

Impact de la procalcitonine dosée au sang du cordon sur la prise en charge des nouveaux-nés à terme à risque d'infection materno-fœtale.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	2
1. Définition et classification de l'INBP	2
2. Epidémiologie	2
3. Facteurs de risque d'INBP	4
4. Physiopathologie.....	5
5. Diagnostic et traitement.....	5
6. Place de la Procalcitonine (PCT) au cordon	7
OBJECTIFS	9
MÉTHODOLOGIE	10
1. Plan expérimental.....	10
2. Population étudiée	10
3. Protocole de prise en charge des INBP	11
4. Sous-population à haut risque d'INBP	12
5. Données recueillies et statistiques	12
RÉSULTATS	14
1. Population générale.....	14
1.1. Caractéristiques maternelles et néonatales	14
1.2. INBP et antibiothérapie	16
1.3. Prélèvements sanguins inflammatoires	18
1.4. Performances du LG	19
2. Population à haut risque d'INBP	20
2.1. Caractéristiques maternelles et néonatales	20
2.2. INBP et antibiothérapie	22
2.3. Prélèvements sanguins inflammatoires	24
DISCUSSION	26
CONCLUSION	30
ABREVIATIONS	31
TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	32
ANNEXES	33
BIBLIOGRAPHIE	37

INTRODUCTION

1. Définition et classification de l'INBP

L'infection néonatale bactérienne précoce (INBP) est une infection du nouveau-né transmise par la mère de survenue précoce c'est-à-dire durant les 3 premiers jours de vie. Les infections tardives, qui ne seront pas abordées dans ce travail, concernent les nouveau-nés et les petits nourrissons jusqu'à l'âge de 90 jours.

Bien qu'elle soit relativement rare, elle reste l'une des préoccupations permanentes des néonatalogues et des pédiatres de maternité en raison de sa gravité potentielle et des difficultés diagnostiques.

L'INBP peut être classée de la manière suivante :

- L'INBP certaine : signes cliniques et/ou biologiques de sepsis associés à un germe identifié dans le sang et/ou le liquide céphalo-rachidien (LCR).
- L'INBP suspectée : anomalies cliniques et/ou biologiques associée ou non à l'isolement d'un germe dans un prélèvement périphérique.

La simple colonisation bactérienne est définie comme l'isolement d'un germe dans les prélèvements bactériologiques périphériques sans anomalie clinique ou biologique associée.

2. Epidémiologie

L'INBP est l'une des principales causes de mortalité et morbidité néonatales évitable, avec une incidence probablement sous-estimée. La mortalité varie en fonction de l'âge gestationnel et du terme de l'enfant, allant de 2 à 3% chez les nouveau-nés à terme jusqu'à 20% chez les nouveau-nés prématurés (*Stoll BJ et al. 2011*).

Les mesures préventives débutées dans les années 1990 en France et dans de nombreux pays industrialisés (Etats Unis (*CDC 1996*)) par le dépistage vaginal systématique en fin de grossesse du *Streptococcus agalactiae* ou *Streptococoque B* (SGB) et l'antibioprophylaxie per-partum des femmes porteuses, ou dans les situations à risques comme la fièvre maternelle ou la rupture prématurée et prolongée des membranes (RPM), ont permis une nette diminution de l'incidence des INBP, au prix d'une augmentation des explorations paracliniques des nouveau-nés et de l'exposition néonatale aux antibiotiques.

Ces différentes mesures préventives ont contribué, dans les pays industrialisés, à réduire l'incidence des INBP ces 20 dernières années. L'incidence des INBP aux Etats Unis a diminué avec 0,3/1000 infections en 2008 versus 1,7/1000 en 1990, (Verani JR, CDC. 2010), comme cela est représenté sur la *figure 1*.

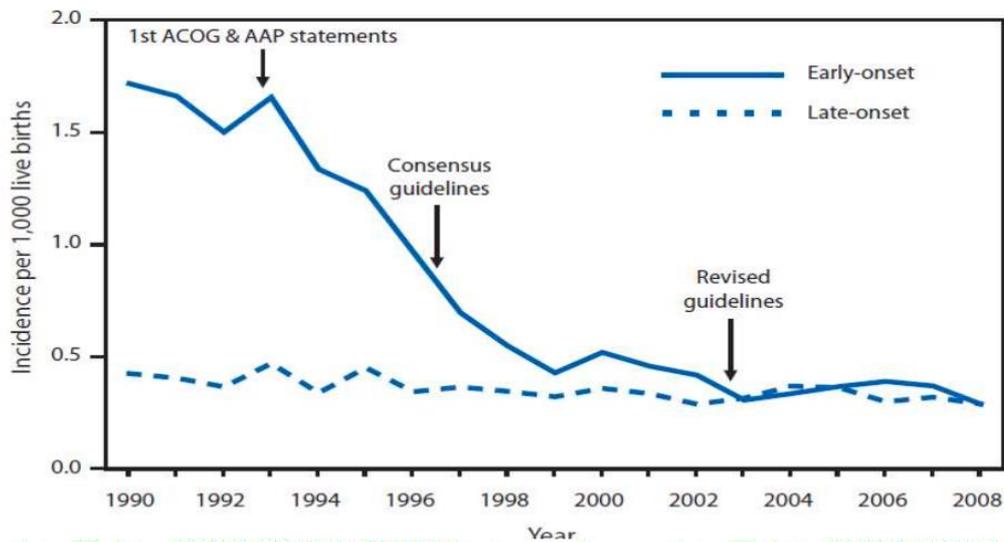


Figure 1 : Evolution de l'incidence des INBP et des infections tardives à SGB. CDC, 2010

Il en est de même en France, même si l'incidence des INBP y est plus difficile à estimer de par l'absence de registre national et de par la multitude de définitions des infections sur le plan national et inter-centre. En 2002 l'ANAES estimait l'incidence des infections certaines entre 1 et 4/1000 naissances vivantes et des infections probables entre 3 et 8/1000. En 2011, l'incidence était de 0,2/1000 naissances vivantes selon le réseau Epivac, (Jourdan-Da Silva et al. 2008). *Figure 2*.

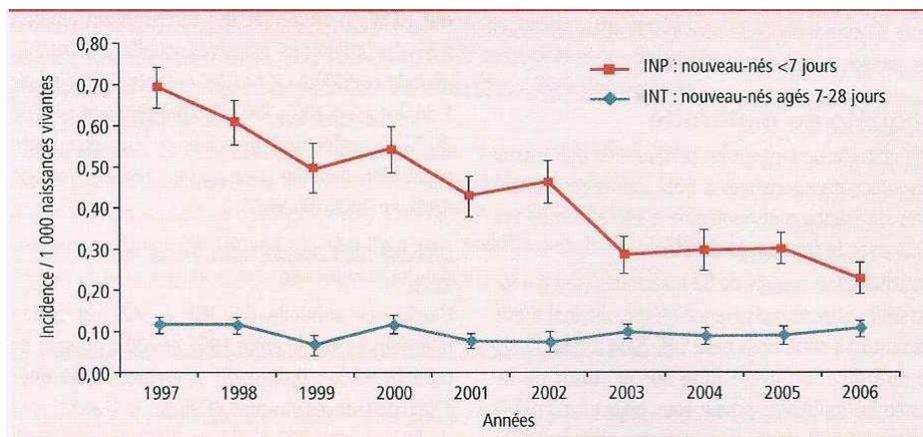


Figure 2 : Evolution de l'incidence des Infections néonatales bactériennes à SGB, réseau Epibac, 1997-2006, Jourdan-Da Silva et al. 2008.

3. Facteurs de risque d'INBP

Les principaux facteurs de risques d'INBP sont : la prématurité, la RPM, la chorioamniotite qui est souvent limitée à la présence d'une fièvre maternelle supérieure ou égale à 38°C, un antécédent d'INBP et la colonisation maternelle au prélèvement vaginal (PV) à SGB, même si l'on sait que l'antibioprophylaxie per-partum a diminué le risque de 80% d'INBP à SGB (*CDC, 2010*) ; ce n'est donc pas tant le portage de SGB mais plutôt l'existence d'autres facteurs de risque notamment une antibiothérapie inadéquat qui constitue un facteur de risque.

Ces facteurs de risques permettent la mise en œuvre d'algorithmes décisionnels pour la prise en charge des nouveau-nés à risque d'INBP.

En France les critères ont évolué au cours du temps. Selon les recommandations de 2002 les facteurs de risque étaient classés en critères majeurs, peu fréquents mais fortement liés à une infection : tableau évocateur de chorioamniotite, jumeau atteint d'une INBP ou température maternelle en début de travail $\geq 38^{\circ}\text{C}$, prématurité spontanée < 35 semaines d'aménorrhée (SA), durée d'ouverture de la poche des eaux (OPDE) ≥ 18 h, RPM < 37 SA et en dehors d'une antibioprophylaxie maternelle complète : un antécédent d'INBP à SGB, un portage vaginal du SGB chez la mère ou une bactériurie à SGB pendant la grossesse et en critères mineurs, relativement fréquents et peu liés à une infection : OPDE entre 12 et 18 heures, prématurité spontanée < 37 SA mais ≥ 35 SA, anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF) non expliquées ou liquide amniotique teinté ou méconial (Annexe 1).

Les récentes recommandations de la Haute Autorité en Santé (HAS) et de la Société Française de Néonatalogie (SFN) ont simplifié cette classification en ne retenant que la fièvre maternelle $> 38^{\circ}\text{C}$ isolée ou non en per partum ou dans les deux heures suivant l'accouchement, la colonisation maternelle au SGB durant la grossesse actuelle, l'antécédent d'INBP à SGB lors d'une précédente grossesse, une durée de RPM > 12 heures ou une prématurité spontanée et inexpliquée < 37 SA.

