

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'Etat de Sage-femme

**Valeur diagnostique des critères de suspicion  
d'infection bactérienne néonatale  
9 ans après les recommandations de l'ANAES**

Mémoire soutenu et présenté par :

**Mathilde COTTINEAU**

Née le 12 Avril 1988

Directeur de mémoire : Docteur GRAS-LE GUEN Christèle

Promotion : 2007-2011

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES</b> .....	<b>2</b>
1. L'INFECTION BACTERIENNE MATERNO-FCETALE.....	2
2. MODE DE CONTAMINATION.....	2
3. GERMES EN CAUSE .....	3
3.1. Epidémiologie et physiopathologie .....	3
3.2. Prévention.....	3
3.3. Conséquences de la politique préventive.....	4
4. METHODES DIAGNOSTIQUES ET CLASSEMENT .....	6
4.1. Critères anamnestiques suivant l'ANAES .....	6
4.1.1. Critères majeurs .....	6
4.1.2. Critères mineurs .....	6
4.2. Signes cliniques.....	7
4.3. Signes paracliniques .....	8
4.3.1. Exploration bactériologique .....	8
4.3.2. Exploration biologique .....	9
4.4. Infection certaine, probable, possible, colonisation.....	10
5. TRAITEMENTS .....	11
5.1. Stratégie thérapeutique .....	11
5.2. Conséquences de l'utilisation d'antibiotiques.....	11
<b>DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE</b> .....	<b>13</b>
1. OBJECTIFS.....	13
2. MATERIELS ET METHODE .....	13
2.1. Type d'étude .....	13
2.2. Calcul d'effectif .....	13
2.3. Critères d'inclusion .....	14
2.4. Critères d'exclusion .....	14
2.5. Recueil de données.....	14
2.6. Critère de jugement .....	14
2.7. Variables étudiées .....	14
2.8. Méthodes statistiques et logiciels utilisés.....	16
2.8.1. Saisie et exploitation des données .....	16
2.8.2. Méthodes statistiques.....	16
2.8.3. Analyse de la valeur diagnostique .....	16
2.8.4. Courbe ROC et nomogramme de Bayes.....	17
2.8.5. Analyse multivariée .....	17

3. RESULTATS .....	18
3.1. Population de l'étude et circonstances de naissance .....	18
3.1.1. Données générales de la population .....	18
3.1.2. Description des nouveau-nés infectés [Annexe 3].....	21
3.2. Incidence de l'infection materno-fœtale dans la population .....	22
3.2.1. Incidence de l'IMF en fonction des circonstances de naissance .....	22
3.2.2. Incidence de l'IMF en fonction des résultats des examens biologiques de dépistage .....	24
3.2.3. Analyse des données quantitatives en fonction du statut infectieux .....	26
3.3. Critère de jugement principal : valeurs diagnostiques .....	26
3.3.1. Valeurs diagnostiques des critères anamnestiques.....	26
3.3.2. Valeurs diagnostiques des critères d'adaptation à la vie extra utérine .....	28
3.3.3. Valeurs diagnostiques des critères paracliniques.....	29
3.3.3.1. Courbe ROC de la PCT au cordon et des dosages de CRP .....	31
3.3.3.2. Probabilité post-test et nomogramme de Bayes.....	32
3.4. Résultats prédictifs d'un nouvel arbre décisionnel .....	33
3.4.1. Les critères significatifs d'infection materno-fœtale .....	33
3.4.2. Résultats prédictif d'une proposition d'arbre décisionnel .....	33
<b>TROISIEME PARTIE : DISCUSSION .....</b>	<b>36</b>
1. LA POPULATION DE L'ETUDE.....	36
2. LES LIMITES DE L'ETUDE .....	37
3. LES CRITERES DIAGNOSTIQUES PERFORMANTS.....	37
3.1. La prématurité .....	37
3.2. L'adaptation à la vie extra-utérine .....	38
3.3. La procalcitonine dosée au cordon .....	39
4. LES CRITERES DIAGNOSTIQUES DISCUTABLES.....	40
4.1. Les critères anamnestiques.....	40
4.2. Les critères paracliniques.....	41
5. PROPOSITION D'UNE NOUVELLE APPROCHE DIAGNOSTIQUE .....	42
5.1. Arbre décisionnel.....	43
5.2. Intérêt de santé publique .....	44
5.2.1. Diminution de la iatrogénie .....	44
5.2.2. Le coût.....	45
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>46</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>47</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>52</b>

# ABREVIATIONS

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

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

IMF : Infection Materno-Fœtale

SGB : *Streptococcus agalactiae*

E coli : *Escherichia Coli*

CDC : Centers for Disease Control

SA : Semaines d'Aménorrhée

RPM : Rupture prématurée des membranes

RPDE : Rupture de la Poche Des Eaux

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

CRP : Protéine C-Réactive

PCT : Procalcitonine

VPP : Valeur Prédictive Positive

VPN : Valeur Prédictive Négative

RV : Rapport de Vraisemblance

# INTRODUCTION

L'infection bactérienne materno-fœtale est une problématique fréquente dans le domaine de la périnatalité. On estime que 1 à 4 ‰ nouveau-nés sont infectés aujourd'hui en France dans les trois premiers jours de vie. Le taux moyen de mortalité étant de 10%, cela représente 230 décès par an, et deux fois plus de séquelles [1]. Cependant, la mise en place de l'antibioprophylaxie contre le streptocoque de groupe B, a permis une diminution du nombre d'infections dues à ce germe.

Le diagnostic d'infection bactérienne néonatale précoce repose sur des critères anamnestiques, cliniques, biologiques et bactériologiques revus par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé en 2002 (ANAES) [1]. Il est important que ces infections soient dépistées précocement afin de mettre en place un traitement rapide pour diminuer la mortalité et les séquelles. Or le diagnostic d'infection bactérienne néonatale est difficile à poser et le dépistage est réalisé sur un grand nombre d'enfants. Parmi eux beaucoup reçoivent des antibiotiques dans le doute. A titre d'exemple, au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes en 2008, 46% des nouveau-nés ont eu un prélèvement de liquide gastrique pour dépister une éventuelle infection materno-fœtale (IMF) et pour 11% d'entre eux seulement la culture était positive.

L'objectif de cette étude de cohorte est d'évaluer la valeur diagnostique des critères d'IMF, recommandés depuis 2002 par l'ANAES. A partir de nos résultats, nous tenterons de redéfinir les situations à risques d'infection et les meilleurs moyens de les dépister dans le post-partum immédiat ; et ceci pour que le dépistage et le traitement soient plus ciblés afin d'éviter les conduites à tenir iatrogènes.

# PREMIERE PARTIE : GENERALITES

## 1. L'infection bactérienne materno-fœtale

C'est une infection bactérienne du nouveau-né, à transmission verticale materno-fœtale, se produisant en période périnatale.

Ces infections néonatales sont réparties en deux groupes :

- L'infection précoce (= *Early Onset Neonatal Infection*) : infection survenant dans les 72 heures suivant la naissance. Durant cette période, les IMF sont presque exclusivement d'origine materno-fœtale.
- L'infection tardive (= *Late Onset Néonatal Infection*) : infection qui s'exprime dans une période qui va de 3 jours de vie à plusieurs semaines.

Par la suite, nous nous intéresserons uniquement aux IMF précoces pour éviter d'y adjoindre les infections autres que materno-fœtales.

## 2. Mode de contamination

BLOND et al. décrivent trois voies de contamination possibles [2] :

- **La voie hématogène transplacentaire**, suite à une septicémie ou bactériémie maternelle. Cette voie de contamination est rare.
- **La voie ascendante**, qui est la plus fréquente, est due à la contamination du liquide amniotique par les germes provenant du tractus génital (que les membranes soient rompues ou non) ou d'un foyer d'endométrite.
- **La contamination lors du passage dans la filière génitale** par ingestion ou inhalation de germes.

## 3. Germes en cause

### 3.1. Epidémiologie et physiopathologie

Le germe le plus fréquemment responsable d'infection néonatale est le *streptococcus agalactiae* (streptocoque du groupe B) malgré la prophylaxie perinatale. Suivant les études, on estime qu'il est en cause dans 36 à 58 % des IMF [1-5]. Il s'agit d'un cocci gram positif commensal du tube digestif, du périnée, du vagin, des voies respiratoires et de l'urètre masculin. 10 à 15 % des femmes, en Europe, sont porteuses de cette bactérie [2,6,7].

Le second germe retrouvé dans les IMF est *Escherichia coli* (E coli). Ce bacille gram négatif serait responsable de 16 à 36% des IMF. Il est retrouvé de façon commensale dans le tube digestif. Le sérotype le plus pathogène étant K1 qui est responsable de plus de la moitié des septicémies et méningites néonatales [2].

D'autres bactéries sont plus rarement retrouvées dans les IMF, telles que *haemophilus influenzae*, *listeria monocytogenes*, les autres groupes de streptocoques, *staphylococcus aureus*, *mycoplasma*, *candida albicans* et les anaérobies [1,2].

### 3.2. Prévention

En 1996, aux Etats-Unis le Centers for Disease Control (CDC) publie des recommandations concernant la prévention des infections périnatales à streptocoque de groupe B (SGB), celles-ci ont été révisées en 2010 [8,9]. En France, c'est en 2001 que l'ANAES publie une recommandation [10].

- Un dépistage systématique du portage vaginal du SGB entre 34 et 38 Semaines d'Aménorrhée (SA).
- La mise en place d'une antibioprofylaxie perpartum en cas de :
  - Dépistage positif au 9<sup>ème</sup> mois du SGB
  - Bactériurie à SGB pendant la grossesse
  - Antécédent d'infection néonatale à SGB chez un précédent enfant

L'antibioprophylaxie consiste en l'administration intraveineuse de pénicilline G, à raison de 5 millions d'unités puis 2,5 millions d'unités toutes les 4 heures pendant le travail et ce jusqu'à l'accouchement.

- En l'absence de recherche de SGB, une antibioprophylaxie doit être administrée en cas de :
  - Prématurité
  - Rupture des membranes supérieure à 12 heures
  - Fièvre maternelle pendant le travail (Température supérieure à 38°C)

**Le rôle de la sage-femme dans la prévention des IMF est primordial. En consultation, elle doit mener l'interrogatoire de façon à identifier tous les facteurs de risque et réaliser le prélèvement vaginal, au 9<sup>ème</sup> mois, de façon systématique.**

**A l'admission en salle de naissance, elle s'informe du résultat du prélèvement et doit être attentive aux situations à risque de contamination néonatale. Si besoin, elle met en place une antibioprophylaxie en respectant les recommandations.**

### **3.3. Conséquences de la politique préventive**

L'utilisation de cette stratégie a diminué l'incidence des septicémies précoces à SGB de 65% en 5 ans aux Etats-Unis [11,12]. Il ne s'agit donc pas ici, de remettre en question cette politique préventive. Cependant, certaines études récentes montrent que l'augmentation du nombre de femmes recevant une antibioprophylaxie pendant le travail n'est pas sans conséquences.

- Changements dans l'épidémiologie des infections

Les colibacilles auraient une responsabilité croissante dans les IMF [13]. STOLL et al. ont montré qu'il y avait une diminution significative de l'incidence des sepsis précoces à SGB passant de 5,9 ‰ dans la période précédant les recommandations du CDC, à 1,7‰ deux ans après ; et parallèlement une augmentation des sepsis à *E coli* de 3,2 ‰ à 6,8 ‰ chez les enfants de très faible poids de naissance (400 à 1500g) [12]. Cette augmentation des sepsis à d'autres germes que le SGB toucherait principalement les prématurés ou enfants de

faible poids de naissance chez qui l'antibioprophylaxie prénatale aurait un effet moindre que chez les enfants à terme [14-16].

- Emergence de bactéries résistantes

ALARCON et al. montrent que la proportion d'*E coli* résistants à l'ampicilline a significativement augmenté chez les prématurés : 25 % de 1992 à 1995 contre 91 % de 1999 à 2002 [17-19]. En France, l'ANAES recommande l'utilisation de pénicilline, dont le spectre est plus étroit que l'ampicilline, et donc favorise moins la survenue de bactéries résistantes [1,20].

- Survenue plus tardive des signes d'IMF

L'antibioprophylaxie perinatale serait responsable d'un début de symptomatologie retardé et, par ce biais, d'une diminution des sepsis précoces contre une augmentation des tardifs [14,21]. De plus, les antibiotiques entraîneraient une diminution de la sensibilité des prélèvements bactériologiques, notamment des hémocultures, des nouveau-nés et donc une diminution du taux d'IMF certaines [21].

- Escalade thérapeutique

La connaissance du statut maternel vis-à-vis du portage du streptocoque B est responsable d'une augmentation des prélèvements bactériologiques périphériques néonataux alors que le nombre de positifs a été divisé par deux depuis les recommandations de 2002 [6].

Pour éviter ces effets néfastes, des recherches sont en cours sur un vaccin anti SGB [23,24] et sur la mise en place d'un test de dépistage rapide à l'accouchement par Polymérase Chain Réaction (PCR) rapide [25,26].

## 4. Méthodes diagnostiques et classement

### 4.1. Critères anamnestiques suivant l'ANAES

Le diagnostic de l'infection bactérienne materno-foetale repose sur un ensemble de critères anamnestiques, cliniques et paracliniques. Dans son rapport de Septembre 2002, l'ANAES décrit deux catégories de risques infectieux chez le nouveau-né [1].

#### 4.1.1. Critères majeurs

- Tableau évocateur de chorioamniotite
- Jumeau atteint d'une infection materno-foetale
- Température maternelle avant ou en début de travail  $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Prématurité spontanée  $< 35$  SA
- Durée d'ouverture de la poche des eaux  $\geq 18$  heures
- Rupture prématurée des membranes (RPM) avant 37 SA
- En dehors d'une antibioprophylaxie maternelle complète :
  - Un antécédent d'IMF à SGB
  - Un portage vaginal de SGB chez la mère
  - Une bactériurie à SGB chez la mère pendant la grossesse

Ces critères majeurs ou de grade A sont fortement liés à une infection néonatale mais peu fréquents, à l'exception du portage vaginal du SGB.

#### 4.1.2. Critères mineurs

- Durée d'ouverture prolongée de la poche des eaux  $\geq 12$  heures, mais  $< 18$  heures
- Prématurité spontanée  $\geq 35$  SA et  $< 37$  SA

- Anomalie du rythme cardiaque fœtal ou une asphyxie fœtale non expliquée
- Liquide amniotique teinté ou méconial

Ces critères mineurs ou de grade B sont peu liés à une infection néonatale mais plus fréquents que les critères majeurs.

