biologiques et physiques permettra sans doute d'améliorer le diagnostic d'INBP. Actuellement au CHU de Nice, une antibiothérapie

probabiliste est débutée à la naissance chez les nouveau-nés prématurés selon les signes cliniques et les facteurs de risque infectieux périnataux présents. Elle est arrêtée après l'obtention de dosages négatifs de la PCT au cordon et de la CRP prélevée à 12 ou 18 heures de vie.

V. CONCLUSION

Cette étude détermine une valeur seuil de PCT de 0,98 ng/ml dans cette population de nouveau-nés prématurés de moins de 32 SA, plus élevée que celle utilisée actuellement en pratique clinique pour les nouveau-nés à terme. Cette différence peut être expliquée par l'influence de l'âge gestationnel sur la PCT et la sélection de nouveau-nés à risque infectieux. Cependant la spécificité reste excellente, permettant de conclure en dessous de ce seuil à un risque faible d'INBP.

Notre travail suggère également que la PCT prélevée dans les premières heures de vie est sans doute aussi performante que celle prélevée au cordon. Elle présente une excellente sensibilité, spécificité et valeur prédictive négative. De plus, l'aire sous la courbe ROC est significativement plus élevée que celle de la PCT au cordon.

Nos résultats montrent que ce biomarqueur est devenu un outil indispensable dans la réflexion et la prise en charge du risque infectieux néonatal, également chez les nouveau-nés de moins de 32 SA. L'enjeu de cette prise en charge est de diagnostiquer rapidement une INBP responsable d'une morbi-mortalité importante et de limiter la durée des antibiothérapies, entraînant des conséquences à court terme sur le microbiote intestinal et à long terme (obésité, allergie, MICI).

Ces résultats encouragent à poursuivre l'étude spécifique de la PCT chez les nouveau-nés grands et extrêmes prématurés, afin de déterminer une valeur seuil adaptée et de confirmer l'intérêt diagnostique de la PCT prélevée dans les quatre premières heures après la naissance.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev.* 2012 May;88 Suppl 2:S69-74.
2. Singh T, Barnes EH, Isaacs D, Australian Study Group for Neonatal Infections. Early-onset neonatal infections in Australia and New Zealand, 2002-2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019 May;104(3):F248-F252
3. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jan;27(1):21-47.
4. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1996 Jul;129(1):72-80.
5. Tissières P, Ochoda A, Dunn-Siegrist I, Drifte G, Morales M, Pfister R, et al. Innate immune deficiency of extremely premature neonates can be reversed by interferon- γ . *PloS One.* 2012;7(3):e32863.
6. Sharma AA, Jen R, Butler A, Lavoie PM. The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2012 Oct;145(1):61-8.
7. Flannery DD, Ross RK, Mukhopadhyay S, Tribble AC, Puopolo KM, Gerber JS. Temporal Trends and Center Variation in Early Antibiotic Use Among Premature Infants. *JAMA Netw Open.* 2018 May 18;1(1):e180164.
8. Ramasethu J, Kawakita T. Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 Oct 1;22(5):278-83.
9. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, Altaye M, Taft DH, Yu Z, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr.* 2014 Jul;165(1):23-9.
10. Madan JC, Salari RC, Saxena D, Davidson L, O'Toole GA, Moore JH, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012 Nov;97(6):F456-462.

11. Zhu D, Xiao S, Yu J, Ai Q, He Y, Cheng C, et al. Effects of One-Week Empirical Antibiotic Therapy on the Early Development of Gut Microbiota and Metabolites in Preterm Infants. *Sci Rep*. 2017 Aug 14;7(1):8025.
12. Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011 Nov;159(5):720–5.
13. Albenberg L, Kelsen J. Advances in Gut Microbiome Research and Relevance to Pediatric Diseases. *J Pediatr*. 2016 Nov;178:16–23.
14. Cottineau M, Launay E, Branger B, Caillon J, Muller J-B, Boscher C, et al. [Diagnostic value of suspicion criteria for early-onset neonatal bacterial infection: report ten years after the Anaes recommendations]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2014 Feb;21(2):187–93.
15. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017 Oct 14;390(10104):1770-1780.
16. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK, Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Aug;31(8):799–802.
17. Hofer N, Müller W, Resch B. Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life. *Clin Chem Lab Med*. 2010;49(2):297–302.
18. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):170–8.
19. BATTERY JP. Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002 Jul;87(1):F25-28.
20. van Rossum AMC, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*. 2004 Oct;4(10):620–30.
21. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Dec;79(6):1605–8.
22. Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, Garland SM. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006 May;91(3):F208-212.