4. Physiopathologie

Il existe trois voies de contamination : (1) la voie transmembranaire ou ascendante, la plus fréquente, secondaire à une colonisation du fœtus à partir du liquide amniotique, lui-même colonisé par les germes de la flore vaginale maternelle. Ce mode de contamination peut survenir sans RPM, mais une OPDE prolongée augmente significativement le risque ; (2) la voie transplacentaire ou hématogène, est secondaire à une septicémie maternelle, conduisant à une contamination hématogène du fœtus par voie ombilicale à partir d'une bactériémie maternelle ; et (3) le nouveau-né peut également se contaminer lors du passage dans la filière génitale avec ingestion des germes présents dans les sécrétions vaginales. Différents facteurs vont favoriser le passage de la colonisation du fœtus à son infection, notamment la virulence et le caractère pathogène du germe, la durée de la colonisation, la quantité d'inoculum, la présence d'une RPM et l'immaturation immunitaire du fœtus.

Les germes les plus fréquemment incriminés sont le SGB (40-50%) et *Escherichia coli* (*E. Coli*) (10-15%) chez les nouveau-nés à terme et proche du terme. Cette répartition des germes étant différente chez le nouveau-né prématuré, avec une prédominance des infections à *E. Coli*. Le SGB, appartenant à l'ordre des lactobacillales, est une bactérie capsulée, β hémolytique, à Gram positif, commensale des voies digestives et vaginales. La colonisation vaginale bactérienne varie au cours de la grossesse, ainsi 10 à 35% des femmes sont colonisées à SGB, et 5 à 9% à *E. Coli*. Chez les mères porteuses de SGB, en l'absence d'antibioprophylaxie, 40 à 60% des nouveau-nés seront colonisés mais seulement 1 à 2% seront infectés. La contamination fœtale peut alors survenir quelques heures à quelques minutes avant la naissance et l'INBP peut s'exprimer dès la naissance ou de plusieurs heures à jours post-naissance. Malgré les mesures de prévention elle reste la première cause d'infection néonatale bactérienne dans le monde, (*Six A et al. 2014*).

5. Diagnostic et traitement

Le diagnostic précoce est difficile et tout retard diagnostique est préjudiciable pour l'enfant d'où l'instauration d'une antibiothérapie empirique précoce suivant des facteurs de risques, chez tout enfant symptomatique considéré possiblement infecté. Afin de mieux affiner le diagnostic et la prescription d'antibiotiques précoces des marqueurs inflammatoires sont utilisés avec une efficacité variable.

Aucun signe clinique n'est spécifique de l'INBP, et le traitement est d'autant plus efficace qu'il est débuté précocement. Les signes sont souvent discrets et aspécifiques (polypnée, hypotonie, troubles de l'alimentation, dysrégulation thermique) pouvant aller jusqu'aux signes de sepsis grave (tachycardie, temps de recoloration cutanée (TRC) allongé, troubles de la conscience, hypotension artérielle) qui est grevé d'un haut risque de décès. Ainsi il est recommandé que tout nouveau-né symptomatique, surtout sans raison apparente, soit à priori suspect d'infection.

Il n'y a pas d'examen biologique permettant à lui seul de diagnostiquer l'infection chez le nouveau-né. Les examens biologiques doivent donc être intégrés aux critères anamnestiques et à la clinique.

La protéine C Réactive (CRP) est le marqueur de l'inflammation le plus prescrit dans le diagnostic d'INBP. Sa synthèse est déclenchée par l'IL6 et son élévation en cas d'infection est décalée, avec un pic entre 6 et 12 heures après le début de l'infection et une demi-vie de 24 à 48 heures, (*Chiesa et al. 2011*). Elle est donc essentiellement contributive après 12 heures de vie. Son élévation peut être observée en l'absence d'infection, dans certaines situations comme l'inhalation méconiale, les traumatismes périnataux, la nécrose tissulaire ou décours d'une instillation de surfactant exogène. Son taux est donc à interpréter avec la clinique. Un dosage répété au cours de la surveillance, notamment entre 12 et 72 heures de vie peut néanmoins contribuer à différencier les patients probablement infectés, (*Bentitz et al. 1998*) et sa surveillance permet d'apprécier l'efficacité de l'antibiothérapie et d'en adapter la durée.

L'hémogramme ne semble pas avoir une bonne valeur diagnostique. Il a disparu de certaines recommandations internationales et l'HAS en 2017 ne recommande plus sa réalisation de manière systématique. De même le nombre de neutrophiles totaux et immatures ou leur rapport sont très peu contributifs au diagnostic, ces marqueurs étant possiblement influencés par l'hypoxie, l'hyperthermie ou l'hypertension artérielle (HTA) gravidique. La neutropénie semble intéressante mais peu spécifique, (*Manroe et al. 1979*).

L'hémoculture est l'examen bactériologique de référence. Une culture positive à un germe susceptible de donner une INBP permet de poser le diagnostic d'INBP certaine. Néanmoins les difficultés de prélèvement chez le nouveau-né font que cet examen présente de nombreux faux négatifs.

La ponction lombaire (PL) : Le risque de méningite en cas de bactériémie est de 25%, mais seulement 35% des méningites sont bactériémiques. Ses indications reposent sur une altération de l'état général, des symptômes neurologiques, un sepsis néonatal ou une réponse partielle à l'antibiothérapie après 48 heures de traitement. Une valeur élevée isolée de la CRP n'est pas une indication à une PL, (*CDC, 2010* ; de même la PL ne doit pas différer le début de l'antibiothérapie. Il est à noter que près d'un tiers des PL néonatales sont traumatiques rendant leur interprétation difficile, (*Garges et al. 2006*). Sa culture positive permet également le diagnostic de l'INBP certaine.

Le Prélèvement de Liquide gastrique (LG) : L'ANAES recommandait en 2002, le prélèvement de LG dans les prélèvements bactériologiques tout en soulignant les performances modestes de l'examen direct du LG en termes de sensibilité, de spécificité et de Valeur Prédictive Positive (VPP). Néanmoins il posséderait une bonne Valeur Prédictive Négative (VPN). En France, le prélèvement du LG occupe donc toujours une place importante dans le diagnostic de l'INBP. Ses performances très modestes et son cout non négligeable (acte coté B150 soit environ 30 euros), lui ont values d'être supprimé de nombreuses recommandations internationales. L'HAS en 2017 ne le recommande plus dans la prise en charge de l'INBP en routine.

6. Place de la Procalcitonine (PCT) au cordon

Les difficultés de diagnostic précoce et la problématique des formes graves de sepsis liées au diagnostic tardif font que de nombreux marqueurs biologique d'INBP sont en cours d'étude dont la PCT au sang du cordon.

La PCT est une pro-hormone de la calcitonine, de production ubiquitaire, qui n'a pas de passage transplacentaire. C'est un marqueur de l'inflammation étudié depuis de nombreuses années, qui a montré, chez l'adulte puis l'enfant, une bonne valeur diagnostique pour la prédiction d'infection bactérienne avec un pic entre 3 et 6 heures après le début de l'infection. (*Simon L et al. 2004 ; Maniaci V et al. 2008 ; Van Rossum AM et al. 2004*).

L'étude de la cinétique des taux de PCT dans les premières heures de vie a souligné la difficulté d'interprétation de ce marqueur durant la première semaine de vie du fait de son augmentation physiologique durant les 48 à 72 premières heures de vie, liée à la colonisation bactérienne intestinale. (*Turner D et al. 2006*).

Néanmoins Joram et al. ont montré que le dosage de la PCT au sang du cordon permettait de s'affranchir de ce pic post natal et de distinguer ainsi les enfants infectés dès la période fœtale (*Joram N et al. 2006 et 2011*). Un seuil de positivité à 0,6 ng/ml a été établi comme ayant une bonne valeur diagnostique avec une sensibilité et une spécificité de 87,5% et 98,7%, et VPP et une VPN de 87,5% et 98,7%. A noter que la PCT présente des faux positifs notamment en cas de pneumothorax ou d'utilisation de surfactant, ainsi que des faux négatifs en cas de dosage précoce lors d'une infection d'origine per-partum, justifiant une surveillance clinique complémentaire.

OBJECTIFS

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact d'un changement de protocole d'identification de l'INBP en incluant le dosage de la PCT au sang du cordon sur la prescription d'antibiotiques précoce dans une population de nouveau-nés à terme.

Les objectifs secondaires étaient l'étude de l'impact de ce changement de protocole sur la prescription de bilans sanguins ; et l'évaluation des performances diagnostiques du LG dans le dépistage des INBP.

MÉTHODOLOGIE

1. Plan expérimental

Nous avons réalisé une évaluation des pratiques professionnelles sous forme d'une étude comparative observationnelle, historique, avant/après l'implantation d'un protocole d'identification des INBP utilisant la PCT au sang du cordon. Après une période de « wash-out » d'évaluation de la PCT au cordon dès 2012, associée à une réflexion globale de la pratique de l'antibiothérapie néonatale (type de molécules et durée) nous avons comparé la pratique de l'antibiothérapie avant (Période B, 2011) et après (Période A, 2015) ces changements. C'est une étude monocentrique réalisée au sein de la maternité de niveau III de l'hôpital de la Conception, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille.

L'étude a été réalisée après obtention d'un accord de la commission locale de l'informatique et des libertés (CIL 2017-31). Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective durant laquelle les nouveau-nés étaient pris en charge de manière habituelle selon le protocole en vigueur, et aucun prélèvement biologique supplémentaire n'a été réalisé. L'information des parents s'est faite par le biais d'affiches institutionnelles, de l'APHM, situées dans les salles d'attente et les couloirs de la maternité et de l'unité de néonatalogie. Toutes les données recueillies étaient anonymisées.