## 4.2. Signes cliniques

**« TOUT NOUVEAU-NE QUI VA MAL, SANS RAISON APPARENTE, EST *A PRIORI* SUSPECT D'INFECTION » [1]**

Parmi les nouveau-nés infectés 71 % présentent des signes cliniques dans la première heure de vie et 100 % sont symptomatiques à 12 heures [27]. L'ANAES décrit les signes cliniques devant être pris en compte [1] :

- Fièvre (>37,8°C) ou hypothermie (<35°C)
- Signes généraux : difficultés à téter
- Signes hémodynamiques : Teint gris, tachycardie, bradycardie, augmentation du temps de recoloration capillaire, hypotension artérielle
- Signes respiratoires : geignements, tachypnée, dyspnée, pauses respiratoires, détresse respiratoire
- Signes neurologiques : fontanelle tendue, somnolence, troubles du tonus, troubles de conscience, convulsions
- Signes cutanés : purpura, éruption
- Signes digestifs : vomissements, hépato-splénomégalie

**En salle de naissance et en suites de couches, la sage-femme est au premier plan dans le dépistage des infections bactériennes néonatales précoces. Notamment, elle recherche les critères anamnestiques décrits plus haut.**

**Elle doit identifier les nouveau-nés symptomatiques, le plus vite possible, afin d'éviter un retard de prise en charge.**

## 4.3. Signes paracliniques

### 4.3.1. Exploration bactériologique

- Prélèvement de liquide gastrique

Il permet de connaître le contenu bactérien du liquide amniotique à la naissance auquel s'ajoutent les bactéries acquises lors du passage dans la filière génitale. Il doit être réalisé avant la première alimentation.

L'examen direct est considéré positif dès lors que l'on observe un même morphotype bactérien dans plusieurs champs microscopiques. En cas de positivité, il constitue un facteur de risque d'infection, nécessitant un dépistage approfondit. Il nous renseigne également sur la présence de polynucléaires. Leur absence n'excluant pas une situation pathologique [1]. L'interprétation de l'examen direct du prélèvement gastrique nécessite une grande expérience de la part de l'examineur et doit tenir compte du contexte clinique du couple mère-enfant.

La culture des prélèvements gastriques, obtenue en 24 à 48 heures, met en évidence la colonisation du nouveau-né. De plus, si le nouveau-né est infecté, l'isolement de la bactérie constitue l'étiologie de l'infection.

L'ANAES préconise d'y adjoindre deux prélèvements périphériques (oreille + un autre choix) pour permettre une interprétation bactériologique performante.

- Placentoculture

C'est une biopsie de placenta effectuée près de l'insertion du cordon. Au CHU de Nantes, elle est réalisée systématiquement avec le prélèvement de liquide gastrique et la procalcitonine au cordon en cas de facteurs de risques infectieux [annexe 1]. L'ANAES recommande que ce prélèvement soit réservé aux infections supposées hématogènes, comme la listeriose [1].

- Hémoculture

Ce prélèvement bactériologique central est l'examen de référence pour confirmer l'infection bactérienne néonatale. L'utilisation d'antibiotique pendant le travail serait responsable d'une faible sensibilité de cet examen [18,28].

Il est réalisé sur une veine périphérique ou un cathéter veineux ombilical et nécessite de prélever au moins 1 ml de sang pour augmenter sa sensibilité. L'hémoculture est incubée au minimum 5 jours [1].

- Ponction lombaire

Compte tenu de son caractère invasif ce prélèvement central de liquide céphalo-rachidien (LCR) est indiqué en cas d'altération de l'état général, de signes cliniques neurologiques ou de sepsis et en cas d'hémoculture positive [1].

- Examen cyto bactériologique des urines

Cet examen n'est pas recommandé dans les 72 premières heures de vie [1].

#### **4.3.2. Exploration biologique**

- Hémogramme

Cet examen est très peu contributif, d'après l'ANAES, compte tenu des variations liées à l'âge gestationnel et aux modifications physiologiques des taux de leucocytes dans les premiers jours de vie [1]. Il nous renseigne également sur le rapport entre les formes immatures et totales de polynucléaires neutrophiles qui est peu spécifique des IMF.

- Protéine C-Réactive

C'est un marqueur sérique de l'inflammation dont la cinétique d'apparition est tardive ce qui fait de la CRP un marqueur imparfait qui reste cependant très utilisé. Elle est contributive que à partir de 12 heures de vie sauf s'il existe des arguments anamnestiques en faveur d'une infection *in utero* [1].

Au CHU de Nantes, elle est considérée pathologique quand le taux est supérieur à 10 mg/L. Suivant les facteurs de risque d'infection, un taux de CRP modérément élevé n'est pas un critère suffisant pour débiter une antibiothérapie. En revanche, il est conseillé de répéter le dosage pour éviter les faux négatifs, tout en surveillant l'enfant de manière rapprochée. Sa cinétique permet d'apprécier l'efficacité de l'antibiothérapie.

- Interleukines

La fiabilité de ces molécules comme marqueur d'infection est fortement liée au moment du prélèvement par rapport au début de l'infection. En effet, sa cinétique d'apparition est précoce, en revanche, sa demi-vie est courte ce qui en fait un marqueur intéressant s'il est couplé avec la CRP. La valeur seuil optimale reste imprécise et le dosage onéreux, d'où sa faible utilisation [29].

- Procalcitonine

Le dosage de la procalcitonine (PCT) n'est pas recommandé par l'ANAES, en 2002, en raison notamment du manque d'études réalisées sur cette hormone [1]. Le résultat de se dosage est obtenu environ 30 minutes après l'envoi au laboratoire.

Une étude réalisée, au CHU de Nantes, par JORAM et al. montre que la PCT prélevée au cordon a une très bonne sensibilité (87,5%) et spécificité (98,7%) faisant d'elle un bon marqueur de l'IMF précoce [30]. En 2009, dans son mémoire, Mélanie MAHE confirme ces résultats sur les prématurés en s'intégrant à une étude de cohorte réalisée au CHU de Nantes [31]. La valeur seuil pathologique a été placée à 0,6 ng/ml.

**En salle de naissance, la sage-femme réalise les prélèvements dans les situations à risque infectieux. La fiabilité des résultats dépend de la qualité du prélèvement (pour les hémocultures notamment) ainsi que des données cliniques transmises au bactériologiste (pour l'analyse du liquide gastrique). Elle doit, en outre, savoir interpréter les résultats de ces examens.**

#### **4.4. Infection certaine, probable, possible, colonisation**

A la suite du bilan clinique et paraclinique, les IMF sont classées en différents groupes [1,4] :

- Infection certaine : infection prouvée par la présence d'un germe dans un prélèvement central.
- Infection probable : infection diagnostiquée par une anomalie clinique et/ou biologique, ainsi qu'un prélèvement bactériologique périphérique positif.

- Infection possible : infection diagnostiquée par une anomalie clinique et/ou biologique, avec des prélèvements bactériologiques négatifs.
- Colonisation : marquée par un prélèvement bactériologique périphérique positif sans signes cliniques et/ou biologiques associés.

## 5. Traitements

### 5.1. Stratégie thérapeutique

- Nouveau-nés symptomatiques

Après la réalisation des bilans bactériologiques et biologiques, ils doivent être traités par une antibiothérapie probabiliste par voie intraveineuse [1]. Au CHU de Nantes, selon l'orientation de l'examen direct du liquide gastrique, on utilise de l'amoxicilline ou du céfotaxime. En cas de fièvre maternelle ou néonatale, les deux antibiotiques sont associés. Pour une action plus rapide, on y ajoute les aminosides.

La situation est réévaluée à 48 heures. Si le bilan est rassurant l'antibiothérapie est interrompue. En cas de bactériémie, le traitement adapté au germe est maintenu 8 jours et 15 à 21 jours pour une méningite [1].

- Nouveau-nés asymptomatiques

Il n'y a pas de consensus. La mise en place d'antibiotique dépendra des critères anamnestiques et du bilan infectieux réalisé [1]. Les antibiotiques utilisés sont ceux évoqués précédemment.

### 5.2. Conséquences de l'utilisation d'antibiotiques

Beaucoup de nouveau-nés sont traités par excès en raison de la difficulté à diagnostiquer l'infection bactérienne materno-fœtale. Comme pour l'antibioprophylaxie perinatale, cela n'est pas sans conséquences.

- Escalade thérapeutique

La connaissance du portage du streptocoque de groupe B chez la mère entraîne une augmentation de l'antibiothérapie néonatale et de sa durée, malgré l'antibioprophylaxie prénatale [32].

- Conséquences communautaires

L'utilisation d'antibiotiques entraînerait une augmentation des infections nosocomiales à bactéries résistantes [2,33].

- Conséquences immunologiques

L'antibiothérapie néonatale modifie la mise en place de la flore intestinale, entraînant un déséquilibre du système immunitaire du nouveau-né [34]. Ceci associé à la nutrition parentérale favoriserait la survenue d'entérocolite ulcero-nécrosante chez le prématuré [35].

ALM et al. montrent que les enfants recevant des antibiotiques dans la période néonatale seraient plus sujets à l'asthme que les autres [36]. Il en serait de même pour les allergies [34].

# DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE

## 1. Objectifs

Cette étude a pour objectif principal d'évaluer la valeur diagnostique des critères d'IMF, recommandés depuis 2002 par l'ANAES.

Les objectifs secondaires sont :

- De redéfinir les situations à risques d'infection et les meilleurs moyens diagnostics.
- De mieux cibler le dépistage et le traitement des IMF afin d'éviter, au maximum, les gestes traumatiques et les conséquences néfastes de l'antibiothérapie abusive pour l'enfant.

## 2. Matériels et méthode

### 2.1. Type d'étude

Cette étude de cohorte rétrospective a été réalisée à partir de données recueillies prospectivement lors de l'étude PROCORDON dirigée par le docteur JORAM. Elle permettait d'évaluer l'intérêt du dosage de procalcitonine au cordon chez les nouveau-nés. L'étude a été réalisée du 11 juillet 2005 au 12 Septembre 2008 au CHU de Nantes.

### 2.2. Calcul d'effectif

Les calculs ont été réalisés pour l'étude PROCORDON.

## **2.3. Critères d'inclusion**

Les nouveau-nés inclus sont ceux nés pendant la période de l'étude PROCORDON et ayant bénéficiés d'un dosage au cordon de procalcitonine. Ce prélèvement est effectué, par l'accoucheur, chez les enfants ayant des facteurs de risque d'IMF. Les indications sont précisées dans le protocole du CHU de Nantes [Annexe 1].

## **2.4. Critères d'exclusion**

Les enfants présentant des malformations anténatales pro-inflammatoires, telles que le laparoschisis ou l'omphalocèle, ainsi que les mort-nés ont été exclus.

## **2.5. Recueil de données**

Les données ont été recueillies grâce au logiciel *clinicom*, par des étudiants en médecine ainsi qu'une étudiante sage-femme. L'ensemble des informations a été vérifié sur *clinicom* et complété à l'aide du logiciel *périnatlog*. Cependant, ce logiciel ayant été mis en place au CHU de Nantes depuis le 1 janvier 2007, les variables ajoutées n'ont pas pu être recueillies pour tous les dossiers.

## **2.6. Critère de jugement**

Les nouveau-nés ont été répartis *a posteriori* selon leur statut infectieux : infecté certain, infecté probable, non infecté. De manière générale, nous avons considéré comme infecté, les enfants ayant une IMF certaine et probable.

Le critère de jugement principal est la valeur diagnostique globale des critères de l'ANAES présents dans le relevé épidémiologique ; représenté par la sensibilité, spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives et le rapport de vraisemblance positif.

## **2.7. Variables étudiées**

Les variables étudiées sont celles de l'étude PROCORDON.

Nous y avons ajouté de nouvelles variables : la température maternelle pendant le travail, la couleur du liquide amniotique ainsi que l'analyse du rythme cardiaque fœtal [annexe 2]. Cette dernière repose sur l'évaluation du rythme cardiaque fœtal qui est inscrite sur le partogramme dans le logiciel *périnatlog*.

- Date de naissance
- Sexe
- Grossesse multiple
- Rang de naissance
- Age gestationnel (SA)
- MAP
- HTA ou Pré-éclampsie
- Corticoïdes prénatals
- Portage de SGB pendant la grossesse (PV ou ECBU positif)
- Antibio prophylaxie prénatale
- Rupture des membranes  $\geq$  24h
- Température maternelle pendant le travail (°C)
- Couleur du liquide amniotique
- Rythme cardiaque fœtal
- Mode d'accouchement
- Poids de naissance (g)
- Retard de croissance intra utérin \*
- Apgar à 5 min de vie
- PH artériel au cordon
- Clinique
- Placentoculture
- Chorioamniotite †
- Liquide gastrique direct et culture
- Procalcitonine (ng/ml)
- Protéine C-Réactive ‡ (mg/L) : 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> dosages
- Hemoculture
- Liquide Céphalo-Rachidien
- Date de sortie du service
- Décès
- Date de décès

\* Le retard de croissance intra utérin à été évalué à partir des courbes audipog.

† La chorioamniotite a été diagnostiquée à partir de l'étude histologique du placenta.

‡ Lors du recueil de données : une CRP inférieure ou égale à 4,00 mg/L était notée CRP=2. Pour cette variable les moyennes n'ont donc pas pu être réalisées.

## **2.8. Méthodes statistiques et logiciels utilisés**

### **2.8.1. Saisie et exploitation des données**

Le recueil des données a été fait sur le tableur *excel*. Quant à l'exploitation statistique, elle a été effectuée avec les logiciels *EPIDATA analysis 2.2* et *diagnostic test calculator*.

### **2.8.2. Méthodes statistiques**

La description des variables qualitatives est représentée par des pourcentages avec un intervalle de confiance à 95 %, basé sur la loi normale. Leurs comparaisons sont effectuées avec le test de chi <sup>2</sup> ou avec le test de Fisher, lorsque les effectifs étaient trop peu nombreux.

Les variables quantitatives sont analysées grâce à la moyenne et à l'écart-type (notés moyenne ± écart type dans les tableaux), ou grâce à la médiane en cas de répartition asymétrique. Le test de Student nous a permis de les comparer.

Le seuil de décision était placé à  $p < 0,05$  pour les deux types de variables.

Pour chaque critère, l'incidence et le risque relatif ont également été calculés avec un intervalle de confiance à 95 %.

### **2.8.3. Analyse de la valeur diagnostique**

Différents paramètres statistiques, obtenus à partir d'un tableau de contingence, nous ont permis d'évaluer la valeur diagnostique des critères de l'ANAES :

- Sensibilité : probabilité que le critère soit présent ou positif chez l'enfant infecté.
- Spécificité : probabilité que le critère soit absent ou négatif chez l'enfant non infecté.
- Valeur prédictive positive (VPP) : probabilité que l'enfant soit infecté quand le critère est présent ou positif.

- Valeur prédictive négative (VPN) : probabilité que l'enfant ne soit pas infecté quand le test est négatif ou absent.

Ces quatre paramètres étant considérés comme imparfaits pour évaluer la valeur diagnostique d'un critère ou d'un test, un autre outil statistique plus global a été utilisée :

- Rapport de vraisemblance positif (RV +) [sensibilité / (1 – spécificité)] : rapport de la probabilité d'être infecté sur la probabilité de ne pas l'être quand le critère est présent ou positif. Plus le rapport de vraisemblance est élevé plus la valeur diagnostique du signe est importante.