23. Joram N, Boscher C, Denizot S, Loubersac V, Winer N, Roze JC, et al. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006 Jan;91(1):F65-66.
24. Joram N, Muller J-B, Denizot S, Orsonneau J-L, Caillon J, Rozé J-C, et al. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2011 Aug;30(8):1005–13.
25. Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem.* 1998 Jun;44(6 Pt 1):1343–4.
26. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1998 Mar;26(3):664–72.
27. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1997 Feb;86(2):209–12.
28. Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2011 May 12;412(11–12):1053–9.
29. Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Goia C, Schimmel MS. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006 Jul;91(4):F283-286.
30. Lencot S, Cabaret B, Sauvage G, Laurans C, Launay E, Orsonneau J-L, et al. A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Jul 1;33(7):1229–38.
31. Frerot A, Baud O, Colella M, Taibi L, Bonacorsi S, Alberti C, et al. Cord blood procalcitonin level and early-onset sepsis in extremely preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 Jun 1.
32. Fukuzumi N, Osawa K, Sato I, Iwatani S, Ishino R, Hayashi N, et al. Age-specific percentile-based reference curve of serum procalcitonin concentrations in Japanese preterm infants. *Sci Rep.* 2016 Apr 1;6:23871.
33. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet Lond Engl.* 1998 Apr 18;351(9110):1211–2.

34. Stocker M, Fontana M, El Helou S, Wegscheider K, Berger TM. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology*. 2010;97(2):165–74.
35. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de santé. Recommandations pour la pratique clinique. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. Septembre 2002
36. Société Française de Néonatalogie et Société Française de Pédiatrie. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du nouveau-né à risque d'infection néonatale bactérienne précoce (≥ 34 SA). Septembre 2017
37. Randis T, Polin R, Saade G. Chorioamnionitis: time for a new approach. *Curr Opin Pediatr*. 2017 Apr;29(2):159–64.
38. Mathers NJ, Pohlandt F. Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr*. 1987 Mar;146(2):147–51.
39. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem*. 2003 Jan;49(1):60–8.
40. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837–45.
41. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Increased serum procalcitonin levels are not specific to sepsis in neonates. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1998 Dec;27(6):1559–61.
42. Chiesa C, Pacifico L, Natale F, Hofer N, Osborn JF, Resch B. Fetal and early neonatal interleukin-6 response. *Cytokine*. 2015 Nov 1;76(1):1–12.
43. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011 Sep 22;9:107.

44. 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(8):1143-8.
45. Santuz P, Soffiati M, Dorizzi RM, Benedetti M, Zaglia F, Biban P. Procalcitonin for the diagnosis of early-onset neonatal sepsis: a multilevel probabilistic approach. *Clin Biochem*. 2008 Oct;41(14–15):1150–5.
46. Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, Kafil HS. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Jan 2;32(1):143–53.
47. Meem M, Modak JK, Mortuza R, Morshed M, Islam MS, Saha SK. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J Glob Health*. 2011 Dec;1(2):201–9.
48. Griffin MP, Moorman JR. Toward the Early Diagnosis of Neonatal Sepsis and Sepsis-Like Illness Using Novel Heart Rate Analysis. *Pediatrics*. 2001 Jan 1;107(1):97–104.
49. Steinberger E, Hofer N, Resch B. Cord blood procalcitonin and Interleukin-6 are highly sensitive and specific in the prediction of early-onset sepsis in preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014 Aug;74(5):432–6.
50. Ebenebe CU, Hesse F, Blohm ME, Jung R, Kunzmann S, Singer D. Diagnostic accuracy of interleukin-6 for early-onset sepsis in preterm neonates. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2019 Apr 29;1–6.