2. Population étudiée

Tous les nouveau-nés nés durant les Périodes A (du 01/01/2015 au 30/06/2015) et B (du 01/01/2011 au 30/06/2011), ont été éligibles pour l'étude. Les critères d'inclusion étaient les nouveau-nés, nés vivants, à un âge gestationnel (AG) de plus de 37 SA au sein de la maternité de la Conception durant les deux périodes d'analyse.

Ont été exclus les nouveau-nés porteurs de pathologies chirurgicales congénitales (cardiopathies congénitales, hernies diaphragmatiques, anomalie de la paroi abdominale et atrésie de l'œsophage...), de même que les nouveau-nés pour lesquels les données maternelles et néonatales étaient incomplètes.

3. Protocole de prise en charge des INBP

Les critères d'INBP étaient identiques entre les deux périodes. Ainsi était considéré à risque d'INBP tout nouveau-né (ANAES 2002) : (1) symptomatique, (2) présentant 1 critère absolu, défini par la présence ou la suspicion d'une chorioamniotite maternelle, d'un jumeau infecté ou d'une fièvre maternelle $> 38,5^{\circ}\text{C}$, (3) présentant 1 ou 2 critères majeurs ou 2 critères mineurs (*Annexe 1*).

Une antibiothérapie néonatale était indiquée dans les situations suivantes : enfant symptomatique ou présence d'un critère absolu. Dans les autres situations, les enfants étaient explorés par un prélèvement de LG puis une CRP soit à H8 de vie pour ceux pour lesquels l'examen direct du LG était positif (nombreux leucocytes, présence de bacille Gram négatif ou de cocci Gram positif) ou pour les enfants présentant 2 critères majeurs. Pour les autres enfants une CRP était réalisée entre H18 et H24 de vie. *En annexe 1* le protocole de notre service est résumé sous forme d'algorithme. L'antibiothérapie était débutée après la réalisation d'une hémoculture et d'un prélèvement de LG. Un contrôle de la CRP était effectué entre H36 et H48 de traitement.

Durant la Période A (2015), l'algorithme incluait le dosage de la PCT au sang du cordon, avec pour seuil de positivité 0,6 ng/ml. La PCT était prélevée chez tout enfant symptomatique, présentant un critère absolu, ou 1 ou 2 critères majeurs ou 2 critères mineurs, mais aussi chez tout enfant chez lequel était prélevé un LG. Le dosage de la CRP à H8 était alors supprimé. La technique de prélèvement est simple, indolore, réalisée par les sages-femmes en salle d'accouchement, en même temps que le prélèvement de la gazométrie. Les nouveau-nés ayant un prélèvement de LG négatif ainsi qu'une PCT $< 0,6$ ng/ml n'avaient pas d'autre exploration biologique. Ceux pour lesquels la PCT était positive étaient traités par antibiothérapie avec un bilan de contrôle à H48, quel que soit les résultats du LG. Enfin ceux pour lesquels le LG était positif (avec les mêmes critères qu'en 2011) mais avec une PCT négative avaient une CRP à H24. *En annexe 2*, le protocole de 2015 est résumé sous forme d'algorithme.

Tous les nouveau-nés ont ensuite été classés en trois groupes : (1) INBP certaine définie comme une infection diagnostiquée par un prélèvement d'hémoculture ou de LCR positif à un germe pathogène connu pour donner des INBP ; (2) INBP suspectée: infection diagnostiquée par une anomalie clinique et/ou biologique (définie par une CRP > 20 mg/l, ou PCT au sang du cordon $> 0,6$ ng/ml), avec hémoculture et ponction lombaire négative, sans tenir compte des résultats du prélèvement gastrique et (3) les INBP non confirmées : absence de syndrome inflammatoire biologique.

4. Sous-population à haut risque d'INBP

Après une analyse de la population générale, nous avons identifié des nouveau-nés à plus haut risque d'INBP en cas de présence de chorioamniotite maternelle, de RPM > 18 heures, de PV et/ou ECBU positif à SGB ou d'une fièvre maternelle > 38°C en début de travail.

5. Données recueillies et statistiques

Ont été colligées pour chaque enfant les données concernant la grossesse et l'accouchement : présence de pathologie obstétricale (retard de croissance intra utérin (RCIU), HTA gravidique ou de pré-éclampsie, diabète gestationnel, métrorragies, oligo-hydramnios ou poly-hydramnios, la présence et la durée de la RPM , la présence de signes cliniques de chorioamniotite, définie par l'association d'une fièvre maternelle > 38° avec au moins 2 des 5 critères suivants : hyperleucocytose > 15 G/l, tachycardie maternelle > 100 bpm, tachycardie fœtale >160 bpm, utérus sensible ou odeur fétide du liquide amniotique ; un syndrome inflammatoire maternel défini par la présence de GB > 15G/l et/ou d'une CRP > 50 mg/l ; l'administration de glucocorticoïdes durant la grossesse (corticothérapie anténatale), le résultat du PV maternel, l'antibiothérapie maternelle (elle était considérée comme inadéquate si elle avait été administrée autrement que par voie intraveineuse, depuis moins de 4 heures avant la naissance ou qu'elle avait utilisé un autre antibiotique que la pénicilline G, l'ampicilline ou la céfazoline) ; la présence d'anomalies du rythme cardiaque fœtale (ARCF), le mode d'accouchement (voie basse, extraction instrumentale ou césarienne), le mode d'anesthésie chez la mère et enfin la présence d'un accouchement à domicile.

Les données néonatales : les données anthropométriques, le score d'APGAR à 1, 5 et 10 minutes de vie, le pH au sang du cordon, la nécessité d'assistance en salle de naissance, définie comme toute manœuvre réanimatoire à type de ventilation manuelle, intubation, massage cardiaque externe, de même que tout support respiratoire (allant de l'oxygénothérapie aux lunettes simples à la ventilation mécanique), les résultats des prélèvements sanguins (CRP, hémogramme) et microbiologiques (prélèvements de LG, hémoculture, PL), la prescription d'antibiothérapie avec le motif d'instauration des antibiotiques, la durée de l'antibiothérapie, les antibiotiques utilisés, et enfin la durée totale de séjour.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (v17.0). Toutes les données continues ont été analysées à l'aide du test T de Student ou de Mann-Whitney avec analyse des écarts types, tandis que les variables discontinues ont été analysées à l'aide du test de Khi 2 ou de Fisher lorsque les effectifs étaient trop faibles. Une valeur de $p < 0,05$ a été considéré comme significative.

RÉSULTATS

1. Population générale

1.1. Caractéristiques maternelles et néonatales

Durant les 2 périodes d'études 2803 enfants sont nés vivants. Ont été exclus de l'étude 406 enfants pour malformations congénitales, naissances prématurées et dossiers incomplets (*figure 3*). L'étude a donc porté sur 2397 enfants nés à terme (Période A (2015), n = 1173, Période B (2011), n =1224)

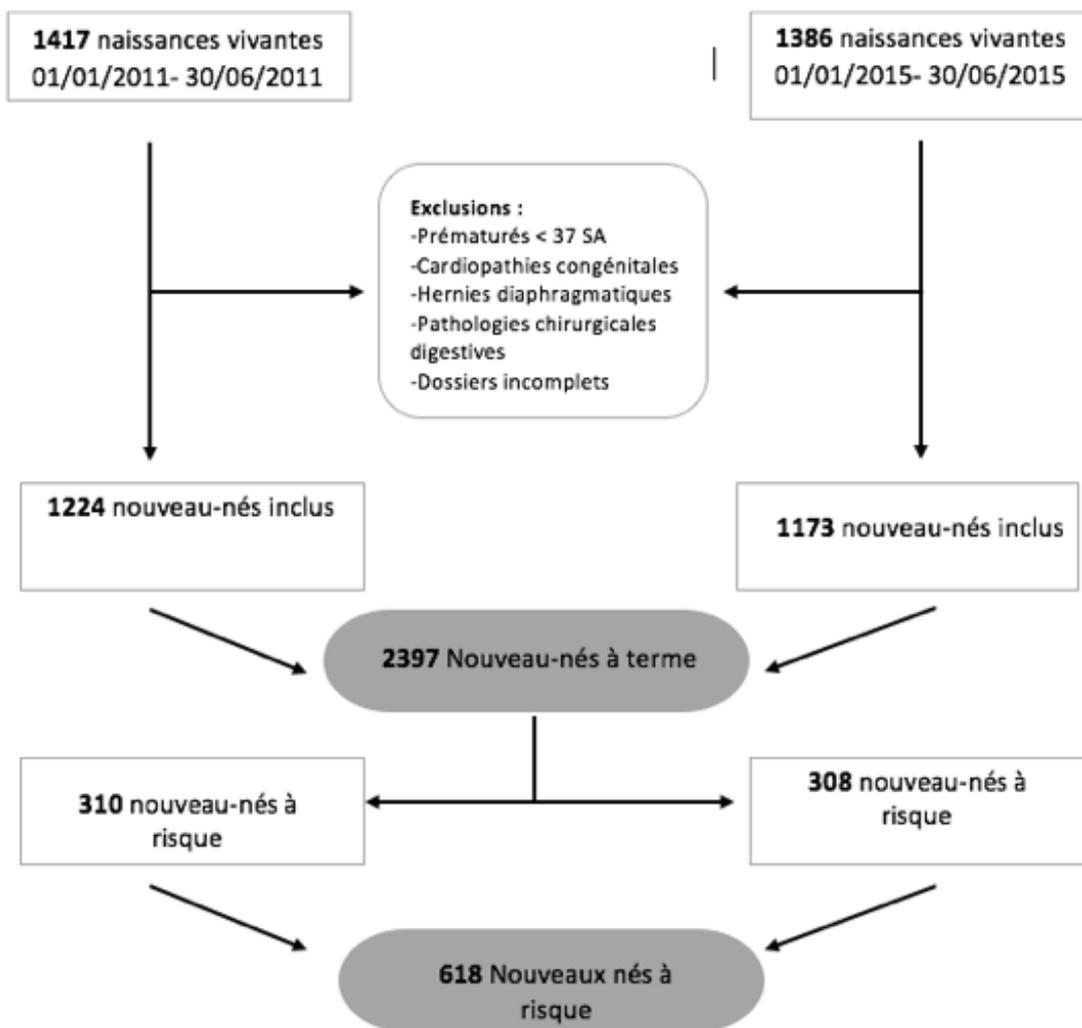


Figure 3 : Population de l'étude

Les caractéristiques de la population sur le plan maternel et de la grossesse sont résumées dans le *tableau 1*. La pathologie obstétricale ne différait pas, à l'exception des anomalies de liquide amniotique, significativement plus nombreuses en 2011 ; le diabète gestationnel n'a pas pu être analysé en raison d'un trop grand nombre de données manquantes. Les naissances se faisaient par voie basse naturelle pour 75% des cas. Les taux de césariennes

étaient les mêmes entre les deux périodes (25% des naissances) ; en revanche on note une diminution significative du nombre d'anesthésie générale maternelle ($p < 0.01$), et du nombre d'extraction instrumentale durant la période A ($p < 0,0001$). Les accouchements à domicile étaient stables aux alentours de 1% dans cette population.

Tableau 1 : Caractéristiques maternelles et obstétricales pour la population générale

<i>n</i> (%)	Population totale n= 2397	Période 2015 n=1173	A Période B 2011 n=1224	p
HTA gravidique, pré-éclampsie	53 (2,2%)	27 (2,3%)	26 (2,1%)	0,99
Métrorragies	12 (0,5%)	5 (0,4%)	7 (0,6%)	0,61
Oligo-hydramnios	54 (2,3%)	19 (1,6%)	35 (2,9%)	0,04
Corticothérapie anténatale	65 (2,7%)	28 (2,4%)	37 (3%)	0,34
Fièvre maternelle > 38°C	51 (2,1%)	27 (2,3%)	24 (2%)	0,56
Syndrome inflammatoire maternelle	19 (0,8%)	4 (0,3%)	15 (1,2%)	0,001
RPM > 18h	315 (13,1%)	141 (12%)	174 (14,2%)	0,11
ATCD d'INBP à SGB	107 (4,5%)	44 (3,8%)	63 (5,1%)	0,09
Colonisation SGB	251 (10,5%)	139 (11,8%)	112 (9,2%)	0,04
ATB perpartum complète	358 (14,9%)	179 (15,3%)	179 (14,6%)	0,66
ATB perpartum incomplète	166 (6,9%)	93 (7,9%)	73 (6%)	0,07
Anesthésie générale maternelle	29 (1,2%)	7 (0,6%)	22 (1,8%)	0,007
VB instrumentale	48 (2%)	58 (4,9%)	128 (10,5%)	<0.001
Césarienne	583 (24,3%)	275 (23,4%)	308 (25,2%)	0,33
Accouchement à domicile	21 (0,9%)	7 (0,6%)	14 (1,1%)	0,15
Déclenchement	391 (16,3%)	177 (15,1%)	214 (17,5%)	0,11
ARCF	440 (18,4%)	227 (19,4%)	213 (17,4%)	0,22
Tachycardie fœtale	98 (4,1%)	38 (3,2%)	60 (4,9%)	0,04

Concernant les situations à risque d'INBP on pouvait noter une plus grande fréquence de syndrome inflammatoire maternel ($p < 0.05$) et de tachycardie fœtale ($p < 0.05$). Les autres paramètres étaient comparables.

Les caractéristiques néonatales sont résumées dans le *tableau 2*. Les nouveau-nés avaient un AG moyen à 39 SA + 3j, ils étaient eutrophes dans plus de 90% des cas. Le pourcentage d'enfants ayant un score d'APGAR ≤ 7 à 5 minutes de vie, était significativement plus élevé en 2011 ($p = 0,02$), néanmoins le nombre d'enfants ayant nécessité une assistance néonatale en salle de naissance était stable (6% des nouveau-nés).

Tableau 2 : Caractéristiques néonatales.

	Population totale n= 2397	Période A 2015 n=1173	Période B 2011 n=1224	p
AG, SA Moyenne (ET)	39 + 3 (1,18)	39 + 2 (1,2)	39 + 4 (1,6)	0,42
PN, g Moyenne (ET)	3335(474)	3340 (460)	3330 (481)	0,31
RCIU n (%)	209 (8,7%)	103 (8,8%)	60 (8,7%)	0,92
APGAR < 7 à 5 min n (%)	80 (3,3%)	29 (2,5%)	51 (4,2%)	0,02
Soins en salle de naissance n (%)	151 (6,3%)	76 (6,5%)	75 (6,1%)	0,72

1.2. INBP et antibiothérapie

Nous avons observé une diminution significative des prescriptions d'antibiothérapie ainsi que de leurs durées. Nous ne recensons pas d'infection néonatale certaine, nos deux seules hémocultures étant positives à *Staphylocoque epidermidis*, mais nous observons un plus grand nombre d'infections suspectes en 2011 (1% vs 2,6%, $p = 0,004$).

Le *tableau 3* résume l'évolution des pratiques en termes d'antibiothérapie néonatale. Nous avons pu observer une diminution de la durée d'antibiothérapie, à la fois sur les durées d'antibiothérapies courtes et prolongées ainsi que des prescriptions de triples antibiothérapies.

Tableau 3 : Prescription de l'antibiothérapie

	Population totale n= 2397	Période A 2015 n= 1173	Période B 2011 n= 1224	p
Infection suspectée n (%)	44 (1,8%)	12 (1%)	32 (2,6%)	0,004
Infection certaine n (%)	0	0	0	
<u>ANTIBIOTHERAPIES</u>				
Traitement antibiotique n (%)	103 (4,3%)	29 (2,5%)	74 (6%)	<0,0001
Durée d'antibiothérapie Médiane (min-max)	3 (1-15)	2 (2-8)	5 (1-15)	0,005
Antibiothérapie <72h n (%)	53 (51,5%)	22 (75,9%)	31(41,9%)	0,002
Antibiothérapie ≥ 5j n (%)	50 (48,5%)	7 (29,1%)	43 (58,1%)	0,002
Triple antibiothérapie n (%)	23 (22,3%)	4 (13,8%)	19 (25,7%)	0,001
<u>MODALITES DE TRAITEMENT</u>				
Antibiothérapie en SdN n (%)	36 (35%)	9 (31%)	27 (36,5%)	0,71
Antibiothérapie instaurée sur la clinique n (%)	43 (41,7%)	11 (37,9%)	32 (43,2%)	0,91
Antibiothérapie instaurée sur critère absolu n (%)	7 (6,8%)	2 (6,9%)	5 (6,8%)	0,93
Antibiothérapie instaurée sur BS infectieux positif n (%)	54 (52,4%)	17 (58,6%)	37 (50%)	0,03
Durée de séjour (j) Médiane (min-max)	4 (1-101)	4 (1-101)	4 (1-96)	0,0005

En revanche, l'étude du mode de prescription de l'antibiothérapie, n'a pas mis en évidence de modification. Ainsi les antibiotiques étaient prescrits dans 35% des cas en salle de naissance, soit pour une raison clinique (40% des prescriptions) soit en cas de présence d'un critère absolu (7%). La cause majoritaire de prescription était la présence d'un bilan infectieux néonatal positif (plus de 50% des prescriptions).

1.3. Prélèvements sanguins inflammatoires

En 2011 près de 50% des enfants étaient considérés à risque d'INBP et étaient prélevés (prélèvements bactériologiques et sanguins) à cet effet. Ce taux diminuait à 1/3 des enfants en 2015. D'une manière générale nous avons observé une diminution significative à la fois du nombre de prélèvements de LG, de bilans sanguins réalisés dans les 48 premières heures de vie (*Figure 4*), de même que du nombre moyen de bilans par enfant passant de 0,8 bilan par enfant à 0,2 bilan par enfant ($p < 0,00001$). Le *tableau 4* résume les bilans sanguins réalisés.

La PCT, réalisée dans 34% des cas en 2015, était positive pour 15 cas soit 3,7%.

Tableau 4 : Bilans sanguins

	Population totale n= 2397	Période A 2015 n=1173	Période B 2011 n=1224	p
PCT n(%)		402 (34,3%)		
	402		0	
PCT > 0,6 ng/ml n(%)		15 (3,7%)		
Bilans précoces < H12 n (%)	172 (7,2%)	32 (2,7%)	140 (11,4%)	<0.001
CRP > 20 mg/l n (%)	7 (4%)	1 (3%)	6 (4,3%)	0,76
Bilans H24 n (%)	575 (24%)	101 (8,6%)	474 (38,7%)	<0.00001
CRP > 20 mg/l n (%)	37 (6,4%)	10 (10%)	27 (5,7%)	0,12
Bilans H48 n (%)	231 (9,6%)	60 (5,1%)	171 (14%)	<0.00001
CRP > 20 mg/l n (%)	23 (10%)	5 (8,3)	18 (10,5%)	0,63
Nombre de BS infectieux/enfant Moyenne (ET)	0,5[0-11]	0,2 [0-6]	0,8[0-11]	<0.00001
Hémocultures n (%)	105 (4,4%)	30 (2,3%)	75 (6,1%)	<0.00001

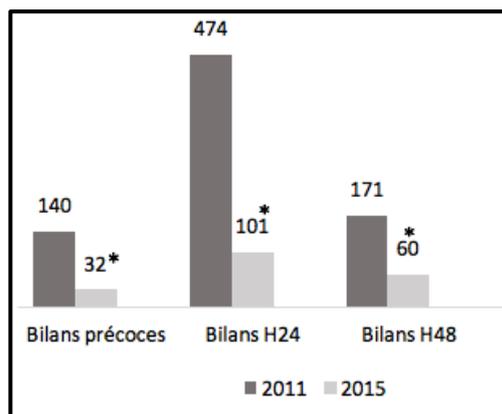


Figure 4 : Taux de bilans sanguins des 48 premières heures de vie.

1.4. Performances du LG

Nous nous sommes ensuite attachés à évaluer les performances diagnostiques du LG dans notre population. Un prélèvement de LG a été réalisé pour 998 enfants soit 41,6% des nouveau-nés. L'examen direct du liquide gastrique était positif chez 144 enfants (6%) et la culture chez 92 enfants (3,8%).

L'examen direct positif, était défini par la présence de nombreux leucocytes même en l'absence de germe ou la présence de bacille Gram négatif ou de cocci Gram positif associé ou non à des leucocytes. La valeur diagnostique de l'examen direct semblait faible avec une sensibilité calculée par rapport à la culture qui était mauvaise à 45,7% avec un intervalle de confiance à 95% [35,9-55,8], la spécificité était à 88,7% IC95% [86,5-90,6], la VPP 29,2% IC95% [23,6-33,5%], la VPN à 94% IC95% [93-95,1%], le rapport de vraisemblance positif à 4,06 IC95% [3,04-5,41] et le rapport de vraisemblance négatif à 0,61 IC95% [0,51-0,74].

La culture était positive dans 92 cas soit 3,8 %, lui conférant une Sensibilité à 18,8% IC95% [12,2-27,7], une Spécificité à 91,8% IC95% [89,8-93,4], une VPP à 19,6% IC95% [13,2-28%] et une VPN à 91,4% IC95% [90,6-92,1%].

La répartition des bactéries isolées à la culture est répertoriée dans le *tableau 5*. La principale bactérie isolée était l'*E. Coli* (43,5%) suivie du SGB (31,5%).

Tableau 5 : Répartition des germes à la culture du liquide gastrique

Genre	Espèce	Fréquence % (n)
Escherichia	<i>Escherichia Coli</i>	43,5% (40)
Streptococcus	<i>SGB</i>	31,5% (29)
	<i>Streptocoque pneumoniae</i>	1,1% (1)
Staphylococcus	<i>Staphylocoque aureus</i>	4,3% (4)
	<i>Staphylocoque lugdumensis</i>	1,1% (1)
Candida	<i>Candida albicans</i>	7,6% (7)
	<i>Candida glabrata</i>	1,1% (1)
Haemophilus	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,1% (1)
Gardnarella	<i>Gardnarella vaginalis</i>	6,5% (6)
Enterococcus	<i>Enterococcus faecalis</i>	1,1% (1)
Enterobacter	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1,1% (1)

2. Population à haut risque d'INBP

2.1. Caractéristiques maternelles et néonatales

618 enfants à haut risque d'INBP ont été secondairement analysés : soit 310 enfants en 2011 et 308 en 2015. Le *tableau 6* résume les caractéristiques de la grossesse et de la naissance de ce groupe d'enfants. Ces populations sont similaires, seules les naissances par voie basse instrumentales étant significativement plus élevées en 2011.

Sur le plan des facteurs de risque infectieux, nous avons pu observer un plus grand nombre de RPM > 18h en 2011. Les autres critères étaient similaires.

Tableau 6 : Caractéristiques maternelle et de la grossesse, population à haut risque d'INBP

n (%)	Population à risque n= 618	Période A 2015 n=308	Période B 2011 n=310	p
HTA gravidique, pré- éclampsie	10 (1,6%)	6 (1,9%)	4 (1,3%)	0,52
Métrorragies	3 (0,5%)	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0,57
Oligo-hydramnios	6 (1%)	1 (0,3%)	5 (1,6%)	0,10
Corticothérapie anténatale	22 (8,4%)	8 (2,6%)	14 (4,5%)	0,20
Fièvre maternelle > 38°C	76 (12,3%)	38 (12,3%)	38 (12,3%)	0,99
Syndrome inflammatoire maternelle	7 (1,1%)	3 (1%)	4 (1,3%)	0,71
RPM > 18h	365 (59,1%)	161 (52,3%)	204 (65,8%)	<0,0001
ATCD d'IMF SGB	17 (2,8%)	10 (3,2%)	7 (2,2%)	0,45
PV/ECBU + SGB	288 (46,5%)	154 (50%)	134 (43,5%)	0,09
ATB perpartum complète	370 (59,9%)	185 (60%)	185 (59,7%)	0,92
ATB perpartum incomplète	145 (23,5%)	77 (25%)	68 (21,9%)	0,37
Anesthésie maternelle VB instrumentale	7 (1,1%)	2 (0,6%)	5 (1,6%)	0,26
	69 (21,7%)	21 (6,8%)	48 (15,5%)	<0,001
Césarienne	159 (25,7%)	72 (23,4%)	87 (28%)	0,18
Accouchement à domicile	0	0	0	
Déclenchement	185 (29,9%)	84 (27,3%)	101 (32,4%)	0,15
ARCF	141 (22,9%)	75 (24,4%)	66 (21,3%)	0,36
Tachycardie fœtale	55 (8,9%)	24 (7,8%)	31 (10%)	0,34

Le tableau 7 résume les caractéristiques néonatales. Ces nouveau-nés avaient un AG moyen de 39SA+3j, ils étaient eutrophes dans plus de 90% des cas. Leur adaptation néonatale était similaire.

Tableau 7 : Caractéristiques néonatales, population à haut risque

	Population à risque n= 618	Période A 2015 n=308	Période B 2011 n=310	p
AG, SA moyenne (ET)	39+3 (1,2)	39+3 (1,2)	39+3 (1,13)	0,43
Poids, g moyenne (ET)	3320g (465)	3350 (465)	3240g (465)	0,06
RCIU n (%)	52 (8,4%)	21 (6,8%)	31 (10%)	0,20
APGAR < 7 à 5 minutes n (%)	32 (5,2%)	29 (9,4%)	18 (5,8%)	0,48
Soins en salle de naissance n (%)	47 (7,6%)	29 (9,4%)	18 (5,8%)	0,09

2.2. INBP et antibiothérapie

Le nombre d'enfants pour lequel une infection était suspectée était comparable entre les deux périodes. Il n'y a pas eu non plus d'infection certaine dans ce groupe puisque les seules hémocultures positives l'étaient pour *Staphylococcus epidermidis*, et tous les prélèvements de LCR étaient stériles.

Nous avons pu observer une diminution de la prescription d'une antibiothérapie de moitié (5,5% en 2015 versus 11,9% en 2011, $p=0,005$) et de la durée des séjours qui est passée de 4 jours en moyenne à 3 jours ($p < 0,00001$). En revanche nous n'avons constaté qu'une tendance à la diminution de la durée d'antibiothérapie, sans que celle-ci soit significative sur un plan statistique, ni pour les durées courtes ($\leq 72h$), ni pour les durées prolongées ($\geq 5j$). De même la proportion de triple antibiothérapie n'a pas été modifiée. Le *tableau 8* résume les pratiques en termes d'antibiothérapie néonatale appliquées à ce groupe à risque.

Tableau 8 : Pratiques de l'antibiothérapie

	Population à risque n= 618	Période A 2015 n=308	Période B 2011 n=310	p
Infection suspectée n (%)	17(2,8%)	5 (1,6%)	12 (3,9%)	0,09
Infection certaine n (%)	0	0	0	
<u>ANTIBIOTHERAPIE</u>				
Traitement antibiotique n (%)	54 (8,7%)	17 (5,5%)	37 (11,9%)	0,005
Durée d'antibiothérapie médiane [min-max]	2 [2-8]	3 [2-8]	2 [2-7]	0,39
Antibiothérapie <72h n (%)	34 (63%)	12 (70,6%)	22 (59,5%)	0,43
Antibiothérapie ≥ 5j n (%)	20 (37%)	5 (29,4%)	15 (40,5%)	0,43
Triple antibiothérapie n (%)	10 (18,5%)	3 (17,6%)	7 (18,7%)	0,72
<u>CRITERES D'ANTIBIOTHERAPIE</u>				
Antibiothérapie en SdN n (%)	24 (44,5%)	6 (35,3%)	18 (48,6%)	0,36
Clinique n (%)	22 (40,1%)	7 (41,2%)	15 (40%)	0,96
Critère absolu n (%)	12 (22,2%)	5 (29,4%)	7 (18,9%)	0,39
CRP > 20 mg/L n (%)	24 (44,4%)	8 (47%)	16 (43,2%)	0,8
Durée de séjour médiane [min-max]	4,47 [1-62]	3 [1-27]	4 [3-62]	<0.00001

Le caractère adéquat de l'antibiothérapie a également été étudié. Nous l'avons défini par une durée d'antibiothérapie <72h pour les enfants qui sont classés à posteriori dans le groupe sans infection ; une durée ≤5j pour ceux du groupe infection suspecte et enfin une antibiothérapie ≥8j pour les enfants présentant une infection certaine.

Cette analyse n'a pas mis en évidence de différence significative entre 2011 et 2015 avec une prescription adéquate dans plus de 60% des cas.

Enfin nous avons analysé le mode de prescription, qui est également similaire entre 2011 et 2015, avec une prescription en salle de naissance dans 45% des cas, pour un critère clinique dans environ 40% des cas, de par la présence d'un critère absolu dans plus de 20% des cas, et enfin pour un bilan infectieux néonatal positif dans 44% des cas.

2.3. Prélèvements sanguins inflammatoires

Le *tableau 9* résume la prise en charge infectieuse de cette population plus à risque d'INBP. On observe que plus de 80% de ces nouveau-nés ont eu des prélèvements à la recherche d'INBP (87% en 2011 contre 79% en 2015). Nous avons pu noter une diminution significative du nombre de bilans sanguins réalisés tant dans les 48 premières heures avec une diminution très marquante notamment pour les bilans sanguins de H24 de vie avec 17,2% de bilans en 2015 contre 79,7% en 2011, que sur l'ensemble du séjour. La PCT au sang du cordon, réalisée dans 76,6% des cas en 2015 était positive dans 4,7% des cas.

Tableau 9 : Prélèvements néonataux dans une population à haut risque d'INBP

	Population à risque n= 618	Période A 2015 n=308	Période B 2011 n=310	p
PCT n(%)	236	236 (76,6%)	0	
PCT > 0,6 ng/ml n (%)		11 (4,7%)		
Bilan précoce ≤ H12 n (%)	81 (13,1%)	19 (6,2%)	62 (20%)	<0,0001
CRP > 20 mg/L n (%)	4 (4,5%)	1 (5,3%)	3 (4,8%)	0,94
Bilan H24 n (%)	300 (48,5%)	53 (17,2%)	247 (79,7%)	<0,0001
CRP > 20 mg/L n (%)	15 (5%)	3 (5,7%)	12 (4,9%)	0,81
Bilan H48 n (%)	107 (17,3%)	33 (10,7%)	74 (23,9%)	<0,0001
CRP > 20 mg/L n (%)	13 (12,1%)	4 (12,1%)	9 (12,2%)	0,99
Nombre de BS infectieux/enfant moyenne (ET)	0,93 (1,2)	0,37 (1,3)	1,48 (0,8)	<0,0001
Hémocultures n (%)	59 (9,5%)	18 (5,8%)	41 (13,2%)	0,002

DISCUSSION

Dans notre étude, le changement de protocole de prise en charge des enfants à risque d'INBP basé sur la PCT au cordon et l'optimisation de l'antibiothérapie a été associé à une réduction de la prescription d'antibiotiques, de leur durée et du nombre de prélèvements biologiques.

L'INBP est une préoccupation permanente des néonatalogues et des pédiatres de maternité de par son diagnostic précoce difficile et ses conséquences potentiellement graves en termes de morbi-mortalité. La prise en charge de ces enfants est basée sur des critères cliniques et anamnestiques, mais nous observons une disproportion nette entre le nombre d'enfants atteints d'une infection certaine ou suspecte et des taux d'antibiothérapie néonatale. Dans notre étude en 2011, 2,6% d'enfants étaient atteints d'une INBP suspecte (aucun cas d'INBP certaine), 6% ont reçu une antibiothérapie, en 2015 pour 1% d'infection suspecte l'étude retrouvait 2,5% d'antibiothérapie. Pour guider le praticien, hormis les critères cliniques, les facteurs de risques anamnestiques ou les prélèvements bactériologiques périphériques sont de peu de recours (*Cottineau et al, 2014*).

Dans ce contexte, les marqueurs biologiques sont utilisés comme une aide à la mise en place et à l'arrêt de l'antibiothérapie. Parmi ces marqueurs la PCT au sang du cordon est étudiée depuis plusieurs années. Une étude prospective chez 197 nouveau-nés, retrouvait une sensibilité à 87,5% et une spécificité à 98,7%, pour un seuil de 0,5 ng/ml, (*Joram et al, 2006*). Une étude plus large, rétrospective, avec plus de 2000 nouveau-nés a confirmé ces données, dans cette étude l'équipe nantaise trouvait des capacités diagnostiques de la PCT meilleure que les protocoles utilisés jusqu'à l'heure avec une sensibilité à 85% et une spécificité à 97% (*Gras-Le Guen et al, 2011*). De même, le travail de Cabaret et al. publié en 2013, démontre la faisabilité et l'efficacité d'un algorithme de prise en charge de l'INBP intégrant le dosage de la PCT au sang du cordon. Ce nouvel algorithme avait une sensibilité à 87,5% versus 100% et une spécificité à 87,4% versus 83,8%, pour détecter une infection certaine ou probable ; les auteurs rapportaient une diminution significative de l'antibiothérapie néonatale (13,1% versus 16,7% $p < 0,05$) ainsi que du nombre de bilans sanguins (13,1% versus 42,2%, $p < 0,05$). Son utilisation était favorable sur un plan médico-économique avec une diminution du coût des examens complémentaires de 64,2%. Néanmoins, la PCT n'exclut pas la possibilité d'une INBP et ne peut qu'aider à la surveillance clinique des enfants à risque d'INBP.

Dans notre étude, le taux d'enfants recevant une antibiothérapie néonatale a ainsi diminué de plus de 50 % passant de 6% à 2,5%. Du fait d'une optimisation de l'antibiothérapie,

leur durée et l'utilisation d'une antibiothérapie à large spectre a également diminué dans la population générale. Une autre étude lilloise a révélé des durées d'antibiothérapie trop longues dans 56% des cas, avec un nombre trop important de prescription de triple antibiothérapie (40%) (*Treilles et al, 2006*). Notre étude a mis en évidence une antibiothérapie adaptée dans 64% des cas, avec moins de 25% de prescription de triple antibiothérapie. L'utilisation de la PCT au cordon a donc permis de réduire la prescription d'antibiotique sans augmenter le risque d'INBP de diagnostic tardif.

Il est actuellement admis que les antibiotiques administrés au nouveau-né peuvent modifier l'écologie bactérienne intestinale et participent à l'émergence de résistances bactériennes, notamment les bactéries sécrétrices des bêta-lactamases à spectre étendu (*Fan et al. 2014*), en modifiant l'implantation normale de la flore bactérienne digestive durant cette période clef la mise en place du système immunitaire. Les conséquences à long terme font l'objet d'un nombre croissant de publications. Les hypothèses hygiénistes de Starkan ou de programmation de Barker proposent ainsi des associations entre l'antibiothérapie néonatale et l'allergie, le diabète, l'obésité ou des pathologies inflammatoires (*Gras-le Guen et al. 2017*). L'analyse de la balance bénéfico-risque longtems en faveur d'une approche très interventionniste des pédiatres doit donc être réévaluée à la lumière des nouvelles données épidémiologiques et écologiques.

Dans notre étude, nous avons observé une réduction des prélèvements sanguins dans la population générale et les enfants les plus à risques d'INBP. Une large proportion d'enfants sont considérés comme suspect d'INBP (41,7%) comme observé dans d'autres études observationnelles (*Noguer Stroebel et al, 2008. Cottineau et a., 2014*) où les taux sont d'environ 42,3% et 46,1%. Ces taux restent bien trop élevés au vu de l'incidence actuelle de l'INBP. Le taux d'examens complémentaires a diminué de manière significative passant de près de 50% à 34 % avec le nouvel algorithme en population générale, et de 87% à 79% sur la population à haut risque d'INBP. Cette réduction concernait surtout les prélèvements sanguins précoces, (réduction de 75 % pour les bilans réalisés à H24, 39 % vs 8,7 % pour la population générale). Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude nantaise qui a inclus de manière prospective 5904 enfants en 2012 et qui observait une diminution significative des bilans sanguins de 39,6% à 13,3%, (*Lencot et al. 2014*). Les taux des prélèvements sanguins en maternité restent néanmoins trop élevés comme le montre l'étude sur les pratiques professionnelles dans 14 maternités d'Iles de France en 2013 rapportant 26% d'enfants ayant eu un prélèvement sanguin (*Sikias et al, 2015*). La diminution du nombre d'examens complémentaires, outre son aspect

économique, limiterait surtout la pénibilité des ponctions veineuses répétées pour l'enfant et l'invasivité des soins.

Concernant le LG, nous avons observés de faibles performances diagnostiques du LG réalisé chez des nouveau-nés à risque d'INBP ; à la fois pour l'examen direct et pour la culture nos résultats confirment des données préliminaires. (C. Jost et al. 2014 ; Nogue Strobel et al. 2008, R. N'Guessan et al. 2017). Nous avons retrouvé un taux de positivité des cultures à 9,1%, de même que l'étude de l'équipe nantaise, (Cotinneau et al. 2014), qui retrouvait 12% de culture positive avec une même répartition des germes : l'E. Coli était aussi identifié dans la moitié des cas et le SGB dans un tiers, tout comme dans notre étude.

Notre étude comporte des limites. Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique, d'une maternité de type III. L'analyse de tous les nouveau-nés à terme, sans restriction quant à leur unité d'hospitalisation, semble être un avantage puisque la majorité des études se limitent à l'analyse soit des nouveau-nés de maternité soit d'unité d'hospitalisation. La taille de la population ne nous a pas permis d'évaluer l'intérêt de la PCT au cordon du fait de la faible incidence des infections certaines ou suspectes. Notre objectif était de décrire les modifications de prise en charge de l'INBP, non pas d'évaluer l'incidence de celles-ci ou les performances diagnostiques de la PCT au sang du cordon. Des études prospectives avec une large population sont nécessaires. Le délai assez long entre les deux périodes d'analyse, nécessaire à la mise en place du nouveau protocole et l'évaluation de la PCT peut représenter une limite : les diminutions spectaculaires du nombre d'antibiothérapie et de bilans sanguins peuvent également résulter de changements de pratiques au cours du temps induites par les démarches successives d'optimisation de l'antibiothérapie néonatale. Il y a assurément un effet protocole induisant une remise à niveau des connaissances de tout le personnel de salle de naissance et de maternité induisant plus de rigueur. Néanmoins, l'absence de modification du protocole d'antibiothérapie maternelle per-partum et des critères d'INBP entre les deux périodes d'étude limitent les potentiels biais lié au facteur temps. Enfin notre étude ne retrouve pas d'infection certaine. La pratique de l'hémoculture n'a pas été évaluée, en effet un volume de sang prélevé de 1 à 2 ml est recommandé (Brown et al. 1995), mais il est parfois difficile d'avoir un tel volume chez le nouveau-né, et un prélèvement < 1 ml diminue nettement la sensibilité, estimée à 6 et 8% (Aujard et al. 2011). Ces aspects techniques sont à rajouter aux effets de l'antibiothérapie maternelle qui peuvent limiter l'efficacité de l'hémoculture.

Notre étude a montré qu'un algorithme incluant la PCT au cordon dans la prise en charge des enfants à risque d'INBP pouvait réduire la prescription d'antibiotiques sans augmenter le

risque d'infection. Mais notre protocole comportait la pratique du prélèvement gastrique et des critères assez larges et complexes de risque d'infection néonatale.

Certains enfants ont ainsi reçu une antibiothérapie pour un LG positif sans syndrome infectieux. Devant une exposition trop importante des nouveau-nés aux antibiotiques, de nombreuses sociétés savantes, y compris la Société Française de Néonatalogie (SFN), ont récemment modifié les protocoles de prise en charge.

De nombreuses recommandations internationales mettent en évidence l'intérêt majeur d'une surveillance axée d'avantage sur la clinique. Dans une large étude rétrospective portant sur près de 300 000 naissances, Bromberger et al, ont identifié 319 enfants avec une INBP prouvée, le début des signes cliniques chez les enfants à terme se faisait dans les 24 premières heures de vie pour 95% des cas et pour seulement 2 cas après 24 heures, et ce sans effet de l'antibioprophylaxie per-partum. (*Bromberger et al. 2000*) De même, l'équipe nantaise montrait en 2014, que les critères cliniques d'adaptation à la vie extra utérine étaient plus informatifs que les facteurs anamnestiques proposés par l'ANAES en 2002, en particulier chez le nouveau symptomatique ($p < 0,0001$), (*Cottineau et al. 2014*). D'où l'importance d'une surveillance rapprochée en maternité durant les 48 premières heures de vie (interdisant une sortie précoce), et une antibiothérapie rapide et adaptée aux données cliniques et biologiques. Les nouvelles recommandations de l'HAS et la SFN, qui sont en cours de rédaction, orientent l'algorithme de prise en charge des nouveau-nés à risque d'INBP autour de la surveillance clinique. La place des autres examens complémentaires systématiques sera réduite, les indications d'antibiothérapie limitées aux seuls enfants symptomatiques et le spectre des antibiotiques limité. L'intérêt de la PCT au sang du cordon est en cours d'évaluation (étude DIACORD).

CONCLUSION

Dans notre étude, le changement de protocole de prise en charge des enfants à risque d'INBP basé sur la PCT au cordon et l'optimisation de l'antibiothérapie a été associé à une réduction de la prescription d'antibiotiques, de leur durée et du nombre de prélèvements biologiques. Nous avons également confirmé la faible utilité du LG. Notre étude apporte des résultats en faveur de l'intégration du dosage de la PCT au sang du cordon dans le protocole de dépistage des INBP. Néanmoins, la place de la PCT au cordon dans le diagnostic précoce et l'identification des enfants les plus à risque d'INBP reste à étudier dans des études prospectives de forte puissance. La PCT associée aux nouvelles recommandations portant en outre sur une surveillance clinique adaptée (Haute Autorité de Santé et la Société Française de Néonatalogie) pourrait aider au diagnostic précoce des enfants à plus haut risque d'INBP.

ABREVIATIONS

AG :	Age gestationnel	ANAES :	Agence d'accréditation et d'évaluation en santé
ANAES :	Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en santé		
ARCF :	Anomalies du rythme cardiaque fœtal		
ATB :	Antibiotiques		
BPM :	Battements par minute		
BS :	Bilan sanguin		
CDC :	Center for Disease Control		
CNOF :	Collège national des Gynécologues et Obstétriciens Français		
CRP :	C Reactive Protein		
ECBU :	Examen Cyto-Bactériologique d'Urines		
E. Coli :	<i>Escherichia Coli</i>		
ET :	Ecart Type		
FRD :	Facteurs de Risque		
GB :	Globules Blancs		
HAS :	Haute Autorité en Santé		
HTA :	Hypertension Artérielle		
IC95% :	Intervalle de Confiance à 95%		
IMF :	Infection Materno Fœtale		
INB :	Infection Néonatale Bactérienne		
INBP :	Infection Néonatale Bactérienne Précoce		
LA :	Liquide Amniotique		
LCR :	Liquide CéphaloRachidien		
LG :	Liquide Gastrique		
NFS :	Numération Formule Sanguine		
OPDE :	Ouverture de la Poche Des Eaux		
PCT :	ProCalciTonine		
PL :	Ponction Lombaire		
PV :	Prélèvement Vaginal		
RCIU :	Retard de Croissance Intra-Utérin		
RPM :	Rupture Prématuration des Membranes		
SA :	Semaines d'Aménorrhée		
SdN :	Salle de Naissance		
SFN :	Société Française de Néonatalogie		
SGB :	<i>Streptocoque</i> du Groupe B		
TRC :	Temps de Recoloration Cutanée		
VPN :	Valeur Prédictive Négative		
VPP :	Valeur Prédictive Positive		

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

FIGURES

- Figure 1 :** Evolution de l'incidence des INBP et des infections tardives à SGB.
CDC.2010.
- Figure 2 :** Evolution de l'incidence des infections néonatales bactériennes à SGB, Réseau Epibac, 1997-2006. *Jourdan-Da Siva et al. 2008.*
- Figure 3 :** Population de l'étude
- Figure 4 :** Bilans sanguins des 48 premières heures de vie

TABLEAUX

- Tableau 1 :** Caractéristiques maternelles et de la grossesse
- Tableau 2 :** Caractéristiques néonatales
- Tableau 3 :** Prescription d'antibiotiques
- Tableau 4 :** Prélèvements sanguins
- Tableau 5 :** Répartition des germes à la culture du LG
- Tableau 6 :** Caractéristiques maternelles et de la grossesse pour la population à haut risque d'INBP
- Tableau 7 :** Caractéristiques néonatales de la population à haut risque d'INBP
- Tableau 8 :** Prescription de l'antibiothérapie pour la population à haut risque d'INBP
- Tableau 9 :** Prélèvements sanguins pour la population à haut risque d'INBP

ANNEXES :

Annexe 1 : Critères anamnestiques, HAS 2002

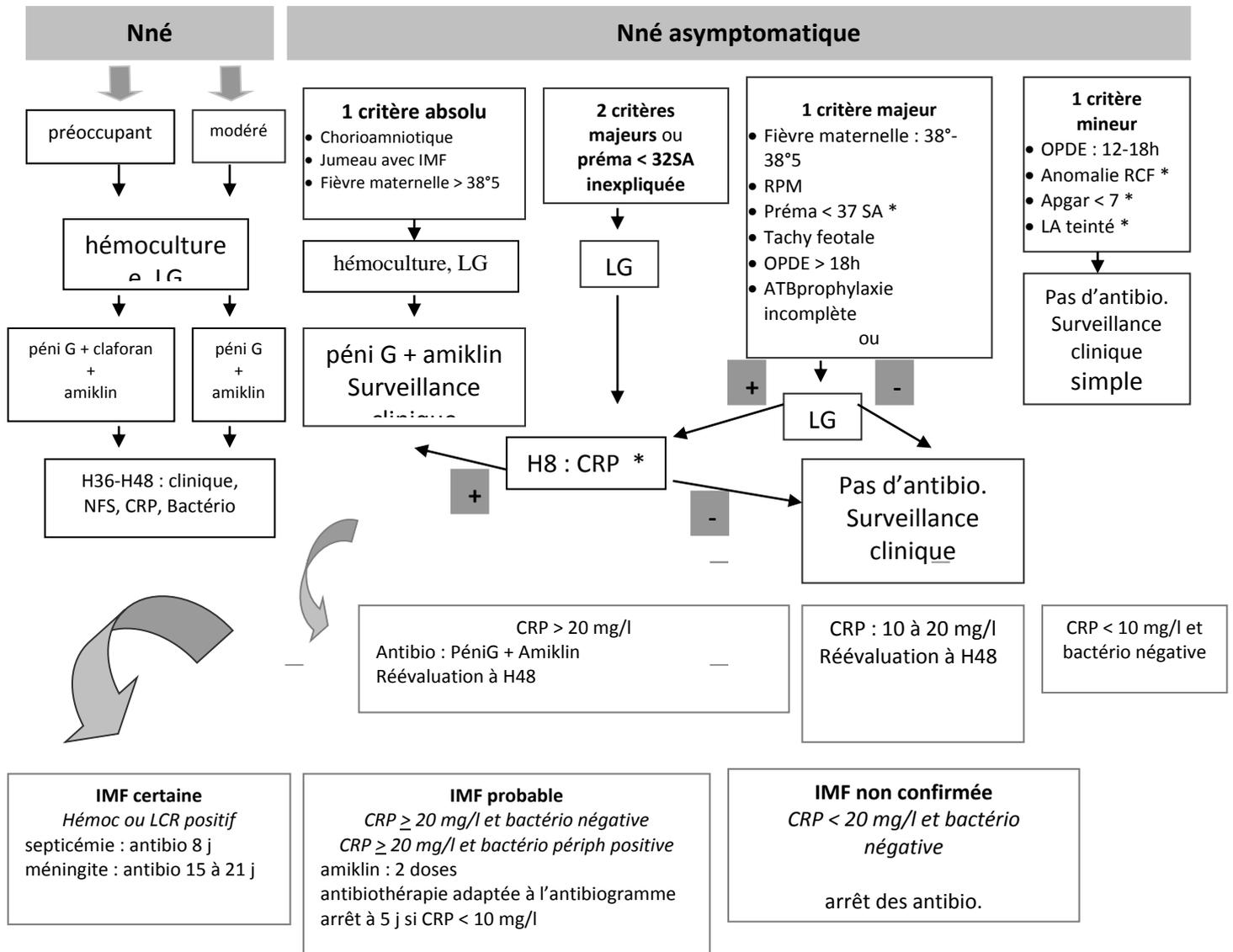
Annexe 2 : Protocole de dépistage des INBP : algorithme de 2011

Annexe 3 : Protocole de dépistage des INBP : algorithme de 2015 incluant le dosage de la PCT au sang du cordon.

Annexe 1 : Critères anamnestiques, HAS 2002

Critères majeurs	Critères mineurs
Tableau évocateur de chorioamniotite	Durée d'ouverture PDE ≥ 12 h, mais < 18 h
Jumeau atteint d'une IMF	Prématurité spontanée < 37 SA et ≥ 35 SA
Température maternelle avant ou début de travail $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Anomalies RCF ou asphyxie fœtale inexplicée
Prématurité spontanée < 35 SA	LA teinté ou méconial
Durée ouverture PDE ≥ 18 heures	
Rupture PDE < 37 SA	
En dehors d'une antibioprofylaxie maternelle complète :	
<i>Antécédent d'infection materno-fœtale à SB</i>	
<i>Portage vaginal de SB chez la mère</i>	
<i>Bactériurie à SB chez la mère pdt la grossesse</i>	

Annexe 2 : Protocole de dépistage des IMF : algorithme de 2011



Annexe 3 : Protocole de dépistage des IMF : algorithme de 2015 incluant le dosage de la PCT au sang du cordon.

Protocole de prélèvement de la PCT au sang du cordon

Penser à prélever PCT au sang du cordon (tube sec) devant :

- Tout nouveau-né présentant
 - **2 critères mineurs ou**
 - **1 critère majeur ou**
 - **2 critères majeurs**

Chez lequel on prélève le liquide gastrique

	PCT +	PCT -
LG +	ATB Bilan H48	Bilan H24
LG -	ATB Bilan H48	Pas de bilan

PCT négative si < 0.6ng/ml

Liquide gastrique positif si :

- **Absence de germe mais nombreux leucocytes**
- **Bacille gram négatif ou cocci gram positif ± nombreux leucocytes**

BIBLIOGRAPHIE

1. Alexandre-Treilles M, Chenaud M, Kacet N et al. Suivi des recommandations de prise en charge pédiatrique de l'infection materno-foetale : enquête au sein du réseau de soins périnatal de la métropole lilloise. *Archives de pédiatrie*. 2006.
2. ANAES. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. Haute Autorité en Santé, saint Denis, la Plaine, France. 2002.
3. ANAES. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Haute-Autorité en Santé, Saint Denis, la Plaine, France. 2001.
4. Aujard Y. Infections néonatales bactériennes, mycosiques et parasitaires Elsevier Masson SAS, Paris. 2011.
5. Benitz WE, Han MY, Madan A et al. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics*. 1998.
6. Bromberger P, Lawrence JM, Braun D et al. The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants. *Pediatrics*. 2000.
7. Brown DR, Kutler D, rai B et al. Bacterial concentration and blood volume required for a positive blood culture. *Journal of perinatology*. 1995.
8. Cabaret B, Laurans C, Launay E et al. Diagnostic value of a new procalcitonin cord sample-guided algorithm to manage newborns suspected of early-onset infection. *Archives de pédiatrie*. 2013.
9. Chiesa C, Natal F, Pascone R et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term new-borns during the early neonatal period. *Clinica Chimica Acta*. 2011.
10. Cottineau M, Launay E, Branger B et al. Diagnostic value of suspicion criteria for early-onset neonatal bacterial infection: report ten years after the Anaes recommendations. *Achives de pédiatrie*. 2014.
11. Fan NC, Chen HH, Chen CL et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia Coli* in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2014.
12. Garges HP, Moody MA, Cotten CM et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics*. 2006.

13. Gras-Le Guen C, Boshier C, Muller JB et al. Actualisation des pratiques dans le diagnostic et le traitement des nouveau-nés suspects d'infection néonatale bactérienne précoce. *Réalités pédiatriques*. 2017.
14. Gras-Le Guen C, Launay E et al. Intestinal microbiota and perinatal antibiotic treatment. *Journal des anti-infectieux*. 2011
15. HAS SFN Prise en charge de l'infection néonatale bactérienne précoce (> 34 SA) Recommandations pour la pratique Clinique. 2017.
16. 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. *Archive of Disease in Childhood. Fetal and neonatal Edition*. 2006.
17. Joram N, Muller JB, Denizot S et al. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011.
18. Jost C, Mariani-Kurkdjian P, Biran V et al. Intérêt des prélèvements périnataux dans la prise en charge des nouveau-nés suspects d'infections bactériennes précoces. *Revue francophone des laboratoires*. 2014.
19. Jourdan Da Silva N, Antona D, Six C et al. Neonatal group B streptococcus infections in France: incidence from 1997 to 2006 and current prevention practices in maternity wards. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2008.
20. Lencot S, Cabaret B, Sauvage G et al. A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014.
21. Maniaci V, Dauber A, Weiss C et al. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics*. 2008.
22. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR et al. the neonatal blood count in health and disease. I Reference values for neutrophilic cells. *Journal of pediatrics*. 1979.
23. N'Guessan R, Jellimann JM, Hascoët JM et al. Intérêt du liquide gastrique dans la décision d'antibiothérapie du nouveau-né prématuré suspect d'infection bactérienne précoce. *Archives de pédiatrie*. 2017.
24. Noguer Stroebel A, Thibaudon C et al. Early neonatal infections: could superficial bacteriologic samples at birth be limited? *Archives de pédiatrie*. 2008.
25. Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations-United States. 2003-2005. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR*. 2007.

26. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonats with suspected or proven early-onset sepsis. *Journal of Pediatrics*. 2015.
27. Puopolo KM, draper D, Wi S et al. estimating the probability of a neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011.
28. Sikias P, Parmentier C, Imbert P et al. Infections néonatales bactériennes précoces : évaluation des pratiques professionnelles dans 14 maternités d'Ile-de-France en 2013. *Archives de pédiatrie*. 2015.
29. Simon L, Gauvin F, Amre DK et al. Serum procalcitonin and C-reactiv protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004.
30. Six A, Joubrel C, Tazi A et al. Infections materno-foetales à *Streptococcus agalactiae*. *La presse médicale*. 2014.
31. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics*. 2011.
32. Trends in perinatal group B streptococcal Disease: A public health perspective, recommendations and reports. 1996.
33. Turner D, Hammerman C, Rudensky B et al. procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing a age related normogram. *Archive of Disease in Childhood. Fetal and neonatal Edition*. 2006.
34. Van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet infectious diseases*. 2004.
35. Verani JR, McGee L and Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC. *MMWR Recommendations and Reports*. 2010.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RÉSUMÉ

Introduction : Le diagnostic et la prise en charge précoce de l'infection néonatale bactérienne précoce (INBP) sont urgents du fait de la gravité de cette affection. Aucun signe clinique ni biologique n'est assez sensible ni spécifique pour établir à lui seul le diagnostic. De fait, et malgré l'incidence des INBP devenue faible, de nombreux nouveau-nés suspects d'infection sont surexposés à des soins invasifs (prélèvements biologiques répétés) et à une antibiothérapie probabiliste très souvent inutile. Il semble donc essentiel de mieux identifier les nouveau-nés à haut risque d'infection. Plusieurs études récentes ont souligné l'intérêt de la PCT dosée au sang du cordon dans le dépistage de l'INBP. Notre étude visait à évaluer l'impact d'un changement de protocole d'identification de l'INBP en incluant le dosage de la PCT au sang du cordon sur la prescription d'antibiotiques précoce dans une population de nouveau-nés à terme. Les objectifs secondaires étaient l'étude de l'impact de ce changement de protocole sur la prescription de bilans sanguins ; et l'évaluation des performances diagnostiques du LG dans le dépistage des INBP.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective, monocentrique, fondée sur une analyse des pratiques de prise en charge des nouveau-nés à risque d'INBP au sein de la maternité de de l'Hôpital de la Conception (type III), APHM, Marseille. Tous les nouveau-nés à terme nés avant (1^{er} Janvier 2011 - 30 Juin 2011) et après introduction de la PCT au sang de cordon (1^{er} Janvier 2015 - 30 Juin 2015) ont été inclus. Les critères de risque d'INBP et la prise en charge obstétricale n'ont pas variés entre les deux périodes. Le taux d'INBP, d'antibiothérapie et le nombre de prélèvements sanguins ont été comparés entre les 2 périodes.

Résultats : 2397 nouveau-nés ont été inclus dont 618 dans le groupe à haut risque d'INBP. Le nouvel algorithme incluant le dosage de la PCT au sang du cordon a permis une diminution significative du nombre d'enfants prélevés (48,9% vs 34% en population générale et 86,8% vs 78,9% dans le groupe à haut risque d'INBP), une diminution du nombre de prélèvements sanguins, une diminution du nombre d'antibiothérapie prescrite 2,5% vs 6% en population générale et 5,5% vs 12% dans la population à haut risque, ainsi que de la durée d'antibiothérapie et de la durée de séjour. Par ailleurs notre étude a mis en évidence de faibles performances diagnostiques du liquide gastrique.

Discussion : Le dosage de la PCT au sang du cordon, intégré dans un algorithme prenant en compte les facteurs de risque d'INBP et la symptomatologie du nouveau-né est associé à une diminution de l'exposition néonatale aux antibiotiques et au côté invasif des soins. Néanmoins aucun marqueur biologique n'est assez performant actuellement pour permettre à lui seul d'établir le diagnostic et d'instaurer le traitement. Il semble donc que la surveillance clinique doit avoir désormais un rôle central dans le dépistage et la prise en charge des INBP.

Mots-clés : INBP, infection, nouveau-né, antibiothérapie.