#### **2.8.4. Courbe ROC et nomogramme de Bayes**

Une courbe ROC a été réalisée avec l'aide du Docteur BRANGER sur le logiciel SPSS.

Cette courbe indique graphiquement la relation entre la sensibilité et la spécificité d'un test, calculées pour toutes les valeurs seuils possibles. Elle permet d'évaluer la qualité globale d'un test grâce à l'aire sous la courbe. Cette aire correspond à la probabilité que le résultat du test d'un nouveau-né infecté soit supérieur à celui d'un sujet non infecté. Plus l'aire est proche de 1 plus le test est bon.

Pour comparer les différentes valeurs diagnostiques des examens, nous avons également utilisé le nomogramme de Bayes qui nous permet d'obtenir des probabilités post-test positive et négative. Elles nous permettent d'apprécier l'apport d'un test diagnostique en termes d'efficacité de prise en charge.

#### **2.8.5. Analyse multivariée**

L'analyse multivariée n'a pas été réalisable compte tenu du nombre de données manquantes dans le recueil.

## 3. Résultats

### 3.1. Population de l'étude et circonstances de naissance

L'étude a porté sur 2181 nouveau-nés ayant bénéficié d'une procalcitonine au cordon. Parmi eux, 22 ont été retirés de l'étude pour cause de données manquantes. Nous avons donc retenu 2159 dossiers.

#### 3.1.1. Données générales de la population

Le *tableau I* ainsi que les *figures 1 et 2* décrivent les caractéristiques générales de la population ainsi que les circonstances de naissances.

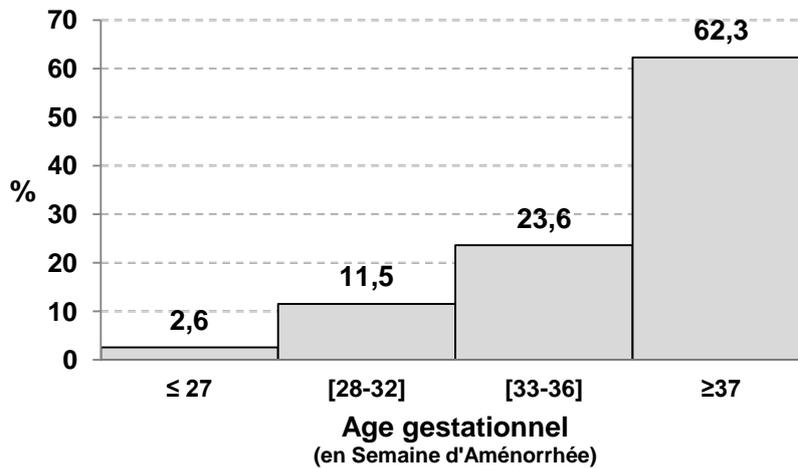
**Tableau I : Données générales de la population étudiée et circonstances de naissance**

	<b>Données n (%)</b>
Sexe masculin	1142 (52,9)
Grossesse multiple	283 (13,1)
HTA* pendant grossesse	168 (7,8)
MAP <sup>†</sup>	398 (18,4)
Corticoïdes prénatals	425 (19,7)
Age gestationnel (SA)	36,9 ± 3,8
Poids (g)	2787,2 ± 839,8
RCIU <sup>‡</sup>	102 (4,7)
Portage SGB <sup>§</sup>	304 (15,5)
RPDE <sup>  </sup> ≥ 24 h	498 (24,1)
Antibioprophylaxie prénatale	800 (38,5)
Température maternelle (°C)	37,2 ± 0,6
- ≥ 38°C	73 (11,7)
Couleur liquide amniotique	
- Clair	453 (71,2)
- Autre	183 (28,8)
Rythme cardiaque fœtal	
- ARCF <sup>††</sup>	274 (42,2)
Mode d'accouchement	
- Voie basse	1467 (67,9)
- Césarienne	692 (32,1)
Apgar à 5min	9,6 ± 1,2
- <7	63 (3,0)

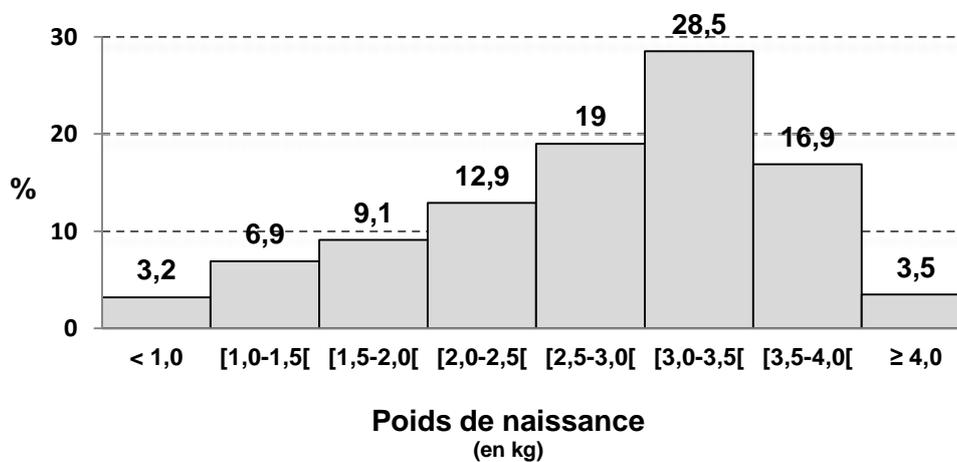
pH artériel au cordon	7,24 ± 0,08
- <7	11 (0,6)
- [7,00 – 7,10[	94 (4,8)
- [7,10 – 7,20[	406 (20,6)
- ≥7,20	1463 (74,0)
Enfants symptomatiques	465 (21,5)
Durée d'hospitalisation (j)	5**
Décès	31 (1,4)
Infection materno-fœtale	
- Probable	22 (1,0)
- Certaine	5 (0,2)

\* Hypertension Artérielle ; † Menace d'Accouchement Présumé ; ‡ Retard de Croissance Intra Utérin ; § Streptocoque du groupe B ; || Rupture de la Poche des Eaux ; ¶ Altération du Rythme Cardiaque Fœtal  
 \*\* Médiane

**Figure 1 : Age gestationnel de la population étudiée**



**Figure 2 : Poids de naissance de la population étudiée**



Nous avons 27 enfants infectés dans la population de l'étude. Soit une incidence de 1,2 % dans notre population de nouveau-nés présentant préalablement un facteur de risque d'IMF. On remarque également un taux de décès de 1,4 %. La prématurité concernait 37,7 % des nouveau-nés de l'étude.

On note que 38,5 % des femmes avaient reçu une antibioprophylaxie prénatale essentiellement liée au portage vaginal de SGB et à la rupture des membranes supérieure à 12 heures.

Dans le *tableau II*, figurent les résultats des examens biologiques pratiqués chez les nouveau-nés de l'étude dans le but de dépister une IMF.

**Tableau II : Description des résultats biologiques dans la population de l'étude**

Critères	Données n (%)
Liquide gastrique direct positif	172 (8,1)
- CG *	123 (71,5)
- BG <sup>†</sup> -	42 (24,4)
- Autre	7 (4,1)
Liquide gastrique culture positive	254 (12,0)
- S agalactiae	79 (31,1)
- E coli	144 (56,7)
- Autres	31 (12,2)
Placentoculture positive	102 (4,7)
Choriamnionite (histologie)	84 (3,9)
PCT <sup>‡</sup> (ng/mL)	0,40 ± 2,34
- PCT ≥ 0,6	86 (4,0)
1 <sup>er</sup> dosage CRP <sup>§</sup> ≥ 10 (mg/L)	40 (3,8)
2 <sup>ième</sup> dosage CRP <sup>§</sup> ≥ 10 (mg/L)	122 (14,5)
Hémoculture positive	4 (0,2)
LCR <sup>  </sup>	1 (0,1)

\* Cocci Gram positif ; † Bacille Gram Négatif ; ‡ Procalcitonine ; § Protéine C-Réactive ; || Liquide Céphalo-Rachidien

La culture des prélèvements de liquides gastriques était positive chez 12 % des nouveau-nés. Parmi ces prélèvements, 31 % étaient positifs à SGB alors que l'examen direct indiquait 72 % de cocci à gram positif. Parmi les liquides gastriques dont l'examen direct était positif à cocci gram positif, 14 % avaient en fait une culture positive à E coli.

Dans notre population, 5 enfants avaient une hémoculture positive. Les germes retrouvés étaient SGB, *E coli*, *haemophilus influenzae*, et pour le dernier enfant, on retrouvait *pseudomonas aeruginosa* et *staphylococcus* à coagulase négative en même temps. Le prélèvement de LCR positif contenait *haemophilus influenzae*.

### **3.1.2. Description des nouveau-nés infectés [Annexe 3]**

Dans notre population on avait 5 infectés certains et 22 infectés probables. 63 % d'entre eux étaient prématurés. Il y a eu 5 décès de nouveau-nés tous grands prématurés dont 2 ont eu lieu dans les 24 premières heures de vie.

Les enfants infectés avaient tous au moins un facteur de risque prénatal et 74 % d'entre eux étaient symptomatiques dans les deux premières heures de vie.

Sur le plan paraclinique, la culture du prélèvement de liquide gastrique identifiait les bactéries suivantes : SGB (x4), *E coli* (x5), *fusidobacterium* (x2), *gardnerella corodens*, *haemophilus influenzae*, *klebsiella pneumoniae eikenella corrodens*, *staphylococcus aureus*, *streptocoque mitis* et alpha hémolytique. Les germes retrouvés dans les prélèvements de liquide gastrique étaient identiques au prélèvement central pour 2 enfants sur 6. Les IMF à SGB représentaient 30 % des IMF de notre étude et celles à *E coli*, 19 %

Au niveau biologique, sur les 27 enfants infectés, 4 avaient une PCT négative contre 17 CRP négatives au premier dosage.

La placentoculture était positive pour 9 enfants infectés et des lésions de chorioamniotite ont été retrouvées sur 12 placentas.

## 3.2. Incidence de l'infection materno-fœtale dans la population

### 3.2.1. Incidence de l'IMF en fonction des circonstances de naissance

Le *tableau III* indique l'incidence de l'IMF pour chaque variable présente dans le recueil de données qui concernait la grossesse ou les circonstances de naissance.

**Tableau III : Incidence de l'IMF dans la population de l'étude en fonction des circonstances de naissance**

Variables qualitatives (n)		Incidence de l'IMF* n (%)	RR <sup>†</sup> [IC à 95 %]	p
<b>Données prénatales</b>				
Sexe	Masculin (1042)	14 (1.2)	0.96	0.913
	Féminin (1017)	13 (1.3)	[0.45-2.03]	
Grossesse	Multiple (283)	3 (1.1)	0.83	1.000
	Simple (1876)	24 (1.3)	[0.25-2.73]	
MAP <sup>§</sup>	Oui (398)	11 (2.8)	3.04	<b>&lt; 0.01</b>
	Non (1761)	16 (0.9)	[1.42-6.50]	
Corticoïdes prénatales	Oui (425)	8 (1.9)	1.80	0.159
	Non (1719)	18 (1.0)	[0.79-4.11]	
Age gestationnel (SA)	< 35 (540)	15 (2.8)	3.75	<b>&lt; 10<sup>-3</sup></b>
	≥ 35 (1619)	12 (0.7)	[1.77-7.96]	
	< 37 (815)	17 (2.1)	2.80	<b>&lt; 0.01</b>
	≥ 37 (1344)	10 (0.7)	[1.29-6.09]	
HTA <sup>‡</sup> pendant la grossesse	Oui (168)	0 (0.0)	0	0.264
	Non (1991)	27 (1.4)		
RCIU <sup>  </sup>	Oui (102)	0 (0.0)	0	0.636
	Non (2055)	27 (1.3)		
Portage SGB <sup>¶</sup>	Oui (304)	3 (1.0)	0.74	0.786
	Non (1651)	22 (1.3)	[0.22-2.46]	
Rupture des membranes (h)	≥ 24 (498)	10 (2.0)	1.85	0.113
	< 24 (1569)	17 (1.1)	[0.85-4.02]	
Antibioprophylaxie prénatale	Oui (800)	12 (1.5)	1.37	0.417
	Non (1280)	14 (1.1)	[0.85-4.02]	
Température maternelle pendant le travail (°C)	≥ 38 (73)	2 (2.7)	2.16	0.284
	< 38 (552)	7 (1.3)	[0.46-10.20]	
Couleur du liquide amniotique	Méconial (134)	0 (0.0)	0	0.216
	Clair (502)	9 (1.8)		
Rythme cardiaque foetal	Tachycarde (76)	3 (3.9)	3.78	0.077
			[0.96-14.79]	
	Altéré (236)	6 (2.5)	3.51	0.079
Normal (376)	3 (0.8)	[0.89-13.90]		

Accouchement	Césarienne (692)	11 (1.6)	1.46	0.330
	Voie basse (1467)	16 (1.1)	[0.68-3.12]	

---

### Données post-natales

Apgar à 5 minutes de vie	< 7 (63)	6 (9.5)	9.87	< 10 <sup>-4</sup>
	≥ 7 (2072)	20 (1.0)	[4.10-20.72]	
Enfant symptomatique	Oui (465)	20 (4.3)	10.41	< 10 <sup>-4</sup>
	Non (1694)	7 (0.4)	[4.43-24.46]	
pH artériel	< 7.20 (511)	12 (2.3)	2.86	< 0.01
	≥ 7.20 (1463)	12 (0.8)	[1.29-6.33]	

\* Infection Materno-foetale ; † Risque Relatif avec Intervalle de Confiance à 95 % ; ‡ Hyper Tension Artérielle ; § Menace d'accouchement Prématuro ; || Retard de Croissance Intra Utérin ; ¶ Streptocoque de groupe B

Parmi les facteurs prénataux, seuls la prématurité et notamment, l'âge gestationnel inférieur à 35 SA et la présence d'une MAP augmentaient significativement le risque d'IMF. Dans le cadre de la MAP il s'agissait sans doute d'un facteur confondant lié à l'âge gestationnel plus faible des nouveau-nés infectés.

Dans nos résultats on remarque que l'antibioprophylaxie prénatale ne diminuait pas l'incidence des IMF.

Concernant le portage du SGB :

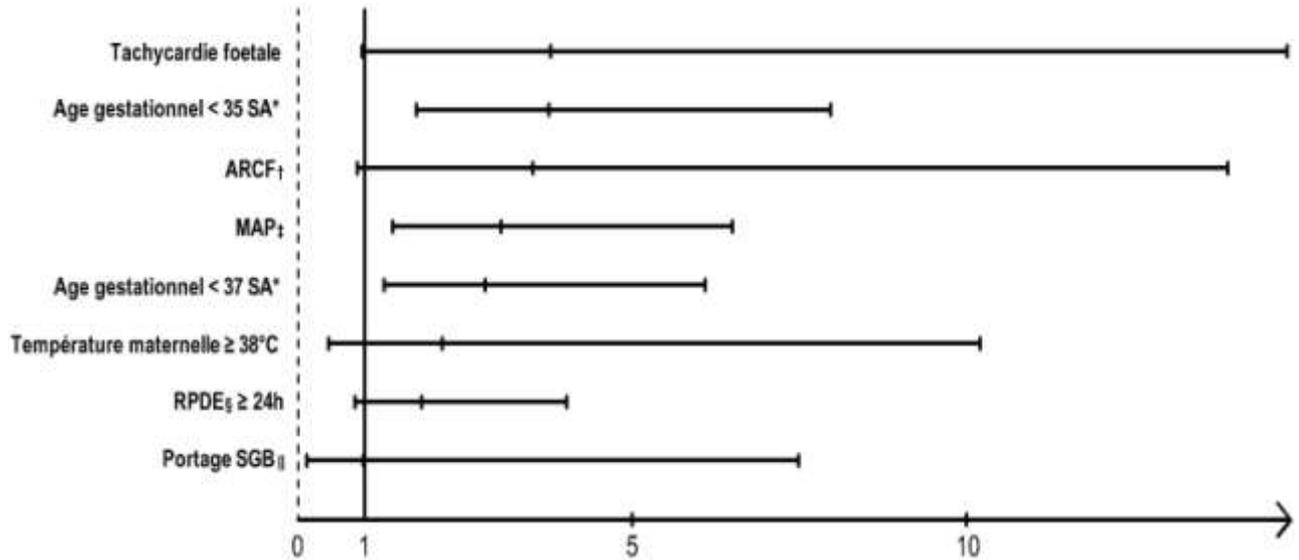
- AVEC une antibioprophylaxie le risque relatif était de 0,56 [0,12-2,54]
- SANS une antibioprophylaxie le risque relatif était de 0,98 [0,13-7,49]

L'adaptation à la vie extra-utérine était très significativement moins bonne lorsqu'il y avait une infection.

Nous avons également évalué la durée d'hospitalisation. Celle-ci est plus fréquemment supérieure à 5 jours lorsque les enfants sont infectés (RR=5.89 [2.24-15.49] (p<10<sup>-4</sup>)). De plus, dans notre population, on note 16,1 % de décès chez les infectés, ce qui est significativement plus élevé que chez les non infectés (RR=15.60 [6.32-38.53] (p<10<sup>-4</sup>)). Pour ces deux critères, l'âge plus faible de ces nouveau-nés peut aussi être un facteur confondant.

La figure 3 reprend les risques relatifs des variables étudiées.

**Figure 3 : Valeurs des risques relatifs (avec leur intervalle de confiance) des différentes variables étudiées**



\* Semaines d'Aménorrhée ; † Altération du Rythme Cardiaque Fœtal ; ‡ Menace d'accouchement Prématuro ; § Rupture Prolongée des Membranes ; || Portage Streptocoque du Groupe B SANS antibioprophylaxie.

### 3.2.2. Incidence de l'IMF en fonction des résultats des examens biologiques de dépistage

Le *tableau IV* concerne les résultats des examens biologiques réalisés dans le but de dépister une IMF.

**Tableau IV : Incidence de l'infection materno-fœtale en fonction des résultats biologiques**

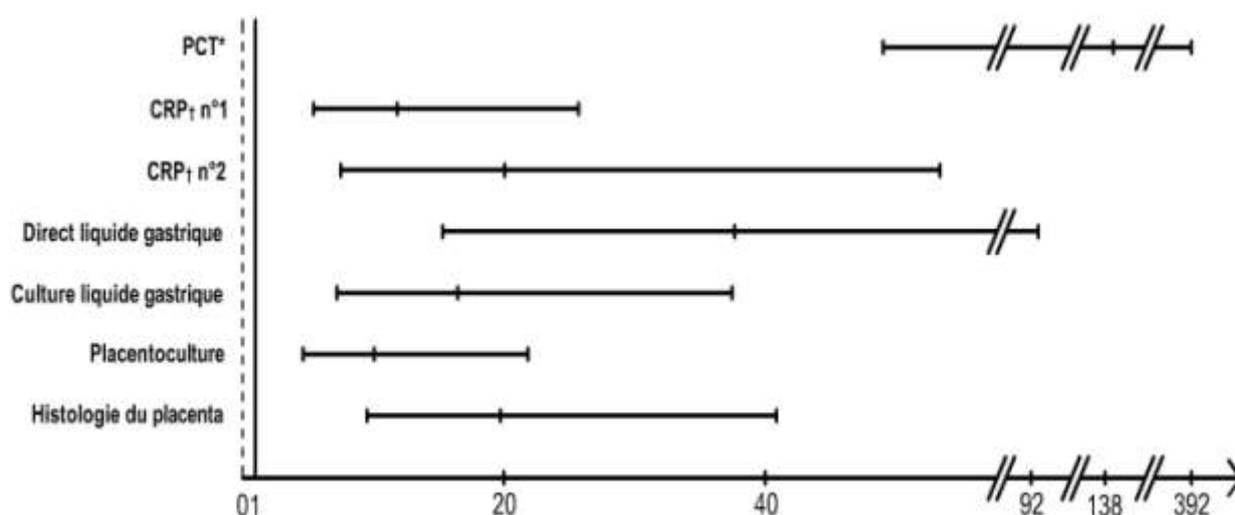
Variables qualitatives (n)		Incidence de l'IMF* n (%)	RR† [IC à 95 %]	p
PCT‡ (ng/mL)	≥ 0,6 (86)	23 (26.7)	138.60 [49.01-392.00]	< 10 <sup>-4</sup>
	< 0,6 (2073)	4 (0.2)		
1 <sup>er</sup> dosage CRP§ (mg/L)	≥ 10 (40)	8 (20.0)	11.81 [5.42-25.73]	< 10 <sup>-4</sup>
	< 10 (1004)	17 (1.7)		
2 <sup>ième</sup> dosage CRP§ (mg/L)	≥ 10 (122)	17 (13.9)	20.07 [7.54-53.38]	< 10 <sup>-4</sup>
	< 10 (720)	5 (0.7)		
Liquide gastrique Direct	Positif (172)	20 (11.6)	37.66 [15.33-92.52]	< 10 <sup>-4</sup>
	Négatif (1943)	6 (0.3)		
Liquide gastrique Culture	Positif (254)	18 (7.1)	16.46 [7.23-37.46]	< 10 <sup>-4</sup>
	Négatif (1858)	8 (0.4)		
Placentoculture	Positive (102)	9 (8.8)	10.08 [4.65-21.89]	< 10 <sup>-4</sup>
	Négative (2057)	18 (0.9)		
Histologie du placenta	Chorioamniotite (84)	12 (14.3)	19.76 [9.55-40.89]	< 10 <sup>-4</sup>
	Normale (2075)	15 (0.7)		

\* Infection Materno-foetale ; † Risque Relatif avec Intervalle de Confiance à 95 % ; ‡ Procalcitonine ; § Protéine C-Réactive

On remarque que le risque d'être infecté en cas de dosage au cordon de la PCT supérieur à 0,6 ng/mL est multiplié par 139.

La figure 4 reprend les risques relatifs des examens étudiés.

**Figure 4 : Valeurs des risques relatifs (avec leur intervalle de confiance) des examens biologiques de dépistage de l'IMF**



\* Procalcitonine ; † Protéine C-Réactive

### 3.2.3. Analyse des données quantitatives en fonction du statut infectieux

Dans le *tableau V* on compare les données quantitatives de notre étude en fonction du statut vis-à-vis de l'infection.

**Tableau V : Analyse de données quantitatives en fonction du statut vis-à-vis de l'infection materno-fœtale**

Variables quantitatives	Infectés (n=27)**	Non infectés (n=2132)**	P
Age gestationnel (SA)	33±6	37±4	< 10 <sup>-4</sup>
Température maternelle pendant le travail (°C)	37,2±0,6	37,4±0,5	NS
Poids de naissance (g)	2293±1159	2793±834	< 0.01
Apgar à 5 minutes de vie	8±3	10±1	< 10 <sup>-4</sup>
pH artériel	7,23±0,11	7,24±0,08	NS
Durée d'hospitalisation (j)	10***	5***	< 10 <sup>-3</sup>
PCT* au cordon (ng/mL)	9,5±14,0	0,3±1,5	< 10 <sup>-4</sup>
1 <sup>er</sup> dosage de CRP† (mg/L)	4,4***	2,0***	< 10 <sup>-4</sup>
2 <sup>ième</sup> dosage de CRP† (mg/L)	22,2***	2,0***	< 10 <sup>-4</sup>

\* Procalcitonine ; † Protéine C-Réactive

\*\* Pour la température maternelle pendant le travail : chez les infectés n=9 ; chez les non infectés n=616

\*\*\*Médiane

Pour les données quantitatives, seuls le pH artériel et la température maternelle pendant le travail ne sont pas significativement différents quand l'enfant est infecté.

## 3.3. Critère de jugement principal : valeurs diagnostiques

### 3.3.1. Valeurs diagnostiques des critères anamnestiques

Les *tableaux VI et VII* montrent les valeurs diagnostiques des critères anamnestiques retenus par l'ANAES que nous avons pu évaluer dans notre étude. Par exemple dans le *tableau VI*, nous avons étudié la valeur diagnostique de la rupture des membranes supérieure ou égale à 24 heures et non 18 heures car nous n'avons pas cette

donnée dans le recueil. La tachycardie fœtale faisant partie avec l'hyperthermie maternelle d'un tableau évocateur de chorioamniotite nous la plaçons également dans les critères anamnestiques majeurs.

Les valeurs diagnostiques de la température maternelle pendant le travail et du rythme cardiaque fœtal ont été évaluées, respectivement, à partir de 625 et 650 dossiers.

**Tableau VI : Valeurs diagnostiques des critères anamnestiques majeurs**

	Se <sup>*</sup>	Sp <sup>†</sup>	VPP <sup>‡</sup>	VPN <sup>‡</sup>	RV+ <sup>§</sup>
RPDE <sup>  </sup> ≥ 24 h	37.0	76.1	2.0	98.9	1.55
Température maternelle ≥ 38 (°C)	22.2	88.5	2.7	98.7	1.93
Age gestationnel < 35 (SA)	55.6	75.4	2.8	99.3	2.26
Tachycardie fœtale	33.3	88.6	3.9	99.0	2.92
Portage SGB <sup>¶</sup> <b>sans</b> antibioprofylaxie prénatale	7.7	92.2	1.1	98.8	0.99

\* Sensibilité ; † Spécificité ; ‡ Valeur Prédictive Positive / Négative ; § Rapport de Vraisemblance positif ; || Rupture de la Poche Des Eaux ; ¶ Streptocoque du groupe B

L'IMF chez un des jumeaux fait également partie des facteurs de risque majeurs. Dans notre base de données il y a 3 enfants issus de grossesses gémellaires qui étaient infectés, leur jumeau était sain.

**Tableau VII : Valeurs diagnostiques des critères anamnestiques mineurs**

	Se <sup>*</sup>	Sp <sup>†</sup>	VPP <sup>‡</sup>	VPN <sup>‡</sup>	RV+ <sup>§</sup>
Age gestationnel < 37 (SA)	63.0	62.6	2.1	99.3	1.68
ARCF <sup>  </sup>	66.7	64.1	2.5	99.3	1.86
LA <sup>¶</sup> Méconial ou Teinté	0	78.6	0	98.2	0

\* Sensibilité ; † Spécificité ; ‡ Valeur Prédictive Positive / Négative ; § Rapport de Vraisemblance positif ; || Altération du Rythme Cardiaque Fœtal ; ¶ Liquide Amniotique

La valeur diagnostique de la couleur du liquide amniotique pendant le travail a été évalué a partir de 636 dossiers.

**Tableau VIII : Valeurs diagnostiques des autres critères non retenus par l'ANAES**

	Se <sup>*</sup>	Sp <sup>†</sup>	VPP <sup>‡</sup>	VPN <sup>‡</sup>	RV+ <sup>§</sup>
RCIU <sup>  </sup>	0	95.2	0	98.7	0
MAP <sup>¶</sup>	40.7	81.1	2.8	99.1	2.15
Corticoïdes prénatals	30.8	80.3	1.9	99.0	1.56
Portage SGB <sup>¤</sup> avec antibioprofylaxie	16.2	73.3	1.0	98.2	0.63

\* Sensibilité ; †Spécificité ; ‡ Valeur Prédictive Positive / Négative ; §Rapport de Vraisemblance positif ; || Retard de Croissance Intra Utérin; ¶ Menace d'Accouchement Prématuro ; ¤ Streptocoque du groupe B

### 3.3.2. Valeurs diagnostiques des critères d'adaptation à la vie extra utérine

**Tableau IX : Valeurs diagnostiques des critères d'adaptation à la vie extra utérine**

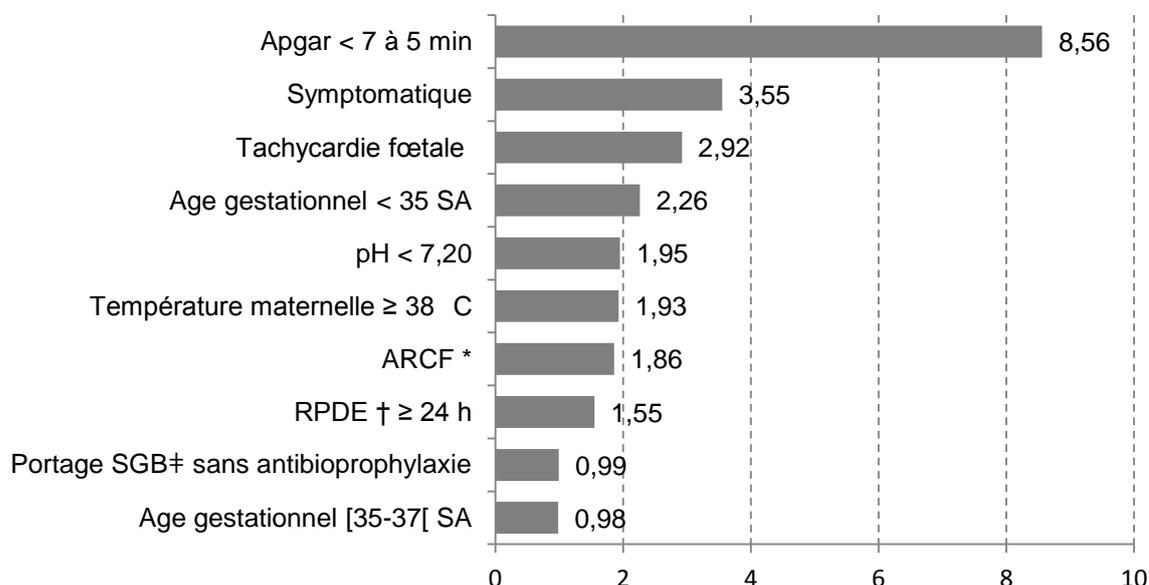
	Se <sup>*</sup>	Sp <sup>†</sup>	VPP <sup>‡</sup>	VPN <sup>‡</sup>	RV+ <sup>§</sup>
Ph<7.20	50.0	74.4	2.3	99.2	1.95
Apgar < 7 à 5 min	23.1	97.3	9.5	99.0	8.56
Symptomatique	74.1	79.1	4.3	99.6	3.55

\* Sensibilité ; †Spécificité ; ‡ Valeur Prédictive Positive / Négative ; §Rapport de Vraisemblance positif

Les valeurs diagnostiques concernant l'adaptation à la vie extra-utérine étaient meilleures, notamment chez les enfants symptomatiques et les nouveau-nés avec un apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie.

La figure 5 reprend les résultats des *tableaux VI à IX*.

**Figure 5 : Rapport de vraisemblance des critères anamnestiques et d'adaptation à la vie extra-utérine de l'ANAES**



\* Altération du Rythme Cardiaque Foetal ; † Rupture de la Poche Des Eaux ; ‡ Streptocoque du groupe B

### 3.3.3. Valeurs diagnostiques des critères paracliniques

Le *tableau X* expose les valeurs diagnostiques des examens biologiques et bactériologiques utilisés pour dépister une IMF.

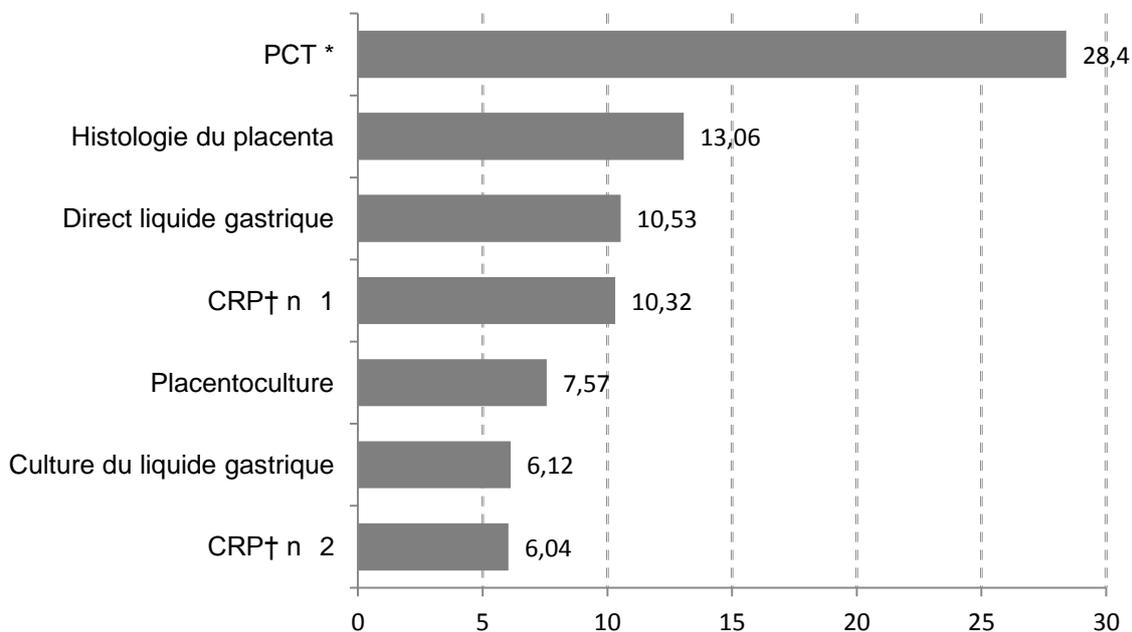
**Tableau X : Valeurs diagnostiques des tests biologiques et bactériologiques utilisés dans le dépistage des infections materno-fœtales**

	Se *	Sp †	VPP ‡	VPN ‡	RV+ §
Liquide gastrique direct +	76.9	92.7	11.6	99.7	10.53
Liquide gastrique culture +	69.2	88.7	7.1	99.6	6.12
Placentoculture positive	33.3	95.6	8.8	99.1	7.57
Histologie du placenta	44.4	96.6	14.3	99.3	13.06
PCT <sup>  </sup> ≥ 0.6 ng/mL	85.2	97.0	26.7	99.8	28.40
1 <sup>er</sup> dosage CRP <sup>¶¶</sup> ≥ 10 mg/L	32.0	96.9	20.0	98.3	10.32
2 <sup>ième</sup> dosage CRP <sup>¶¶</sup> ≥ 10 mg/L	77.3	87.2	13.9	99.3	6.04

\* Sensibilité ; † Spécificité ; ‡ Valeur Prédictive Positive / Négative ; § Rapport de Vraisemblance positif ; || Procalcitonine ; ¶¶ Protéine C-Réactive

NB : La chorioamniotite a été diagnostiquée à partir de l'examen histologique du placenta.  
La *figure 6* reprend les résultats du *tableau X*.

**Figure 6 : Rapport de vraisemblance des tests biologiques et bactériologiques de dépistage de l'IMF**



\* Procalcitonine ; † Protéine C-Réactive

La procalcitonine au cordon est l'examen dont les valeurs diagnostiques étaient les plus élevées dans notre étude, avec notamment un rapport de vraisemblance à 28,4.

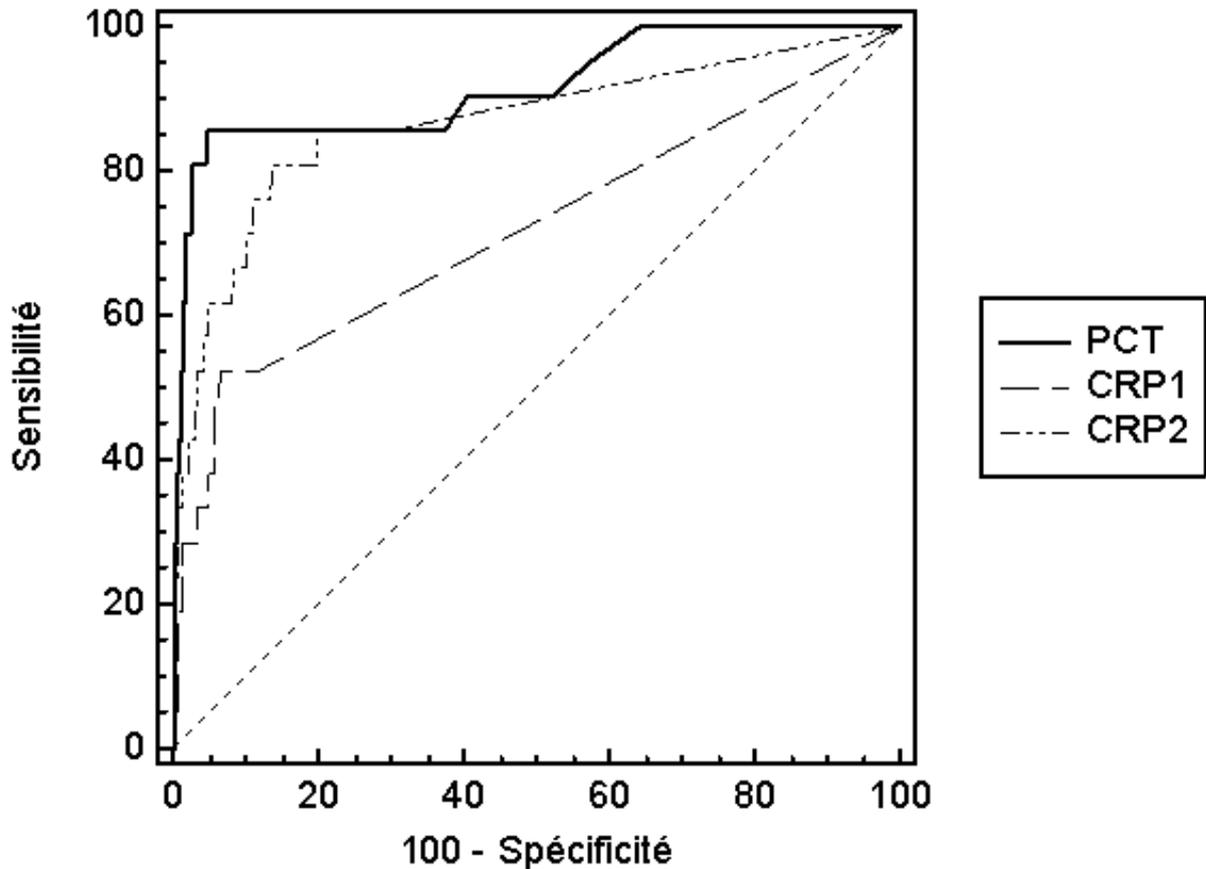
De manière générale, le 1<sup>er</sup> dosage de CRP était moins informatif que le dosage réalisé plus à distance de la naissance. Mais lorsque le dosage n°1 était positif, le risque que l'enfant soit infecté était élevé, d'où une valeur prédictive positive et un rapport de vraisemblance plus élevé que pour le 2<sup>ième</sup> dosage de CRP.

Pour les marqueurs bactériologiques, on remarque que l'analyse directe du liquide gastrique avait de meilleurs indices que la culture mais reste moins précise quant à la bactérie responsable de l'IMF. Pour l'histologie du placenta et la placentoculture, leurs valeurs diagnostiques étaient faibles ; de plus ce sont des marqueurs tardifs d'IMF par rapport à la PCT, la CRP et l'examen direct du prélèvement de liquide gastrique.

### 3.3.3.1. Courbe ROC de la PCT au cordon et des dosages de CRP

La figure 7 représente la courbe ROC du dosage au cordon de la PCT et des dosages de CRP.

Figure 7 : Courbe ROC de la PCT et des dosages de CRP



PCT : Procalcitonine ; CRP1 et 2 : Protéine C réactive dosage n°1 et 2

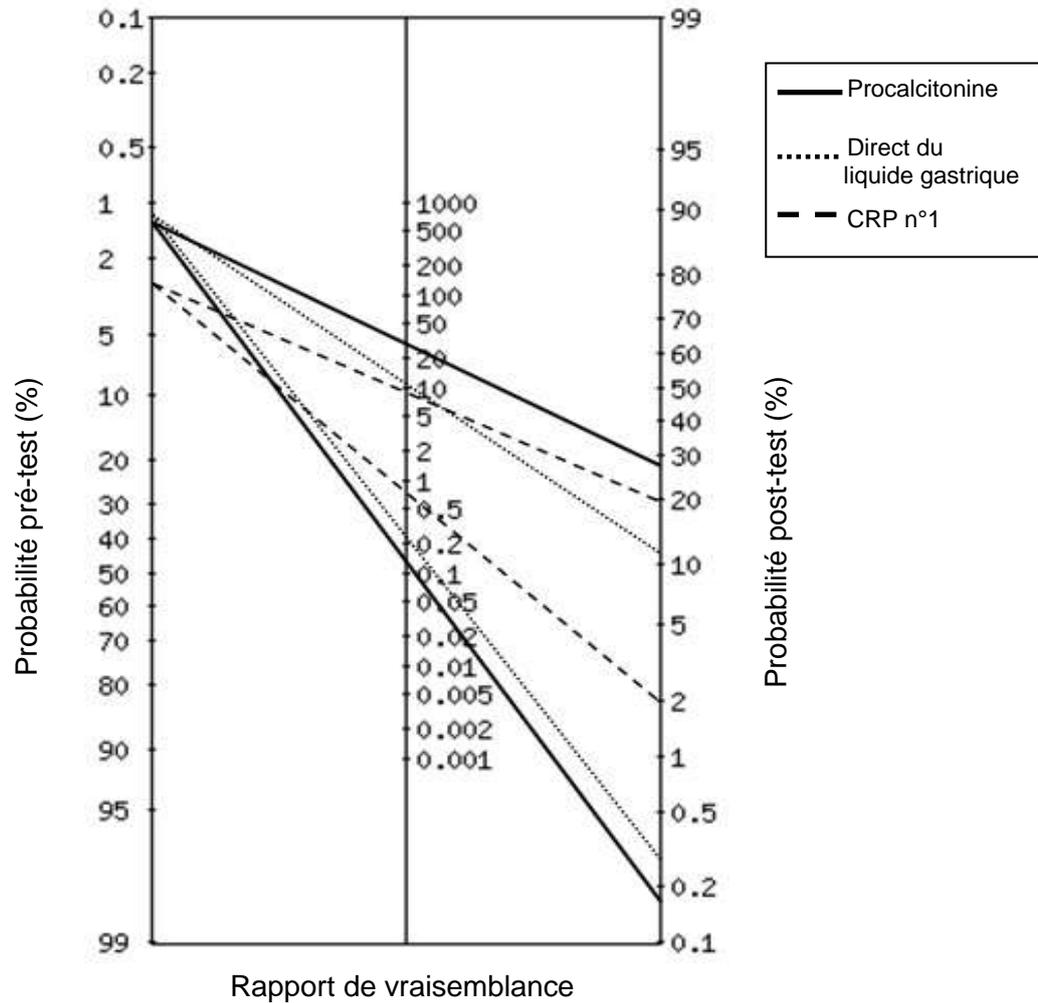
Dans notre étude, l'aire sous la courbe de la :

- PCT était de 0,92 avec un intervalle de confiance à 95 % de [0,89-0,93]
- CRP n°1 était de 0,72 avec un intervalle de confiance à 95 % de [0,69-0,75]
- CRP n°2 était de 0,87 avec un intervalle de confiance à 95 % de [0,84-0,89]

L'aire sous la courbe de la PCT était significativement différente de celle de la CRP n°1 ( $p < 0,001$ ) mais pas de celle de la 2<sup>ème</sup> CRP. Les deux dosages de CRP avaient une aire sous la courbe significativement différente ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.3.2. Probabilité post-test et nomogramme de Bayes

Figure 8 : Représentation des valeurs diagnostiques de l'examen direct du liquide gastrique, de dosage de la CRP et de PCT.



Les probabilités pré test, correspondant aux prévalences, sont différentes pour les trois examens, notamment pour le 1<sup>er</sup> dosage de CRP car « n » est différent.

La probabilité post test de la PCT est de 28 % si le test est positif et proche de 0 % lorsque le test est négatif. La CRP et l'analyse du prélèvement gastrique sont des tests moins discriminants.

### **3.4. Résultats prédictifs d'un nouvel arbre décisionnel**

#### **3.4.1. Les critères significatifs d'infection materno-fœtale**

Parmi les critères prénatals, le seul facteur de risque significatif était la prématurité et plus particulièrement, un âge gestationnel inférieur à 35 SA. Les valeurs diagnostiques étant toutes médiocres, il est difficile de prédire le risque infectieux avec les seuls facteurs prénatals. Cependant, l'association de deux facteurs de risques était plus fréquente chez les infectés ( $p < 0,01$ ).

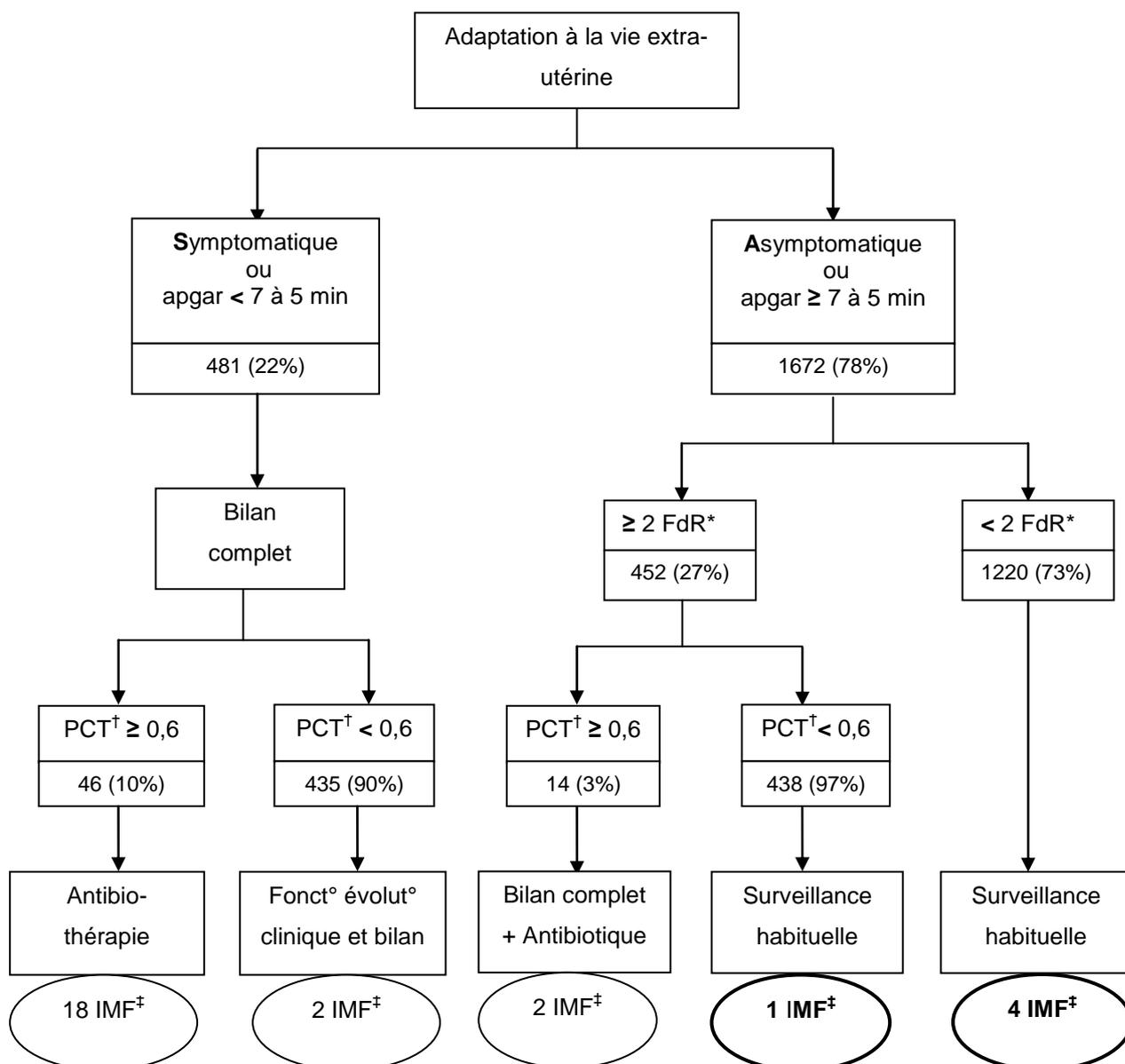
Pour pallier à cela, nous pourrions envisager de s'appuyer sur les critères d'adaptation à la vie extra-utérine, qui étaient beaucoup plus significatifs dans notre étude, pour dépister les IMF.

Quant aux tests paracliniques, ce sont les plus informatifs concernant le risque d'IMF. La PCT se dégage plus particulièrement, par rapport aux autres marqueurs. D'une part, son caractère précoce est nécessaire au diagnostic efficace de l'IMF et d'autre part, elle possède les meilleures valeurs diagnostiques et probabilité post-test. Le risque d'être infecté lorsque la PCT est supérieure à 0,6 ng/mL est multiplié par 139.

#### **3.4.2. Résultats prédictif d'une proposition d'arbre décisionnel**

Compte tenu de ces résultats, il serait concevable d'évaluer un nouvel arbre décisionnel reposant principalement sur l'adaptation à la naissance, comme le font les américains, et la PCT. Il est présenté dans la *figure 9*. Sous les items sont présentés les résultats prédictifs obtenus dans notre population.

**Figure 9 : Proposition d'arbre décisionnel et résultats prédictifs n(%)**



\* Facteur de risque ; † Procalcitonine ; ‡ Infection materno-fœtale

En suivant cet arbre décisionnel dans la population de notre étude, 5 enfants n'auraient, à priori, pas été dépistés sur les 27 infectés. Cependant, rappelons que le recueil de données ne contenait pas tous les facteurs de risques d'IMF. De plus, le seuil de rupture des membranes était placé à 24 heures et non 18 heures comme le recommande l'ANAES.

Concernant les 4 enfants qui a priori ne présentaient pas plus de 2 facteurs de risque, nous avons obtenu les dossiers médicaux qui révélaient que 2 d'entre eux avaient en réalité plus de 2 facteurs de risque prénatals. Pour le 3<sup>ième</sup> il s'agissait d'une prématurité non consentie à 35 SA et 4 jours. Le prélèvement vaginal n'avait pas été réalisé. De plus, l'enfant à la naissance a fait des pauses respiratoires. Pour le 4<sup>ième</sup> enfant, la culture du liquide gastrique étant positive, il a été réalisé une hémoculture qui est revenue positif à *pseudomonas aeruginosa* et *staphylococcus* à coagulase négative. Le reste du bilan étant négatif il a été estimé que l'hémoculture avait probablement été souillée.

Pour l'enfant infecté présentant plus de 2 facteurs de risques mais dont la PCT était négative, le dossier révèle qu'au niveau clinique et paraclinique tout était normal. L'enfant avait seulement un prélèvement gastrique positif à *klebsiella pneumoniae*. Il n'a donc finalement pas été retenu comme étant infecté.

**Donc, avec cette nouvelle approche diagnostique, tous les nouveau-nés infectés auraient été dépistés et traités sans retard de diagnostic.**

# TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

Nous montrons ici que les critères retenus par l'ANAES en 2002 pour identifier les nouveau-nés suspects d'IMF précocement ont des valeurs diagnostiques médiocres dans notre étude.

Les plus performants sont :

- la prématurité inférieure à 35 SA
- l'apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie
- l'enfant symptomatique dans les 2 premières heures de vie.

Concernant les critères anamnestiques, seule la prématurité semble avoir un impact direct sur l'incidence de l'IMF. La mauvaise adaptation à la vie extra-utérine constitue l'élément le plus informatif.

L'apport des examens biologiques permet d'identifier avec une plus grande valeur diagnostique les nouveau-nés les plus à risque d'IMF. Parmi tous ces examens, la procalcitonine semble être la plus intéressante grâce à ses excellentes valeurs diagnostiques et probabilités post-test.

## 1. La population de l'étude

27 nouveau-nés ont été considérés comme infectés durant cette étude réalisée du 11 juillet 2005 au 12 Septembre 2008. Ainsi environ 9 enfants naissent infectés au CHU de Nantes chaque année.

En 2008, il y eut 3875 naissances au CHU. L'incidence de l'IMF dans cette maternité est donc estimée à 0,2 %. Ce résultat correspond aux données de la littérature [1]. Nous aurions pu nous attendre à une incidence plus élevée compte tenu de la population rencontrée au CHU de Nantes (maternité de niveau III).

## 2. Les limites de l'étude

Notre étude comporte certains biais. Le principal biais est que les nouveau-nés inclus dans l'étude présentaient tous des facteurs de risques d'IMF puisqu'ils ont tous bénéficié d'un dosage au cordon de PCT [Annexe 1]. Les incidences obtenues ne sont donc pas celles d'une population générale.

De plus, le recueil de données n'ayant pas été effectué spécifiquement pour notre étude, certains critères n'ont pas pu être évalués car ils ne faisaient pas partie du recueil ou bien ils étaient différents de ceux décrits par l'ANAES.

La troisième limite de notre travail, est le caractère rétrospectif de l'étude. Des données manquantes nous empêchent de réaliser une étude multivariée. Cependant le recueil de données fut prospectif et l'étude concerne une cohorte de 2159 nouveau-nés ce qui est rassurant sur la fiabilité des résultats obtenus.

## 3. Les critères diagnostiques performants

### 3.1. La prématurité

Parmi les critères anamnestiques analysés dans notre étude, seule la prématurité augmentait de façon significative l'incidence de l'IMF ( $p < 0,01$ ), notamment, l'âge gestationnel inférieur à 35 SA dont le risque relatif était de 3,75 [1,77-7,96].

D'après les recommandations de 2002 de l'ANAES ce critère fait partie des critères majeurs, quant à l'âge gestationnel inférieur à 37 SA, il fait partie des critères mineurs [1]. Dans son argumentaire, l'ANAES s'appuie notamment sur l'étude de VIAL-COURMONT et al. qui, dans une population de 11730 nouveau-nés obtiennent un risque relatif de 4,9 en cas d'âge gestationnel inférieur à 37 SA [4]. Ces résultats s'expliquent par le fait que l'infection peut être la cause d'une rupture prématurée des membranes ou d'une mise en travail spontanée ; c'est la principale cause des MAP. Nos résultats concordent avec cela car la MAP faisait partie des risques relatifs significativement augmentés chez les infectés, comme pour le poids de naissance qui était plus petit chez les enfants infectés. Il

s'agit vraisemblablement de facteurs confondants liés au plus faible âge gestationnel des enfants infectés (33 SA versus 37 SA – ( $p < 10^{-4}$ )).

Cependant les valeurs diagnostiques de l'âge gestationnel inférieur à 35 SA restent moyennes, comme pour les autres critères anamnestiques. Il est donc difficilement envisageable de s'appuyer uniquement sur l'âge gestationnel pour dépister les IMF.

### **3.2. L'adaptation à la vie extra-utérine**

Parmi les nouveau-nés ayant une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, représentés dans notre étude par un score d'apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie ou un enfant symptomatique dans les 2 premières heures de vie, l'incidence de l'IMF est très significativement augmentée ( $p < 10^{-4}$ ). Les valeurs diagnostiques obtenues sont meilleures que celles des critères anamnestiques. Les valeurs prédictives négatives sont excellentes : 99 % pour l'apgar et proche de 100 % pour les signes cliniques. Quant aux rapports de vraisemblance positifs ils sont bons puisqu'on obtient, respectivement, 8,56 et 3,55.

**Les critères d'adaptation à la vie extra-utérine étant plus performants que les critères anamnestiques, le dépistage des IMF pourrait s'appuyer d'avantage sur ces paramètres. C'est ce que recommande en 2010 le CDC, aux Etats-Unis [9].**

**Rappelons que 71 % des enfants infectés sont symptomatiques dans la première heure de vie [27]. Les sages-femmes auraient alors un rôle fondamental dans le dépistage de l'IMF puisque ce sont les premiers acteurs du système de santé en contact avec le nouveau-né. L'identification des signes cliniques, souvent mineurs dans un premier temps, nécessite un bon sens clinique de la part des professionnels. De plus, il est impératif que la reconnaissance de ces signes soit précoce, avant l'apparition de signes graves de sepsis.**

En 2002, l'ANAES recommande le traitement par antibiotique de tous les nouveau-nés symptomatiques, après avoir réalisé un bilan biologique et bactériologique puisqu'ils « sont jusqu'à preuve du contraire suspect d'IMF » [1].

### 3.3. La procalcitonine dosée au cordon

Concernant les moyens paracliniques, la PCT est l'examen le plus prometteur pour le diagnostic de l'IMF. Le risque relatif, les valeurs diagnostiques et les probabilités post-test sont excellentes.

**Risque relatif : 139 [49-392]**

**Sensibilité : 85 %**

**VPN : 100 %**

**Spécificité : 97 %**

**RV positif : 28**

**Probabilité post-test positive : 28 %**

**Probabilité post-test négative : 0 %**

La PCT est d'autant plus intéressante que cet examen est non invasif puisque réalisé au cordon et le résultat du dosage est obtenu environ 30 minutes après l'envoi au laboratoire. Ce qui en fait un marqueur précoce et très informatif pour le clinicien quant au statut infectieux de l'enfant. Seule, la valeur prédictive positive est faible (27 %) due au nombre de faux positifs dans notre étude.

Dans ses recommandations, l'ANAES n'invitait pas à utiliser la PCT pour diagnostiquer une IMF compte tenu, notamment, du manque d'études réalisées jusqu'alors chez les nouveau-nés [1]. Depuis 2002, plusieurs auteurs se sont penchés sur cette hormone mais toujours sur des populations moins importantes que la notre.

Nos résultats concordent avec ceux de SANTUZ et al. [39] ou JORAM et son équipe qui obtenaient de très bonnes sensibilité (88 %), spécificité (99 %) et valeurs prédictives positives (88 %), négatives (99 %) [30]. CHIESA et al. avaient comparé la CRP, la PCT et l'interleukine-6. A la naissance, c'est la PCT qui obtenait les meilleures valeurs diagnostiques avec une sensibilité à 79 % et une spécificité à 95 % [40].

L'inconvénient de ce marqueur précoce est que le dosage au cordon ne permet pas de dépister les nouveau-nés contaminés lors du passage dans la filière génitale. Cependant, ce mode de contamination est rare, il s'agit souvent, seulement, d'une colonisation bactérienne.

**La PCT étant un marqueur très performant et précoce, il serait envisageable de la placer plus haut dans l'arbre décisionnel. Elle permettrait d'identifier avec plus de précision les nouveau-nés suspects d'IMF et ce, sans être invasif.**

La PCT aurait de plus, un intérêt dans le suivi de l'IMF. Récemment, l'étude de VIALLOIN et al, réalisée chez des adultes, montre que la PCT pourrait être un facteur pronostic de la sévérité d'une infection [41]. En 2010, STOCKER et al. montrent qu'elle pourrait être utilisée pour limiter la durée des antibiotiques chez les nouveau-nés suspects d'IMF [42].

## 4. Les critères diagnostiques discutables

### 4.1. Les critères anamnestiques

De manière générale, les valeurs diagnostiques des critères anamnestiques, retenus par l'ANAES il y a 9 ans, étaient médiocres dans notre étude. En dehors de la prématurité, le risque relatif n'était augmenté, de façon significative, pour aucun des facteurs de risque étudiés dans ce travail.

En effet, pour les critères dit majeurs nous obtenons des sensibilités entre 8 et 37 % (si on ne tient pas compte de l'âge gestationnel inférieur à 35 SA) et des valeurs prédictives positives comprises entre 1,1 et 3,9. Les valeurs prédictives négatives et les spécificités sont bonnes, ceci s'expliquant par la faible incidence de l'IMF dans notre population.

Une étude réalisée sur 4 années par GERARDIN et al. confirme nos résultats [43]. L'application des critères anamnestiques de l'ANAES a permis de détecter 87 % des IMF précoces. Et ils obtenaient une spécificité de 26 % seulement.

Nos résultats montrent en revanche, que les nouveau-nés infectés ont plus souvent plusieurs facteurs de risque anamnestiques associés ( $p < 0,01$ ). Le travail de MASSON et al. concorde avec nos résultats puisqu'ils obtenaient une incidence d'IMF proche de 0 % lorsqu'il n'y avait qu'un facteur de risque présent, 8 % pour 2 facteurs de risque, 16 % pour 3 facteurs de risque et proche de 50 % pour 4 critères ou plus [44].

**D'après ces données, parmi les nouveau-nés asymptomatiques, il serait concevable de ne dépister que les enfants présentant 2 facteurs de risque ou plus.**

**La sage-femme devra alors rechercher les critères anamnestiques présents et réaliser les examens nécessaires lorsque 2 facteurs de risque prénatals ou plus sont associés.**

## **4.2. Les critères paracliniques**

- La placentoculture

Une placentoculture est systématiquement réalisée au CHU de Nantes en cas de facteurs de risque infectieux. L'ANAES ne recommande cet examen qu'en cas de suspicion d'infection néonatale hématogène [1]. De plus les résultats de cet examen sont disponibles 48 à 72 heures après le prélèvement. **Il est donc très peu contributif pour le diagnostic de l'IMF précoce.**

- Le prélèvement de liquide gastrique

Parmi les examens permettant un diagnostic précoce, l'analyse directe du prélèvement de liquide gastrique obtient de bonnes valeurs prédictives. Cependant, le nombre de faux positif est très important (VPP à 12 %) et la probabilité post-test positive est nettement moins bonne que celle de la PCT (12 % versus 28 %). En 2002, dans ses recommandations, l'ANAES fait état des performances modestes de l'examen direct du liquide gastrique en termes de sensibilité, spécificité et valeurs prédictives positives. En revanche, les valeurs prédictives négatives étant bonnes dans les études, l'agence indique que ce prélèvement peut être contributif pour éliminer une IMF [1]. L'avantage du prélèvement gastrique est qu'il nous renseigne sur le germe qui serait responsable de l'IMF. Cependant, là aussi nos résultats montrent qu'il renseigne imparfaitement puisque parmi les directs gastriques positifs, 72 % sont décrits comme des cocci à gram positif alors qu'à la culture il y a seulement 31 % de SGB. Le risque est donc de fausser l'orientation étiologique. **Ces données et le caractère invasif de cet examen nous poussent à réévaluer son utilisation. Nous pourrions envisager d'arrêter ce prélèvement et de se baser uniquement sur la PCT dont les valeurs diagnostiques sont excellentes.**

- La Protéine-C Réactive

La CRP, comme le prélèvement gastrique, a de moins bonnes valeurs diagnostiques que la PCT. Notamment, le 1<sup>er</sup> dosage de CRP pour lequel on obtient une sensibilité de 32 % seulement. De plus, la courbe ROC montre bien que la qualité globale de ce test est inférieure à celle de la PCT. D'après le nomogramme de Bayes, la probabilité

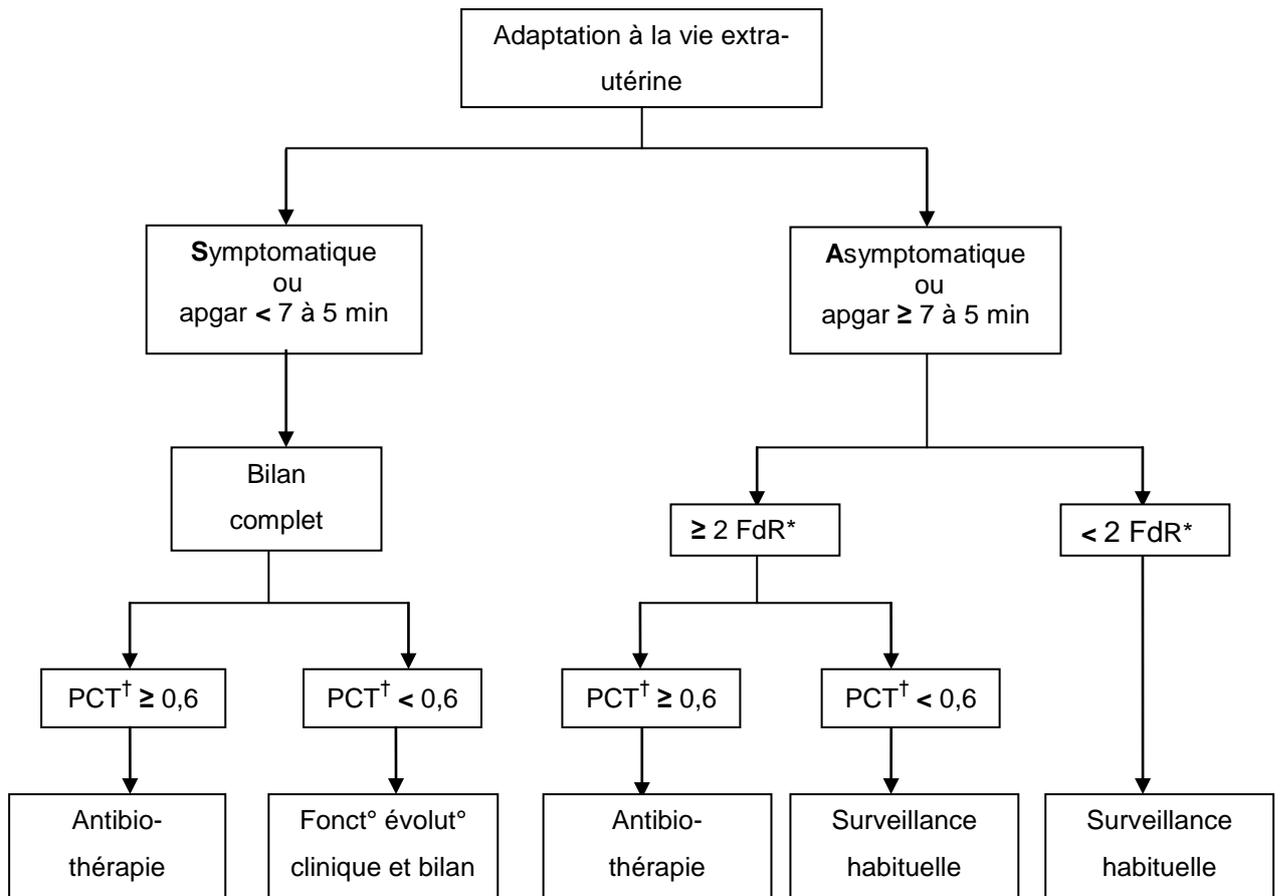
post-test positive est relativement bonne (20 %) mais la probabilité post-test négative est trop élevée (2 %) pour que ce test soit contributif. En revanche, le 2<sup>ème</sup> dosage de CRP est plus informatif. Ces résultats concordent avec les recommandations de l'ANAES qui indique que la CRP est « essentiellement contributive au diagnostic de l'infection après les 12 premières heures de vie du fait de sa cinétique d'apparition tardive » [1]. **Il n'y a donc aucun avantage à doser la CRP dans les 1<sup>ères</sup> heures de vie en cas de prélèvement gastrique positif.**

## 5. Proposition d'une nouvelle approche diagnostique

Au vu de nos résultats et des données de la littérature nous avons donc essayé de construire une nouvelle approche diagnostique de l'infection bactérienne néonatale précoce. Ce nouvel arbre décisionnel a pour but de dépister les nouveau-nés infectés le plus précocement possible, de façon fiable et en étant le moins iatrogène possible. Il s'aligne sur les recommandations américaines de 2010 [9].

Cependant, un tel changement de pratique ne peut se faire ainsi. Cette nouvelle approche nécessiterait qu'une étude prospective soit réalisée pour évaluer le nombre de nouveau-nés infectés non dépistés, mais aussi le nombre d'enfants ayant évité une antibiothérapie inutile. Une révision des protocoles du service réalisé par l'équipe médicale, suivie d'une information sur les nouvelles modalités de dépistage, permettrait d'obtenir ce changement.

## 5.1. Arbre décisionnel



\* Facteur de risque ; † Procalcitonine

Tout enfant est symptomatique s'il présente les signes décrits précédemment (Cf paragraphe 4.2. des Généralités). Dans ce cas, il bénéficierait d'un bilan infectieux. Le bilan complet correspondrait à une hémoculture et une numération formule sanguine ; et en fonction de la clinique, une ponction lombaire et/ou une radio du thorax [9]. Lors d'une future étude prospective il pourrait être intéressant de voir s'il y a un intérêt à attendre le résultat de la PCT pour les enfants symptomatiques ou si une antibiothérapie doit être mise en place immédiatement après la réalisation du bilan infectieux.

Les facteurs de risques retenus sont les suivants :

- Tableau évocateur de chorioamniotite
- Température maternelle ≥ 38°C
- Prématurité spontanée < 35 SA
- Durée d'ouverture de la poche des eaux ≥ 18 heures

- RPM avant 37 SA
- ARCF non expliquée
- Liquide amniotique teinté ou méconial
- Travail prolongé ( $\geq$  12 heures)
- Portage du SGB ou antécédent d'IMF à SGB avec une antibioprophylaxie incomplète

Un prélèvement de PCT au cordon pourrait être systématiquement réalisé à la naissance mais envoyé au laboratoire seulement si l'enfant est symptomatique ou lorsqu'il y a 2 facteurs de risque prénatals associés. La placentoculture pourrait être indiquée seulement en cas de suspicion d'infection hématogène, comme le recommande l'ANAES [1].

**L'association des sages-femmes à ce projet serait nécessaire pour une meilleure adhésion au protocole puisqu'elles seraient au centre de ce dispositif. Ainsi ce sont elles qui réaliseront le prélèvement de PCT au cordon et qui l'enverront selon les critères décrits précédemment. Elles se chargeront de récupérer le résultat et s'il est positif elles devront informer le pédiatre. Les sages-femmes devront dépister les nouveau-nés symptomatiques le plus tôt possible afin d'éviter un retard de prise en charge.**

## **5.2. Intérêt de santé publique**

### **5.2.1. Diminution de la iatrogénie**

Ce mode de dépistage serait d'une part moins invasif pour le nouveau-né puisque le dosage de PCT réalisé au cordon remplacerait l'aspiration de liquide gastrique plus traumatisante.

D'autre part, la PCT étant un marqueur plus performant, le nombre de faux positifs serait moins fréquent : l'exposition aux antibiotiques ainsi que les risques d'un traitement par voie intraveineuse seraient diminués. De plus, la réduction des antibiothérapies permettrait d'éviter l'hospitalisation du nouveau-né et ses conséquences délétères sur le lien mère-enfant.

### **5.2.2. Le coût**

Il semble que cette approche aurait également un intérêt financier sérieux. En effet, le nombre d'enfants dépistés serait moins important car il faudrait l'association de 2 facteurs de risque et non plus 1 pour réaliser le prélèvement. De plus, le dosage de PCT est coté B110 alors que l'examen du liquide gastrique est coté B200. Le « B » vaut 27 centimes d'euros : une PCT coûte un peu moins de 30 € contre 54 € pour le liquide gastrique. La CRP serait retirée du bilan infectieux permettant, là aussi, une économie d'environ 10 €.

La réduction des antibiothérapies, et donc des hospitalisations prolongées dans un service de néonatalogie, représente également un avantage économique intéressant.

# CONCLUSION

Cette étude de cohorte rétrospective nous a permis de montrer que les critères anamnestiques, recommandés depuis 2002 par l'ANAES pour dépister une IMF, ont des valeurs diagnostiques médiocres. La mauvaise adaptation à la vie extra-utérine semble être plus prédictive d'une infection bactérienne néonatale précoce.

Concernant les examens paracliniques, c'est la procalcitonine dosée au cordon qui est la plus discriminante quant au statut infectieux du nouveau-né. De plus, son caractère précoce et non invasif font de cette hormone un marqueur particulièrement intéressant.

Ces résultats nous incitent à établir une nouvelle approche diagnostique de l'IMF qui se baserait, essentiellement, sur l'adaptation à la vie extra-utérine et le dosage de PCT au cordon. Les conséquences en matière de santé publique seraient très favorables puisqu'une telle approche permettrait de diminuer les prélèvements invasifs et les conduites à tenir iatrogènes pour le nouveau-né. Ce changement de pratique permettrait également de réduire le coût du dépistage de l'IMF.

Il convient de rester prudent quant à la mise en place de cet arbre décisionnel qui nécessiterait, au préalable, une évaluation prospective tenant compte de tous les facteurs de risque de l'ANAES. Cette étude aurait pour but d'évaluer le nombre d'enfants infectés « manqués » et le nombre d'antibiothérapies évitées.

Si la sage-femme hospitalière occupe une place centrale dans le dépistage des IMF, il est également nécessaire qu'elle évalue régulièrement le bien fondé de ses pratiques dites « de routine ». Cette évaluation conduit parfois à un changement des pratiques professionnelles, qu'il convient alors d'évaluer afin d'être garant de la qualité des soins.

# BIBLIOGRAPHIE

1. AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. Recommandations pour la pratique clinique.Paris:ANAES;2002.
2. BLOND MH, POULAIN P, GOLD F et al. Infection bactérienne maternofoetale. Encycl Med Chir 2004. 5-040-c-10
3. LABENNE M, MICHAUT F, GOUYON J.-B et al. Observance et impact des recommandations concernant l'antibiothérapie des infections materno-foetales précoces (ANAES 2002). In XXXIVe Journées Nationales de Médecine Périnatale. Arnette Rueil-Malmaison 2004:51-62
4. VIAL-COURMONT M, ARNAUD F, GUIBERT M et al. Epidémiologie de l'infection bactérienne materno-foetale : expérience d'un centre périnatal. J Pediatr Puericulture 2000;13(suppl. 1):4-9
5. AUJARD Y. épidémiologie des infections néonatales bactériennes primitives. Arch Pediatr 1998;5(suppl.2):S200-3
6. LEJEUNE V, REGNIER I, HUOT A et al. L'antibioprophylaxie des infections materno-foetales à streptocoque B a-t-elle changé l'épidémiologie des infections materno-foetales. In XXXIVe Journées Nationales de Médecine Périnatale. Arnette Rueil-Malmaison 2004:75-82
7. TRIJBELS-SMEULDERS MA, KOLLEE LA, ADRIAANSE AH et al. Neonatal group B streptococcal infection : incidence and strategies for prevention in Europe. Pediatr Infect Dis J 2004;23:172-3.
8. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of perinatal group B streptococcal disease : a public health perspective. MMWR Recomm Rep 1996;45:1-24.
9. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of perinatal group B streptococcal disease : revised recommendations from CDC. MMWR Recomm Rep 2010;59:1-32

10. AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Recommandation pour la pratique clinique. Paris:ANAES;2001.
11. SCHRAG SJ, ZYWICKI S, FARLEY MM et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J med* 2000;342:15-20
12. STOLL BJ, HANSEN N, FANAROFF AA et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347:240-7
13. AUJARD Y. Infections materno-fœtales. *Arch Pediatr* 2009;16:880-2
14. HYDE TB, HILGER TM, REINGOLD A et al. Trends in incidence and antimicrobial resistance of early-onset sepsis: population-based surveillance in San Francisco and Atlanta. *Pediatrics* 2002;110:690-5
15. BALTIMORE RS, HUIE SM, MEEK JI et al. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics* 2001;108:1094-8
16. SCHRAG SJ, ZELL ER, LYNFIELD R et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002;347:233-9
17. ALARCON A, PENA P, SALAS S et al. Neonatal early onset *Escherichia coli* sepsis : trends in incidence and antimicrobial resistance in the era of intrapartum antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:295-9
18. LAUGIER J, ROZE J.-C, SIMEONI U et al. Soins aux nouveau-nés. 2ème édition Masson Paris 2006:393-404
19. KUHN P, DHEU C, BOLENDER C et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2010;24:479-87
20. PUOPOLO KM, EICHENWALD EC. No change in the incidence of ampicillin-resistant, neonatal, early-onset sepsis over 18 years. *Pediatrics* 2010;125:e1031-8
21. SCHUCHAT A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:497-513

22. EDWARDS MS. Group B streptococcal conjugate vaccine: a timely concept for which the time has come. *Hum Vaccin* 2008;4:444–8
23. MARGARIT I, RINAUDO CD, GALEOTTI CL et al. Preventing bacterial infections with pilus-based vaccines : the group B streptococcus paradigm. *J Infect Dis* 2009;199:108–15
24. BERGERON MG, KE D, MENARD C et al. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. *N Engl J Med* 2000;343:175-9
25. NATARAJAN G, JOHNSON YR, ZHANG F et al. Real-time polymerase chain reaction for the rapid detection of group B streptococcal colonization in neonates. *Pediatrics* 2006;118:14–22
26. HABERLAND CA, BENITZ WE, SANDERS GD et al. Perinatal screening for group B streptococci: cost-benefit analysis of rapid polymerase chain reaction. *Pediatrics* 2002;110:471–80
27. LEJEUNE C, JABY-SERGENT MP, FLOCH-TUDAL C. Infections néonatales précoces graves à streptocoque du groupe B. Etude multicentrique rétrospective de l'incidence des facteurs de risque. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995;24:644-50
28. CARBONELL-ESTRANY, X, FIGUERAS-ALOY, J, SALCEDO-ABIZANDA et al. Probable early-onset group B streptococcal neonatal sepsis: a serious clinical condition related to intrauterine infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008 93:F85-9
29. MAGNY J.-F, RIGOURD V, MITANCHEZ D et al. Marqueurs biologiques de l'infection néonatale. *J Pédiatr Puericulture* 2000;13(suppl. 1):29-34
30. JORAM N, BOSCHER C, DENIZOT S ET AL. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2006;91:F65-6
31. MAHE M. L'intérêt d'un dosage quantitatif de procalcitonine au cordon dans l'établissement du diagnostic d'infection bactérienne materno-foetale chez les prématurés. *Mémoire sage-femme:Nantes,2009,42p*

32. MERCER BM, RAMSEY RD, SIBAI BM. Prenatal screening for group B Streptococcus. II. Impact of antepartum screening and prophylaxis on neonatal care. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:842-6
33. CAMPEOTTO F, GARNIER F, KALACH N et al. Acquisition nosocomiale de bactéries multirésistantes dans un service de néonatalogie : étude prospective et analyse des facteurs de risqué. *Arch Pédiatr* 2004;11:1314-8
34. CAMPEOTTO F, WALIGORA-DUPRIET AJ, DOUCET-POPULAIRE F et al. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:533-42
35. CLAUD EC, WALKER WA. Hypothesis : inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J* 2001;15:1398-403
36. ALM B, ERDES L, MÖLLBORG P et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics* 2008;121:697-702
37. BENITZ WE, GOULD JB, DRUZIN ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis : estimation of odds ratio by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103:e77
38. SCHUCHAT A, DEEVER-ROBINSON K, PLIKAYTIS BD et al. Multistate case-control study of maternal risk factors for neonatal group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:623-9
39. SANTUZ P, SOFFIATI M, DORIZZI M et al. Procalcitonin for the diagnosis of early-onset neonatal sepsis : a multilevel probabilistic approach. *Clin Biochem* 2008;41:1150-5
40. CHIESA C, PELLEGRINI G, PANERO A et al. C-Reactive Protein, Interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period : influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003;49:60-8
41. VIALLOA A, GUYOMARC'H S, MARJOLLET O et al. Can emergency physicians identify a high mortality subgroup of patients with sepsis : role of procalcitonin. *Eur J Emerg Med* 2008;15:26-33

42. STOCKER M, HOP WJ, VAN ROSSUM AM. Neonatal procalcitonin intervention study (NeoPInS) : effect of procalcitonine-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis : a multi-centre randomized superiority and non-inferiority intervention study. *BMC Pediatr* 2010;10:89
43. GERARDIN P, FIANU A, CHOKER G et al. Infection bactérienne néonatale précoce dans le sud de La Réunion : incidence et application des critères de risque ANAES 2002. *Med Mal Infect* 2008;38:192-9
44. MASSON P, TOUATI K, QUETIN P et al. Importance de l'anamnèse infectieuse périnatale dans le diagnostic de l'infection bactérienne materno-fœtale. *Arch Pediatr* 2005;12:1776-7

# **ANNEXES**

# ANNEXE 1

## INDICATIONS DE PRELEVEMENTS NEONATAUX

Liquide gastrique, placentoculture et PROCALCITONINE AU CORDON +++

- Tout prématuré < 37 SA
- Tout nouveau-né symptomatique
- Nouveau-né asymptomatique avec facteur de risque d'infection materno-foetale:
  - Température maternelle > 38.3°C sous péridurale, ou > 38°C sans péridurale
  - Infection génitale ou urinaire en cours traitée ou non
  - Travail prolongé avec phase active >12 heures
  - ≥ 3 maturations
  - rupture de la poche des eaux ≥ 12 heures
  - Souffrance fœtale aiguë sans cause obstétricale (Apgar < 7 à 5 minutes)
  - Tachycardie fœtale ≥ 160/mm pendant > 10 mn et persistante
  - Liquide amniotique méconial (ou liquide teinté + autre facteur de risque) sans cause obstétricale
- Chorioamniotite avérée
- Naissance en dehors du bloc obstétrical.
- Prélèvement vaginal de dépistage du 3<sup>ème</sup> trimestre positif à Streptocoque **SAUF si la mère a reçu 2 doses d'antibioprophylaxie**

### **N.B. : Appeler le pédiatre :**

- avant le transfert en unité mère-enfant en présence d'1 critère, après résultat du liquide Gastrique
- avant la naissance, en cas de 2 critères ou en cas de prématurité ou LA méconial ou anomalies du RCF
- ou en cas d'enfant symptomatique

# ANNEXE 2

## QUESTIONNAIRE

- IPP de l'enfant : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- Date de naissance (jj/mm/aaaa) : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_
- Sexe :           1. Garçon                   2. Fille
- UF demande : |\_|\_|\_|\_|
- Age demande (jj) : |\_|\_|
- Date du prélèvement : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_
- Heure du prélèvement (hh:mm) : \_\_:\_\_\_
- IPP de la mère : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- Grossesse multiple : 0. Monofoetale           1. Gémellaire           2. Triple
- Rang de naissance : 1. Premier           2. Deuxième           3. Troisième
- Age gestationnel (SA) : |\_|\_| SA
- MAP :           0. Non           1. Oui
- HTA ou Pré-éclampsie :   0. Non           1. Oui
- Corticoïdes prénatals :   0. Non           1. Oui
- Portage de SGB pendant la grossesse (PV ou ECBU positif) : 0.Non 1.Oui
- Antibio prophylaxie prénatale :   0. Non           1. Oui
- Rupture des membranes  $\geq$  24h :   0. Non           1. Oui
- Température maternelle pendant le travail ( $^{\circ}$ C) : |\_|\_|,|\_|\_|  $^{\circ}$ C
- Couleur du liquide amniotique : 1. Clair           2. Teinté   3. Méconial  
  4. Citrint           5. Sanglant           6. Rosé   7. Autre
- Rythme cardiaque fœtal : 1. Normal   2. Tachycardie ( $\geq$  160 bpm)   3. ARCF  
(tous type d'anomalies)   4. Tachycardie + ARCF
- Mode d'accouchement : 1. AVB spontané           2. AVB instrumental  
  3. Césarienne
- Poids de naissance (g) : |\_|\_|\_|\_|
- Retard de croissance intra utérin : 0. Non           1. Oui



# ANNEXE 3

## Recueil de données des nouveau-nés infectés

### Données prénatales et adaptation à la vie extra utérine

n°	IMF	Grossesse Gémellaire	Terme	Portage SGB	RPDE	Antibio prénatale	T°C mère	couleur LA	RCF	Poids	mode d'acct	Apgar 5min	Symptome	pH artériel
1186	1	0	41	0	0	0				3340	3	7	1	7,28
1305	1	0	36	0	1	1	37,1	1	3	2775	1	10	0	7,18
1323	2	0	40	0	0	0				3300	1	10	0	7,18
1633	1	0	38	0	0	0	37,4	1	1	3535	3	10	1	
2083	1	0	39	0	0	0				3240	1	10	1	7,12
2087	1	2	29	0	0	1				1450	1	10	1	7,15
2109	1	0	25	0	0	1	37,5	1	4	800	1	4	1	7,32
2110	1	0	41	0	0	0	37,1			4370	1	10	1	7,34
2115	1	0	38	0	1	1				3580	1	10	0	7,10
2121	1	0	25	0	1	1	37,0	1	3	700	1	2	1	7,15
2122	1	0	35	0	0	0				2865	3	10	0	7,16
2123	2	0	41	0	1	1				3830	3	10	0	7,12
2130	1	0	28	0	1	0				1280	3	8	1	7,31
2131	1	0	39	0	1	1	38,2	1	3	2875	1	10	1	7,12
2136	1	2	32	0	1	1				1680	1	8	1	7,21
2137	1	0	31		0					1890	3	7	1	7,25
2140	1	0	32	0	1	1				1820	1	10	1	
2142	1	0	41	0	0	0	38,0	1	1	3940	1	10	0	7,05
2145	2	0	26	0	0	0				1240	1		1	7,37
2146	1	0	37	0	0	0	36,5	1	4	3490	3	4	1	7,18
2150	1	0	29	1	1	0		1	1	1430	1	7	1	7,35
2151	1	0	28	0	0	1				1150	3	6	1	7,43
2152	1	2	27		0	0				680	3	2	1	7,34
2153	2	0	33	0	0	0				2150	3	9	1	7,41
2155	1	0	34	1	0	1				2620	1	10	0	7,23
2156	1	0	24	1	1	1				660	1	5	1	
2159	2	0	29	0	0	0	37,5	1	4	1220	3	8	1	7,07

### Données paracliniques et devenir

n°	PCT	LG direct	LG Culture	CRP n°1	CRP n°2	Hemoc	LCR	Placento	chorio amniotite	durée hospitalisat°	décès
1186	0,17	1	1	2,00	87,20	0		1	1	6	0
1305	0,18	2	3	2,00	2,00	0		0	0	6	0
1323	0,18	0	2			3		0	0	4	0
1633	0,22	2	2	2,00	13,30	0		1	0	8	0
2083	0,73	3	3	14,60		0		0	0	5	0
2087	0,75	1	0	2,00	2,00	0		0	0	67	0
2109	1,25	0	0	2,00				0	1	135	0
2110	1,26	1	1	2,00	20,80			1	0	4	0
2115	1,53	0	0	16,90	49,00	0		0	0	7	0
2121	1,80	0	0	4,30				0	1	17	1
2122	1,82	2	3	7,10	28,20	0		1	0	8	0
2123	1,83	1	3	2,00	51,00	1		0	1	7	0
2130	2,20	1	2	2,00	9,60	0		0	1	62	0
2131	2,56	1	3	5,90	74,00	0		0	0	6	0
2136	3,50	2	2	6,20	33,30			1	1	30	1
2137	3,64	1	0	4,40	23,60	0		0	1	35	0
2140	5,91	0	0	24,30	19,20	0		0	0	29	0
2142	6,20	1	3		31,00	0		0	0	7	0
2145	6,98	2	2	23,90	113,20	2		1	1	82	0
2146	7,54	2	0	2,00	54,10	0		0	0	10	0
2150	17,05	0	1	18,10	5,60	0		0	0	42	0
2151	19,26	2	3	2,00	17,70			1	1	117	0
2152	22,19			2,00	2,00	0		0	0	28	1
2153	27,12	3	0	22,90	95,70	0	1	0	1	22	0
2155	29,08	1	1	22,80	11,80	0		0	0	12	0
2156	33,44	2	3	9,90	10,90	0		1	1	0	1
2159	58,47	2	3	11,20		3		1	1	1	1

# RESUME

L'infection bactérienne néonatale précoce est un problème quotidien dans le domaine de la périnatalité. De nombreux nouveau-nés sont dépistés, et un grand nombre d'entre eux reçoivent une antibiothérapie dans le doute. Nous avons évalués les valeurs diagnostiques des critères de suspicion d'IMF, recommandés par l'ANAES il y a 9 ans, dans le but de mieux cibler le dépistage et le traitement de ces enfants.

Dans cette étude rétrospective, réalisée chez 2159 nouveau-nés, nous avons montré que les critères anamnestiques ont des valeurs diagnostiques médiocres. Les critères cliniques d'adaptation à la vie extra-utérine ont de meilleures valeurs pronostiques. Quant aux examens paracliniques, la procalcitonine dosée au cordon à d'excellentes valeurs diagnostiques, un risque relatif à 139, des probabilités post-test positive à 28 % et négative proche de 0 %.

Les perspectives d'avenir seraient d'élaborer une nouvelle approche décisionnelle basée essentiellement sur l'adaptation à la naissance et le résultat de la PCT. Cependant, cette nouvelle approche doit être évaluée dans le cadre d'une étude prospective avant d'être réellement mise en place.

## Mots clés :

- Infection materno-fœtale
- Bactérienne
- Dépistage
- Facteurs de risque
- Examens
- Procalcitonine