RESUME

Introduction : La procalcitonine (PCT), biomarqueur spécifique des infections néonatales bactériennes précoces (INBP), est rarement étudiée chez les nouveau-nés prématurés de moins de 32 semaines d'aménorrhée (SA). L'objectif principal est de déterminer une valeur seuil de PCT chez les nouveau-nés de moins de 32 SA. L'objectif secondaire est de déterminer l'intérêt de la PCT prélevée dans les six premières heures de vie.

Matériels et méthodes : Cette étude rétrospective et multicentrique a inclus tous les nouveau-nés de moins de 32 SA, nés de mai 2016 à avril 2018 dans les centres de périnatalité de niveau III de Nice et de Paris Sud (Bicêtre), ayant eu un prélèvement de PCT avant six heures de vie et présentant un ou des facteurs de risque infectieux.

Résultats : Parmi les 260 nouveau-nés inclus, 26 ont présenté une INBP. La valeur seuil de PCT est 0,98 ng/ml (sensibilité de 0,65, spécificité de 0,90, valeurs prédictives positive de 0,42 et négative de 0,96). La valeur seuil de PCT au cordon est 1 ng/ml (sensibilité de 0,63, spécificité de 0,89, valeurs prédictives positive de 0,42 et négative de 0,95). La valeur seuil de PCT prélevée dans les premières heures de vie est 0,98 ng/ml (sensibilité de 0,86, spécificité de 0,93, valeurs prédictives positive de 0,5 et négative de 0,99). La médiane de prélèvement est de 60 minutes (20-219). L'aire sous la courbe Receiver Operating Characteristics (ROC) de la PCT prélevée dans les premières heures de vie est significativement plus grande que celle de la PCT au cordon (0,94 contre 0,75 ; $p=0,03$).

Conclusion : La valeur seuil de PCT est plus élevée que chez le nouveau-né à terme et a une très bonne spécificité. La PCT prélevée dans les quatre premières heures de vie est performante dans le diagnostic d'INBP.

Mots-clés : Procalcitonine, Biomarqueur, Infection néonatale bactérienne précoce, Nouveau-né prématuré

ABSTRACT

Background: Procalcitonin (PCT), specific biomarker of early-onset neonatal sepsis (EOS), is rarely studied in premature infants born under 32 weeks.

Objectives: Determine the threshold of cord blood PCT and the interest of PCT during the first sixth hours of life in preterm newborns under 32 weeks.

Study design: This multicenter retrospective study includes all preterm newborns under 32 weeks, born between May 2016 and April 2018 in the University Hospital of Nice and Paris Sud (Bicêtre), who had PCT measurement and presented infection risk factor(s).

Results: Among 260 included neonates, 26 were infected. The threshold of PCT was 0,98 ng/ml (sensitivity 0,65, specificity 0,90, positive predictive value 0,42 and negative predictive value 0,96). The threshold of cord blood PCT was 1 ng/ml (sensitivity 0,63, specificity 0,89, positive predictive value 0,42 and negative predictive value 0,95). The threshold of PCT during the first hours of life was 0,98 ng/ml (sensitivity 0,86, specificity 0,93, positive predictive value 0,5 and negative predictive value 0,99). The median of samples was 60 minutes (20-219). The area under receiver operating characteristics (ROC) curve of PCT collected during the first hours of life was significantly higher than the cord blood PCT (0,94 vs 0,75; $p=0,03$).

Conclusion: The threshold of PCT was higher than on full-term newborns and had a good specificity. PCT collected during the four first hours of life was sensitive and specific in the case of an EOS diagnosis.

Keywords: Procalcitonin, Biomarker, Early-onset neonatal sepsis, Preterm neonates

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »