

Université de Nantes  
UFR médecine  
Ecole de sages-femmes

Diplôme d'Etat de sage-femme

**Etude DIACORD**  
**Mise en place d'un nouvel algorithme intégrant la  
procalcitonine au cordon dans le diagnostic des  
infections materno-fœtales**

Mémoire présenté et soutenu par :

Gwénola SAUVAGE  
Née le 3 Mars 1989

Directeur de mémoire : Professeur GRAS-LE GUEN Christèle

Promotion 2009-2013

# Table des matières

Introduction .....	- 1 -
Première Partie : Généralités .....	- 3 -
1. L'infection materno-fœtale .....	- 3 -
1.1. Modes de contaminations .....	- 3 -
1.2. Germes en cause .....	- 3 -
2. Méthodes diagnostiques .....	- 5 -
2.1. Critères anamnestiques .....	- 5 -
2.1.1. Critères majeurs .....	- 5 -
2.1.2. Critères mineurs .....	- 5 -
2.2. Signes cliniques .....	- 6 -
2.3. Examens paracliniques .....	- 7 -
2.3.1. Bilans biologiques .....	- 7 -
2.3.2. Bilans bactériologiques .....	- 8 -
3. Stratégie thérapeutique .....	- 9 -
3.1. Classement .....	- 9 -
3.2. Traitement .....	- 10 -
4. Utilisation de la PCT au CHU de Nantes .....	- 11 -
4.1. Etude 2011 M. COTTINEAU .....	- 11 -
4.2. Etude 2012 C. LAURANS .....	- 12 -
Deuxième Partie : L'étude .....	- 13 -
1. Objectifs .....	- 13 -
2. Matériels et méthodes .....	- 13 -
2.1. Type d'étude .....	- 13 -
2.2. Critères d'inclusion .....	- 13 -
2.3. Critères d'exclusion .....	- 13 -
2.4. Recueil de données .....	- 14 -
2.5. Critères de jugement .....	- 14 -
2.6. Description des algorithmes .....	- 15 -
2.6.1. Algorithme actuel .....	- 15 -
2.6.2. Nouvel algorithme .....	- 15 -
2.7. Variables étudiées .....	- 15 -
2.8. Méthodes statistiques et logiciels utilisés .....	- 16 -
2.8.1. Saisie et exploitation des données .....	- 16 -

2.8.2.	Méthode statistique.....	- 16 -
2.9.	Analyse de la valeur diagnostique.....	- 17 -
2.10.	Monogramme de Bayes .....	- 17 -
3.	Résultats.....	- 17 -
3.1.	Population de l'étude et circonstances des naissances .....	- 17 -
3.2.	Données générales de la population .....	- 18 -
3.3.	Description des nouveau-nés infectés .....	- 20 -
3.4.	Description des liquides gastriques .....	- 21 -
3.5.	Description de la valeur diagnostique de la PCT.....	- 22 -
3.6.	Description de la valeur diagnostique des deux algorithmes.....	- 24 -
3.7.	Répartition des nouveau-nés selon l'algorithme actuel.....	- 25 -
3.8.	Résultats de notre étude avec l'algorithme évalué.....	- 26 -
3.9.	Comparaison des bilans biologiques réalisés selon les deux algorithmes.....	- 27 -
3.10.	Comparaison des antibiothérapies dans les deux algorithmes .....	- 27 -
3.11.	Bilan économique des deux algorithmes .....	- 28 -
Troisième Partie : Discussion.....		- 29 -
1.	La population de l'étude.....	- 29 -
1.1.	Infectés certains.....	- 29 -
1.2.	Infectés possibles .....	- 30 -
2.	Les limites de l'étude .....	- 31 -
3.	Comparaison des deux algorithmes .....	- 31 -
4.	Utilisation du liquide gastrique .....	- 33 -
5.	Utilisation de la PCT .....	- 33 -
6.	Les examens complémentaires .....	- 35 -
7.	Les antibiothérapies.....	- 35 -
8.	Le bilan économique .....	- 37 -
9.	Modifications de l'algorithme étudié .....	- 37 -
10.	Le rôle de la sage-femme.....	- 39 -
Conclusion.....		- 42 -
Bibliographie .....		i
Annexes.....		a

# Abréviations

- AG : Age gestationnel
- ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- ATB : Antibiotiques
- ATCD : Antécédents
- CDC : Centers for Disease Control
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CRP : C-Réactive Protein
- FDR : Facteur de Risque
- IMF : Infection Materno-Fœtale
- LG : Liquide Gastrique
- PCT : Procalcitonine
- PN : Poids de Naissance
- PV : Prélèvement Vaginal
- RPM : Rupture Prématuroe des Membranes
- RSM : Rupture Spontanée des Membranes
- SA : Semaines d'Aménorrhées
- SGB : Streptocoque du Groupe B

# Introduction

Depuis plusieurs années, le CHU de Nantes est précurseur de l'utilisation de la procalcitonine au cordon dans le diagnostic des infections materno-fœtales. De nombreuses études ont déjà été réalisées quant à la valeur diagnostique de ce marqueur.

L'étude DIACORD a débuté en Mars 2011. Une étudiante sage-femme y a participé au même titre qu'une interne de pédiatrie. Cette première partie de l'étude s'est arrêtée en Novembre 2011. Il m'a alors été proposé de poursuivre cette étude afin qu'elle soit réalisée sur une année complète. Il m'apparaît essentiel de pouvoir intégrer des étudiants sages-femmes en fin de cursus dans des études innovantes pour la prise en charge des patients. Cela nous permet de participer à l'avancée des pratiques et de nous donner l'occasion d'avoir une démarche scientifique contributive, d'autant plus qu'elle touche à notre domaine de compétence.

En effet, la sage-femme est amenée tout au long de son travail à identifier les facteurs de risques d'infection materno-fœtale, à les diagnostiquer à la naissance et dans les heures qui suivent. Son rôle est donc primordial pour permettre une prise en charge adaptée des nouveau-nés suspects d'infection, qui risqueraient de graves séquelles s'ils n'étaient pas diagnostiqués. L'incidence de l'infection materno-fœtale est de 1 à 4 pour 10 000 naissances, selon l'ANAES (2002). Cela reste donc un fait rare, mais de nombreux nouveau-nés sont à risque de développer une infection néonatale ; la sage-femme est amenée tous les jours à les dépister. Elle réalise les prélèvements nécessaires au diagnostic, en particulier le liquide gastrique. D'un point de vue de professionnel de santé, la réalisation du liquide gastrique est un geste invasif, qui va à l'encontre du bien être fœtal. De plus sa réalisation peut être délicate et le respect des conditions d'asepsie requises est parfois difficile lors de situations urgentes. Lorsqu'il est réalisé avec soin, il y a souvent un décalage entre l'examen direct et la mise en culture, qui ne permet pas une antibiothérapie précoce donc optimale. La procalcitonine apparaît donc comme un marqueur plus facile d'utilisation et au moins aussi discriminant que le liquide gastrique.

Nous nous interrogeons sur la prise en charge lourde que subit un nouveau-né défini comme infecté. Un nombre important de bilans infectieux est effectué pour chaque nouveau-né et ce, avec des conséquences non négligeables. Ces mêmes nouveau-nés, qu'ils soient réellement infectés ou seulement suspects, reçoivent une antibiothérapie probabiliste, elle aussi responsable de conséquences ultérieures sur le

développement de leur métabolisme. Il apparaît donc indispensable de trouver un meilleur moyen de diagnostiquer les enfants infectés, afin de mieux cibler et soulager cette prise en charge.

Les objectifs principaux de ce mémoire sont de confirmer les résultats de l'étude réalisée en 2011 sur une durée de 7 mois. Nous souhaitons montrer que l'utilisation d'un nouvel algorithme intégrant un marqueur plus spécifique de l'infection materno-fœtale permettrait un gain économique et diminuerait le recours aux antibiothérapies néonatales, comme le laissait supposer la dernière étude réalisée au CHU de Nantes. Après quelques généralités sur les infections materno-fœtales, nous vous exposerons nos recherches puis nous discuterons des résultats et de leur conformité à nos attentes.

# Première Partie : Généralités

## 1. L'infection materno-fœtale

L'infection materno-fœtale est une infection bactérienne du nouveau-né, qui survient lors de la période périnatale.

On distingue deux types d'infections pendant cette période :

- l'infection précoce : elle se produit dans les premières 72 heures, et elle est essentiellement d'origine materno-fœtale.

C'est à ce type d'infection que nous allons nous intéresser ensuite.

- l'infection tardive : qui survient dès le troisième jour de vie, jusqu'à plusieurs semaines.

### 1.1. Modes de contaminations

L'infection materno-fœtale (IMF) se caractérise par des modes de contaminations multiples.

- la voie ascendante : la contamination se produit par l'intermédiaire du liquide amniotique, que les membranes soient rompues ou non. Les germes s'y développent à partir du tractus génital.

C'est la voie la plus courante.

- la voie hématogène transplacentaire. Ce moyen de contamination reste assez rare. Il résulte d'une bactériémie ou septicémie maternelle initiale.

- la contamination lors du passage dans le tractus génital au moment de l'accouchement, par inhalation de germes.

### 1.2. Germes en cause

Dans 30% à 40% des IMF, le germe en cause retrouvé est le *Streptococcus agalactiae* (streptocoque du groupe B de Lancefield). Le streptocoque B est un cocci gram positif qui se trouve à l'état commensal dans le tube digestif, en particulier le rectum. Il contamine ensuite le vagin, le périnée et le tractus urinaire. Il est retrouvé chez environ 10% des femmes enceintes en Europe.

Du fait de cette prévalence importante, le Centers for Disease Control (CDC) en 1996 [2], ainsi que l'ANAES en 2002 [1], ont publié des recommandations afin de dépister et prévenir les IMF à Streptocoques B.

Le dépistage du Streptocoque B se fait de façon systématique par un prélèvement vaginal entre la 34<sup>ème</sup> et la 38<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

La prévention des IMF consiste en une antibioprofylaxie perpartum en cas de :

- dépistage positif du streptocoque B au 9<sup>ème</sup> mois
- antécédent d'infection materno-fœtale à Streptocoque B
- bactériurie à Streptocoque B pendant la grossesse

Les femmes n'ayant pas bénéficié de la recherche du Streptocoque B auront systématiquement une antibioprofylaxie au cours du travail si elles présentent certains facteurs de risques :

- fièvre maternelle  $\geq$  à 38°C
- rupture des membranes supérieures à 12 heures
- terme inférieur à 37 SA

Cette prophylaxie consiste en une injection de Pénicilline G, 5 millions IU puis 2.5 millions UI toutes les 4 heures pendant le travail. L'antibioprofylaxie est considérée comme efficace s'il y a eu au moins deux administrations à 4 heures d'intervalle avant la naissance.

**La sage-femme intervient de façon prépondérante dans le dépistage du Streptocoque B. En effet, c'est elle qui réalise le prélèvement vaginal au cours du 9ème mois de grossesse. Lors de l'admission en salle de naissance, elle évalue les facteurs de risques lors de l'interrogatoire et met en place le traitement antibiotique si besoin, en respectant les recommandations.**

Le second germe retrouvé est *Escherichia coli*. Il s'agit d'un bacille gram négatif, retrouvé normalement dans le tube digestif humain. Ce germe, et en particulier le phénotype K1, est responsable de 16 à 36% des IMF et des méningites néonatales.

D'autres germes peuvent être retrouvés, mais moins fréquemment : *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, les autres staphylocoques, entérocoques etc.

## 2. Méthodes diagnostiques

Afin de prendre en charge les nouveau-nés suspects d'IMF, l'équipe médicale se base sur des critères anamnestiques, cliniques et paracliniques pour évaluer le degré de gravité.

### 2.1. Critères anamnestiques

L'ANAES, dans ses recommandations de 2002 [1], précise deux catégories de risque infectieux chez le nouveau-né.

#### 2.1.1. Critères majeurs

Les critères majeurs, de grade A, sont fortement liés à une infection néonatale. Ils restent peu fréquents :

- Tableau évocateur de chorioamniotite
- Jumeau atteint d'IMF
- Température maternelle avant ou en début de travail >38°C
- Prématurité spontanée < 35 SA
- Durée d'ouverture de la poche des eaux >18 heures
- RPM avant 37 SA
- En dehors d'une antibioprofylaxie maternelle complète
  - un antécédent d'infection materno-fœtale par le Streptocoque du groupe B (SGB)
  - un portage vaginal de SGB chez la mère
  - une bactériurie à SGB chez la mère pendant la grossesse

#### 2.1.2. Critères mineurs

Les critères mineurs, de grade B, sont plus fréquents, même s'ils sont moins liés à une infection materno-fœtale :

- RPM supérieure à 12 heures et inférieure à 18 heures

- Prématurité spontanée entre 35 SA et 37 SA
- Anomalies du rythme cardiaque fœtal ou une asphyxie fœtale non expliquée
- Liquide amniotique teinté ou méconial

L'existence d'un de ces critères nécessite une surveillance clinique particulièrement rapprochée pendant les 24 premières heures.

## 2.2. Signes cliniques

Avant tout, il faut savoir que :

**Tout nouveau-né qui va mal, sans raisons apparentes, est *a priori* suspect d'infection materno-fœtale**

Les signes cliniques d'IMF ne sont pas spécifiques de l'infection néonatale, mais la présence d'un de ces signes doit alerter :

- Fièvre > 37°8 C ou hypothermie < 35°C
- 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

90% des nouveau-nés atteints d'IMF précoce à Streptocoque B ont des signes cliniques avant 12 heures de vie.

**La sage-femme est en première ligne pour repérer les facteurs de risques d'infection néonatale précoce dès la salle de naissance et dans les suites de couches, en identifiant les critères anamnestiques décrits ci-dessus. Elle identifie les nouveau-nés à risques dans les plus brefs délais afin d'éviter un retard de prise en charge.**

### 2.3. Examens paracliniques

Les signes cliniques n'étant pas ou très peu spécifiques de l'IMF, il faut y ajouter l'étude des résultats de bilans biologiques et bactériologiques du nouveau-né.

#### 2.3.1. Bilans biologiques

Il n'y a aucun bilan biologique qui permet à lui seul d'affirmer une IMF. Il faut donc analyser les résultats au vu du contexte et des signes cliniques.

Hémogramme : cet examen renseigne sur le taux de leucocytes, de neutrophiles totaux et immatures. Leur taux subit une variation physiologique les premiers jours de vie, ce qui entraîne une interprétation difficile. Ce test reste donc peu spécifique d'une infection néonatale.

Protéine C Réactive (CRP) : le dosage de la CRP n'est pas recommandé avant 24 heures de vie, du fait de son activation tardive. Il n'est donc pas le premier examen utilisé dans le diagnostic d'infection néonatale précoce. Il existe de nombreux faux positifs dus à une inhalation méconiale, une instillation de surfactant exogène, ou encore un prélèvement trop précoce. En l'absence d'arguments cliniques ou bactériologiques, une élévation seule de la CRP ne permet pas de diagnostiquer une IMF ni de débiter un traitement antibiotique. Le dosage de la CRP permet en outre de suivre l'évolution de l'infection et d'adapter l'antibiothérapie associée.

Interleukines : parmi les interleukines, l'interleukine-6 (IL-6) est celle qui est la mieux validée pour le dépistage précoce des IMF. Les études réalisées montrent que le dosage d'IL-6 avant 12 heures de vie doit être couplé à celui de la CRP après 12 heures de vie, afin d'obtenir une meilleure valeur prédictive. De plus, le dosage d'IL6 n'est pas réalisé du fait d'un coût élevé.

Procalcitonine (PCT) : la procalcitonine est spécifique des infections bactériennes, et n'intervient pas lors des infections virales. En outre, la valeur de la PCT augmente en période néonatale lors de pathologies sévères telles que la détresse respiratoire, la souffrance fœtale aigüe ou l'instillation de surfactant exogène. La cinétique de la PCT est plus rapide que celle de la CRP, et on remarque un pic physiologique à 2 heures de vie. Ce pic physiologique rend l'interprétation de seuil de

positivité difficile, mais il serait supprimé lorsque la PCT est prélevée au cordon ombilical. La valeur seuil est fixée à 0.6 ng/ml. Les résultats sont récupérés 30 minutes après l'envoi au laboratoire. L'utilisation de la PCT dans le diagnostic des IMF précoces n'est pas recommandée par l'ANAES en 2002 [1], du fait du nombre d'études insuffisant. Au CHU de Nantes, de nombreuses études sur l'utilisation de la PCT au cordon ont déjà été réalisées, et son utilisation est courante.

### 2.3.2. Bilans bactériologiques

Liquide gastrique : il s'agit d'un examen réalisé en salle d'accouchement avant la première alimentation. Le liquide gastrique prélevé est en fait du liquide amniotique colonisé par certains germes de la flore vaginale lors de la naissance. Du fait de cette colonisation, son interprétation est délicate ; elle nécessite un examen direct et une mise en culture 24 à 48 heures.

L'examen direct est positif lorsqu'un même morphotype bactérien est observé dans plusieurs champs microscopiques. La positivité de l'examen direct ne permet pas d'affirmer une infection bactérienne, mais constitue un facteur de risque. L'interprétation des résultats doit être corrélée à une analyse du contexte clinique de la naissance. L'examen direct permet également d'identifier de manière semi-quantitative les polynucléaires. Leur absence n'exclut pas une situation pathologique.

La culture du liquide gastrique permet de mettre en évidence la colonie bactérienne présente. Lorsque le nouveau-né est cliniquement ou biologiquement infecté, la culture positive du liquide gastrique permet de déterminer l'étiologie de l'infection. La Valeur Prédictive Négative (VPN) du liquide gastrique étant bonne, une culture négative permet d'éliminer une infection néonatale et d'arrêter le traitement lorsqu'il n'y a pas eu d'antibioprophylaxie maternelle.

L'ANAES, en septembre 2002, recommande de compléter l'examen du liquide gastrique par des prélèvements périphériques réalisés par un écouvillonnage dans deux zones au choix : conduit auditif externe, narines, yeux, bouche, ombilic, anus.

Au CHU de Nantes, ces prélèvements périphériques cutanés ne sont pas réalisés. Le prélèvement du liquide gastrique s'accompagne d'un prélèvement de la PCT au cordon ainsi que d'une placentoculture.

Placentoculture : il s'agit d'une biopsie du placenta, réalisée en salle de naissance sur la face fœtale près de l'insertion du cordon. L'ANAES recommande la culture du placenta seulement lorsqu'il y a suspicion de colonisation par le germe

*Listeria monocytogenes*. Au CHU de Nantes, la placentoculture est systématiquement réalisée devant une suspicion d'IMF, en complément des autres prélèvements.

Hémocultures : ce prélèvement central est l'examen de référence pour confirmer une infection bactérienne hémotogène. Il est nécessaire de prélever au minimum 1mL de sang, dans une veine périphérique ou par l'intermédiaire d'un cathéter ombilical, après désinfection. La mise en culture est de 5 jours, avec un premier résultat à 48 heures. Il est donc indispensable d'attendre 48 heures pour affirmer la non-infection d'un nouveau-né asymptomatique devant une hémoculture négative.

Ponction lombaire : l'examen du liquide céphalo-rachidien est recommandé lorsque les hémocultures sont positives dans un contexte d'altération de l'état général, de signes cliniques neurologiques sévères ou de sepsis, du fait de son caractère invasif. Une ponction lombaire positive permet d'affirmer l'infection.

Examen cyto bactériologique des urines : il n'est pas recommandé au cours des premières 72 heures de vie.

**Présente en salle de naissance, la sage-femme va évaluer le risque infectieux du nouveau-né, et réaliser les prélèvements nécessaires. La bonne réalisation de ceux-ci permettra d'obtenir des résultats fiables. La sage-femme doit donc savoir effectuer les prélèvements, et analyser leurs résultats afin de permettre une prise en charge adaptée.**

### **3. Stratégie thérapeutique**

#### 3.1. Classement

Après les bilans cliniques et paracliniques, les nouveau-nés sont classés en différents groupes selon leur degré d'infection :

- Nouveau-nés infectés certains : infection prouvée par la présence d'un germe pathogène dans un prélèvement central (hémoculture ou ponction lombaire).

- Nouveau-nés infectés probables : infection suspectée du fait d'une anomalie clinique ou biologique associée à un prélèvement périphérique (liquide gastrique) positif à une bactérie pathogène.
- Nouveau-nés infectés possibles : présence d'anomalies cliniques ou biologiques en l'absence de prélèvements bactériologiques positifs ou d'isolement de germe pathogène.
- Nouveau-nés colonisés : colonisation d'un prélèvement bactériologique par un germe en l'absence de signes cliniques.
- Nouveau-nés non infectés : absence de signes cliniques et bactériologiques d'infection.

### 3.2. Traitement

La stratégie thérapeutique s'appuie sur le contexte clinique. Elle sera différente selon l'état du nouveau-né.

Nouveau-né symptomatique : une antibiothérapie doit être mise en place en urgence par voie veineuse, après avoir réalisé les prélèvements nécessaires (centraux et périphériques). Il s'agit d'une antibiothérapie dite probabiliste, dans l'attente de l'identification du germe. Une réévaluation doit être faite au bout de 48 heures, afin de corréliser les résultats des examens bactériologiques et biologiques avec l'état clinique de l'enfant et le traitement. Si un germe est retrouvé, l'antibiothérapie doit être adaptée à celui-ci. Le traitement peut être interrompu lorsque les résultats sont négatifs à 48 heures.

Lorsque le nouveau-né est symptomatique, une association de deux antibiotiques est recommandée : on utilise un  $\beta$ -lactamine avec un aminoside. Lorsque le tableau clinique du nouveau-né devient préoccupant ou que sa mère a reçu une antibioprofylaxie récente, on peut utiliser une association d'amoxicilline, de cefotaxime et d'aminoside.

Le traitement adapté au germe retrouvé est alors donné pendant 8 jours ou pendant 15 à 21 jours en cas de méningite.

Nouveau-né asymptomatique : la mise en place ou non d'un traitement doit être évaluée devant les critères anamnestiques majeurs et mineurs et les résultats des examens biologiques et bactériologiques. De façon systématique un nouveau-né

asymptomatique doit être traité si son jumeau est infecté, ou si une chorioamniotite est retrouvée chez sa mère.

Il est impératif de surveiller un nouveau-né attentivement les 12 premières heures. Une surveillance rapprochée est nécessaire 48 heures pour les nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale car 95% d'entre elles surviennent avant 48 heures de vie.

## **4. Utilisation de la PCT au CHU de Nantes**

Depuis plusieurs années, le CHU de Nantes s'intéresse à l'utilisation de la PCT au cordon pour la prise en charge des nouveau-nés suspects d'IMF.

Nous allons vous résumer les études réalisées précédemment.

### **4.1. Etude 2011 M. COTTINEAU**

Pour son mémoire de fin d'étude de sage-femme, Mathilde COTTINEAU [8] a participé à l'étude PROCORDON, dirigée par le Dr JORAM [9], ayant pour but d'évaluer la valeur diagnostique des critères de l'ANAES. 2159 dossiers ont été retenus, selon les critères d'inclusions de l'étude PROCORDON (nouveau-nés ayant bénéficié d'un dosage de la procalcitonine au cordon). Cette étude s'est déroulée du 11 Juillet 2005 au 12 Septembre 2008.

Les nouveau-nés retenus ont ainsi pu être répartis selon leur statut infectieux. Le critère de jugement était la valeur diagnostique des critères de l'ANAES, par un tableau de contingence rassemblant la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative. La probabilité post-test a également été évaluée par un monogramme de Bayes.

Sur la population étudiée, 27 nouveau-nés ont été considérés comme infectés. Les critères retenus comme performants sont la prématurité (<35SA), l'adaptation à la vie extra utérine (Apgar <7 à 5min) et la procalcitonine dosée au cordon, avec une valeur seuil de 0.6 ng/ml.

Concernant la procalcitonine, les résultats de l'étude sont les suivants :

- Sensibilité 85%
- Spécificité 97%
- Valeur prédictive négative 100%
- Probabilité post-test positif 28%
- Probabilité post-test négatif 0%

En conclusion de son étude, Mathilde COTTINEAU proposait un nouvel arbre décisionnel concernant la prise en charge des nouveau-nés suspects d'IMF, tenant compte du dosage de la procalcitonine au cordon ainsi qu'une étude prospective sur le sujet afin de mettre en place le nouvel algorithme.

#### 4.2. Etude 2012 C. LAURANS

Constance LAURANS [10] a continué le travail commencé par Mathilde COTTINEAU, en réalisant son mémoire de fin d'études de sage-femme sur le nouvel algorithme proposé en cas de suspicions d'IMF.

Cette étude, conduite du 1<sup>er</sup> Mars 2011 au 16 novembre 2011, comprenait 1267 nouveau-nés, tous ayant bénéficié d'un dosage de la procalcitonine au cordon.

Les nouveau-nés ont été répartis selon leur statut infectieux, et les mêmes critères de jugement ont été étudiés afin de réaliser ce nouvel algorithme. Sur ces 1267 nouveau-nés étudiés, 8 ont été classés comme infectés.

Les résultats de cette étude sont les suivants :

- Meilleure spécificité du nouvel algorithme (87.3%) par rapport à l'ancien (74.4%)
- La sensibilité reste la même selon les 2 algorithmes (87.5%)
- Le nombre d'antibiothérapies diminue avec le nouvel algorithme (13.3% contre 16.7% avec l'ancien)

En conclusion, Constance LAURANS propose la poursuite de son étude afin d'avoir une plus grande puissance. Il serait ensuite possible de proposer cette étude à d'autres maternités afin de comparer les résultats pour pouvoir généraliser l'utilisation du dosage de la procalcitonine au cordon.

# Deuxième Partie : L'étude

## 1. Objectifs

Le but de ce mémoire est de compléter les résultats de l'étude DIACORD, commencée par Constance LAURANS en Mars 2011. L'objectif est de valider un nouvel algorithme de soin qui intègre la PCT au cordon lors des suspicions d'IMF. L'hypothèse est que ce nouvel algorithme pourrait diminuer le nombre de bilans biologiques réalisés, ainsi que le nombre d'antibiothérapies et d'hospitalisations néonatales.

## 2. Matériels et méthodes

### 2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte monocentrique, prospective et non interventionnelle. Elle a été réalisée du 1<sup>er</sup> Mars 2011 au 29 Février 2012 au CHU de Nantes. Nous avons inclus dans cette étude tous les nouveau-nés ayant bénéficié d'une PCT au cordon.

### 2.2. Critères d'inclusion

Les nouveau-nés inclus sont ceux pour lesquels un facteur de risque d'infection materno-fœtale est détecté, selon les critères de l'ANAES. Au CHU de Nantes, dès qu'un de ces critères est présent, un liquide gastrique ainsi qu'une PCT au cordon sont systématiquement réalisés.

### 2.3. Critères d'exclusion

Nous avons exclu les nouveau-nés dont les résultats de la PCT n'étaient pas interprétables par défaut technique ou non réalisation.

## 2.4. Recueil de données

Les laboratoires de bactériologie et de biochimie nous ont fourni les identités des nouveau-nés ayant fait l'objet d'une PCT au cordon, ou d'un LG. Une vérification s'est ensuite faite par consultation du registre des naissances ainsi que par consultation du logiciel *clinicom* du CHU. Ce recueil s'est donc fait en 2 périodes de 6 mois. Pour chaque période, une interne de pédiatrie et une étudiante sage-femme ont travaillé ensemble. L'interne de pédiatrie rassemblait les informations concernant les nouveau-nés prématurés à l'aide du logiciel *pédialog*, et l'étudiante sage-femme celles des enfants nés à terme, à l'aide du logiciel *clinicom*.

## 2.5. Critères de jugement

Le principal critère de jugement est la valeur diagnostique du nouvel algorithme évalué, qui intègre la PCT au cordon dans les suspicions d'IMF. Il doit être en mesure de diagnostiquer de manière au moins aussi sensible les enfants infectés que l'ancien algorithme pour pouvoir être appliqué de façon sûre.

La fiabilité de ce nouvel algorithme dépend de sa sensibilité, sa spécificité, ses valeurs prédictives positive et négative, ainsi que ses rapports de vraisemblance positif et négatif.

Les nouveau-nés ont été classés a posteriori selon leur statut infectieux :

- Infectés certains
- Infectés probables
- Infectés possibles
- Non infectés

Le statut infectieux de chaque nouveau-né a été déterminé conjointement par 2 experts, selon les critères de l'ANAES expliqués précédemment en généralités (paragraphe 2.1). Nous avons ensuite choisi de regrouper les « infectés certains » et « infectés probables » en une même classe « infectés ». Les « infectés possibles » ont été considérés comme « non infectés ».

Les autres critères de jugements sont l'exposition du nouveau-né aux antibiotiques ainsi que la réalisation d'examens complémentaires (biologiques ou

radiographiques), permettant d'évaluer au total l'impact économique sur la prise en charge des nouveau-nés.

## 2.6. Description des algorithmes

### 2.6.1. Algorithme actuel

Actuellement, dès qu'un nouveau-né est suspect d'IMF, un liquide gastrique est prélevé à la naissance. La clinique permet ensuite d'orienter la prise en charge. L'apparition de signes cliniques symptomatiques tels que l'hypotension, la fièvre, une détresse respiratoire, etc., doit faire réaliser un bilan infectieux. Lorsque l'enfant ne présente pas de signes cliniques d'IMF, les résultats du LG ainsi que le nombre de facteurs de risque vont permettre de juger de l'utilité d'un bilan infectieux.

### 2.6.2. Nouvel algorithme

L'intégration dans l'algorithme de la PCT au cordon devrait faciliter la prise en charge des enfants suspects d'IMF. La rapidité du résultat corrélée à l'état clinique de l'enfant permettrait d'adapter précocement la conduite à tenir ainsi que l'utilisation d'antibiotiques, aujourd'hui souvent abusive, entraînant une forte pression de sélection des antibiotiques, néfaste pour l'enfant.

La valeur seuil de la PCT a été déterminée à 0,6 ng/ml, meilleur rapport entre sensibilité et spécificité.

## 2.7. Variables étudiées

Pour cette étude, nous avons étudié un grand nombre de variables, que nous avons consultées sur les logiciels *clinicom* et *périnatlog*.

- Date de naissance
- Poids de naissance
- Age gestationnel
- Apgar à 5 minutes de vie
- Prélèvement Vaginal positif à Streptocoque B
- Antibioprophylaxie complète si PV positif ou ATCD

- Chorioamniotite (documentée par l'étude histologique du placenta)
- Nouveau-né symptomatique (fièvre, détresse respiratoire, signes neurologiques, signes hémodynamiques, signes digestifs)
- Valeur de la PCT au cordon
- Résultat du liquide gastrique : examen direct et culture
- Nombre de numérations-formules-sanguines
- Nombre de CRP
- Nombre d'hémocultures et résultats
- Nombre de ponctions lombaires et résultats
- Antibiotiques utilisés
- Durée des ATB par voie intraveineuse et per-os
- Durée d'hospitalisation
- Service d'hospitalisation

Nous nous sommes affranchis de récupérer les facteurs de risques de l'IMF décrits par l'ANAES, en considérant que les prélèvements néonataux effectués respectaient ces critères.

## 2.8. Méthodes statistiques et logiciels utilisés

### 2.8.1. Saisie et exploitation des données

La saisie des données s'est faite par l'intermédiaire d'un tableau Excel commun aux différents intervenants. Deux tableaux ont donc été réalisés pour l'étude complète. L'exploitation des résultats a ensuite été faite via un logiciel statistique *Epidata* pour la première partie de l'étude, et via *Excel* pour la deuxième.

### 2.8.2. Méthode statistique

La description des données 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 2.

Les données quantitatives ont été traitées par le calcul des médianes, des moyennes ainsi que par des écarts-type. Leur comparaison a été réalisée par le test de Student.

Un  $p < 0,05$  a été considéré comme significatif.

## 2.9. Analyse de la valeur diagnostique

Différents paramètres statistiques ont été utilisés afin d'analyser le mieux possible nos données :

- Sensibilité : probabilité que le critère soit positif ou présent chez un enfant infecté
- Spécificité : probabilité que le critère soit négatif ou absent chez un enfant sain
- Valeur Prédictive Positive (VPP) : probabilité que l'enfant soit infecté si le critère est présent
- Valeur Prédictive négative (VPN): probabilité que l'enfant soit sain si le critère est absent
- Rapport de vraisemblance positif (RV+): rapport entre la probabilité de présenter un critère positif quand l'enfant est malade et la probabilité de présenter un critère positif quand l'enfant est sain. Plus le rapport de vraisemblance est élevé plus la valeur diagnostique du test est importante.  
 $RV+ = \text{sensibilité} / (1 - \text{spécificité})$

## 2.10. Monogramme de Bayes

Le monogramme de Bayes a été réalisé à l'aide du test diagnostique sur <http://araw.mede.uic.edu/cgi-ebm/testcalc.pl>

# 3. Résultats

## 3.1. Population de l'étude et circonstances des naissances

L'étude DIACORD s'est déroulée du 1<sup>er</sup> Mars 2011 au 29 Février 2012, soit un an d'étude. Une première partie de l'étude s'est déroulée du 1<sup>er</sup> Mars au 16 Novembre

2011. Pour obtenir une meilleure puissance lors de l'analyse statistique, nous avons choisi de la prolonger pour qu'elle dure un an. Les résultats présentés portent sur toute la durée de l'étude : 3928 enfants sont nés au CHU de Nantes durant cette période. Parmi ceux-là, 1816 ont fait l'objet d'une suspicion d'IMF. Nous avons dû exclure 13 nouveau-nés de l'étude pour données manquantes. L'étude DIACORD comprend donc finalement 1803 nouveau-nés, soit 46% de la population. Ils ont tous bénéficié d'un dosage de la PCT au cordon du fait de leur risque de développer une infection materno-fœtale.

### 3.2. Données générales de la population

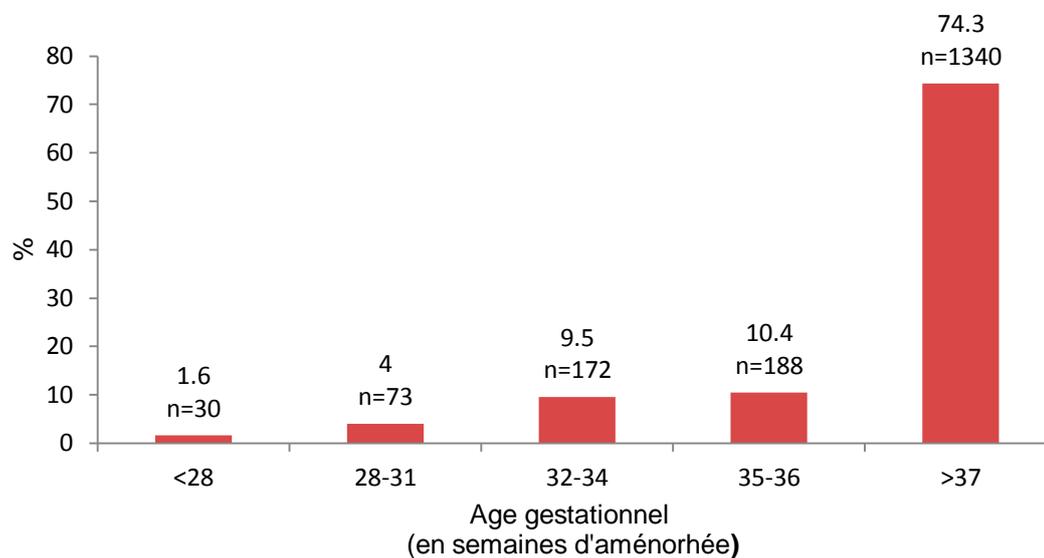
Le tableau I reprend les caractéristiques de notre population, ainsi que les figures 1 et 2.

**Tableau I : Caractéristiques de la population étudiée**

Caractéristiques	Nouveau-nés n = 1803 (%)	Terme n = 1339 (%) (74.3%)	Prématuré n = 463 (%) (25.7%)
AG moyen (SA)	38.07	39.6	33.6
PN moyen (g)	2951	3274	2012
PV + SGB	185 (10.3)	143 (10.7)	42 (9)
Antibiothérapie perpartum complète	694 (38.5)	524 (39)	170 (36.7)
Apgar à 5min <7	82 (4.5)	40 (2.9)	42 (9)
Nouveau-nés symptomatiques	246 (13.6)	57 (4.3)	189 (40.8)
Liquide gastrique	1735 (96.3)	1299 (97)	436 (94.1)
- Ex direct +	340 (19.6)	287 (14.9)	53 (11.5)
- Culture +	251 (14.5)	208 (15.5)	43 (9.3)
Nombre de bilans infectieux	740 (41)	388 (28.9)	352 (76)
Hémoculture	641 (35.6)	312 (23.3)	329 (71)
Antibiothérapie	235 (13.1)	65 (4.8)	170 (36.7)
Hospitalisation	455 (25.2)	107 (7.9)	348 (75.2)
PCT +	61 (3.4)	28 (2)	33 (7.1)
Infectés	14 (0.7)	6 (0.4)	8 (1.7)

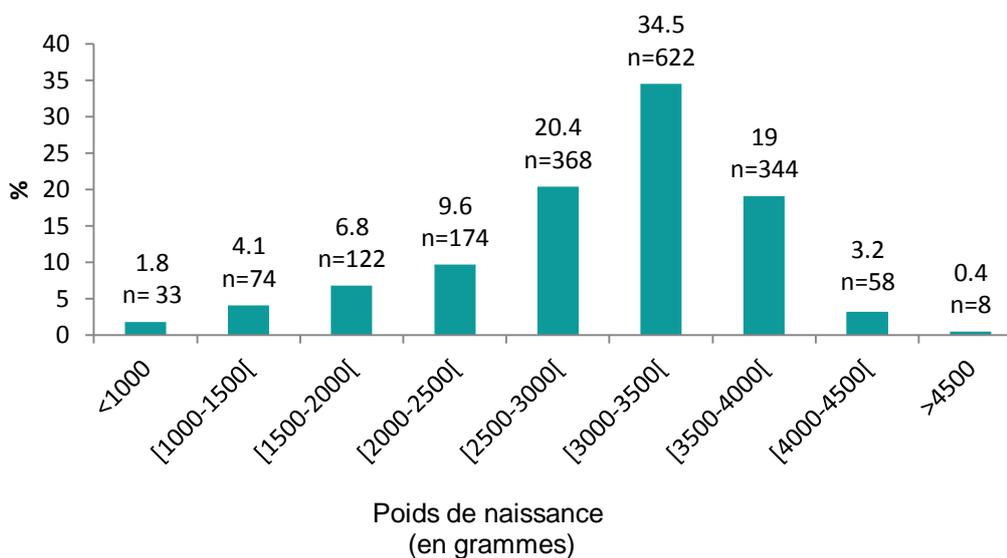
Dans notre population, on compte 463 prématurés, soit 25,7% de notre cohorte. La figure 1 résume la répartition de la population en fonction de l'âge gestationnel.

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



Notre population est composée à 74,3% de nouveau-nés à terme et l'extrême prématurité (<28 SA) ne concerne que 1,6% de notre échantillon.

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



Le poids de naissance moyen de notre échantillon est de 2951 grammes, la médiane étant de 3110 grammes.

### 3.3. Description des nouveau-nés infectés

**Tableau II : Description de la population infectée**

<b>Infectés</b>	<b>n = 14</b>	<b>(% ou extrêmes)</b>
Age gestationnel moyen (SA)	34.9	(26.28 – 42)
Poids de naissance moyen (g)	2587	(905 – 4455)
Prématurés	7	(50)
PV positif à SGB	1	(7.1)
Antibiothérapie per-partum complète	7	(50)
Apgar <7 à 5 min	4	(28.5)
Symptomatiques	9	(64)
Liquide gastrique positif	9	(64)
Hémoculture positive	2	(14)
Hospitalisation et antibiothérapie	14	(100)
Décès	1	(5.5)
PCT positive	12	(85)
PCT moyenne (ng/l)	34.3	(0.097–160.84)
Infections certaines	3	(21)
Infections probables	11	(78)

Dans notre population, 14 nouveau-nés ont été classés comme infectés, dont 3 infections certaines, et 11 probables. Parmi ces enfants infectés, 50 % sont prématurés, dont un enfant né avec une prématurité extrême décédé à 7 jours de vie d'une hémorragie intra ventriculaire bilatérale de grade 4 (nouveau-né 4 annexe n°6).

Sur le plan clinique, 9 nouveau-nés ont été symptomatiques dans les 2 heures de vie. Parmi les nouveau-nés symptomatiques, 6 ont bénéficié d'une antibiothérapie per-partum complète, un pour prélèvement vaginal positif au *Streptocoque B* et cinq pour RSM supérieure à 12 heures. Un nouveau-né asymptomatique a reçu une antibioprofylaxie pour RSM supérieure à 12 heures.

Sur le plan paraclinique, un liquide gastrique positif a été retrouvé chez 50 % des nouveau-nés. Les germes retrouvés sont *E.Coli*, *Streptococcus B*, *Streptococcus D*, *Enterococcus*, et *Streptococcus mitis oralis*. L'hémoculture s'est révélée positive au même germe que le liquide gastrique pour deux d'entre eux ; nous avons donc

confirmé une infection certaine à Streptocoque B, et une infection à Streptocoque *mitis oralis*.

La valeur de la PCT s'est révélée supérieure à 0,6 ng /ml pour 12 nouveau-nés, avec une valeur moyenne de 34,3 ng/ml et un maximum atteignant 160,84 ng/ml pour le nouveau-né infecté par le Streptocoque B.

Tous les nouveau-nés infectés ont été hospitalisés afin de recevoir une antibiothérapie.

### 3.4. Description des liquides gastriques

**Tableau III : Caractéristiques des liquides gastriques de la population**

	Infectés n = 14 (%)	Non infectés n = 1721 (%)	Population totale n =1735 (%)
<b>Direct positif</b>	<b>11 (78.6)</b>	<b>329 (19.1)</b>	<b>340 (19.6)</b>
Cocci Gram Positif	8 (57)	66 (3.8)	74 (4.3)
Bacille Gram Négatif	2 (14)	18 (1)	20 (1.2)
autres	1 (7)	245 (14.7)	246 (14.2)
<b>Culture positive</b>	<b>9 (64)</b>	<b>242 (14)</b>	<b>251 (14.5)</b>
Streptocoque B	6 (42.8)	50 (2.9)	56 (3.2)
Escherichia coli	0	140 (8.1)	140 (8)
autres	3 (21.4)	51 (2.9)	54 (3.1)
<b>Conformité Examen Direct / Culture</b>	<b>8 (57)</b>	<b>51 (2.9)</b>	<b>59 (3.4)</b>

Dans notre étude, 1735 nouveau-nés ont bénéficié d'un liquide gastrique. L'examen direct est revenu positif pour 19,6 % d'entre eux, et la culture était positive dans 14,5 % des cas. Les principaux germes retrouvés sont *Escherichia coli* pour 8 % des nouveau-nés et le Streptocoque B pour 3,2 %. Lorsqu'un examen direct est positif à Cocci Gram positif, le Streptocoque B est retrouvé dans 75,7 %.

Parmi les 14 nouveau-nés infectés, 11 ont présenté un liquide gastrique positif à l'examen direct, et 9 une culture positive. Lorsque l'examen direct est positif, on retrouve dans plus de la moitié des cas un Cocci Gram positif, et pour 6 des 14 nouveau-nés infectés, la culture du liquide gastrique a identifié le germe Streptocoque B. Trois autres nouveau-nés ont eu un liquide gastrique positif à la culture pour les germes suivants : Streptocoque D, Streptocoque *mitis oralis* et un entérocoque du groupe D.

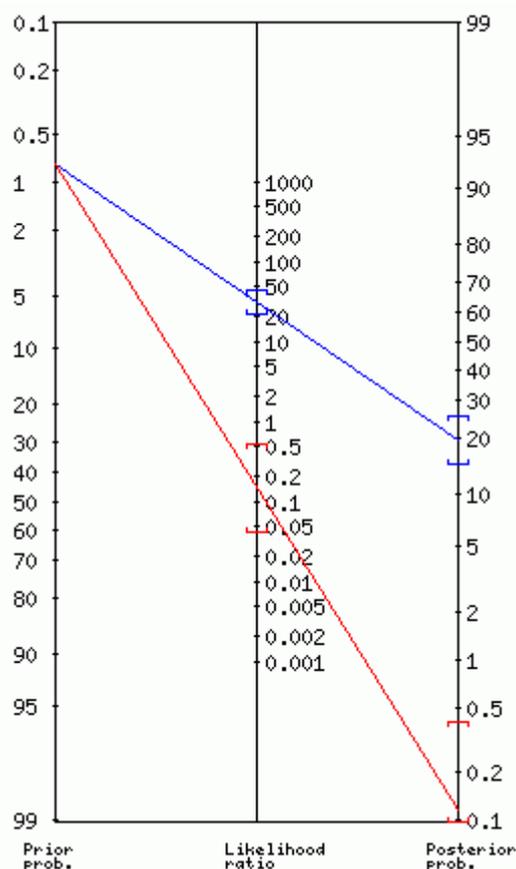
Parmi les enfants sains, 14% ont présenté une culture positive de leur liquide gastrique, avec un *Escherichia coli* retrouvé pour presque 58% d'entre eux.

### 3.5. Description de la valeur diagnostique de la PCT

Dans notre population la valeur moyenne de la PCT est de 0,42 ng/ml avec des valeurs comprises entre 0.007 et 160.84 ng/ml, la médiane étant 0.152 ng/ml. La médiane des PCT chez les enfants sains est de 0.15 ng/ml. Pour les enfants infectés, la moyenne de la PCT est de 23 ng/ml et la médiane est de 9.15 ng/ml. 61 nouveau-nés ont une PCT supérieure à 0,6ng/ml, soit 3,4% de notre population. Parmi ces enfants, seuls 14 sont infectés. Il y a donc 49 faux positifs, ce qui représente 2.7% de notre population. Deux nouveau-nés sont infectés mais ont une PCT inférieure à la valeur seuil, ils constituent les faux négatifs de cette étude, soit 0,11%. Le premier est né à 41 SA et 4 jours, avec un poids de naissance de 4455 grammes, et un Apgar à 10/10. Devant un antécédent maternel de portage vaginal du streptocoque B, une antibioprofylaxie a été réalisée. Un liquide gastrique et une PCT ont été prélevés suite à des anomalies du rythme cardiaque fœtal, et un liquide amniotique méconial. La PCT était négative (0,097 ng/ml), et la culture du liquide gastrique a retrouvé un Streptocoque B. L'enfant est resté asymptomatique. Le bilan infectieux réalisé était négatif initialement, mais la CRP de contrôle à 24 heures de vie s'est positivée (74 mg/l). Le nouveau-né a donc été traité par Claforan® IV 1 jour, puis 4 jours per-os. Sa CRP est rapidement descendue. Il a été classé comme infecté probable. Il s'agit du nouveau-né 6 en annexe n°6.

Le deuxième enfant est probablement infecté par le Streptocoque B (nouveau-né 14, annexe n°6). Il a présenté des signes cliniques d'infection materno-fœtale : hypotonie et teint gris. Sa PCT était négative (0,42 ng/ml), les bilans infectieux réalisés ont découvert un léger syndrome inflammatoire (CRP=56 mg/l). Le liquide gastrique et la placentoculture sont revenus positifs au Streptocoque B. Cet enfant a donc reçu une antibiothérapie par Claforan® et Amoxicilline pendant 3 jours par voie intra-veineuse puis 4 jours per-os.

**Figure 3 : monogramme de Bayes concernant la valeur diagnostique de la PCT**



Le monogramme se base sur les valeurs de PCT ainsi que le statut des nouveau-nés. Nous avons établi le tableau de contingence en annexe n°2.

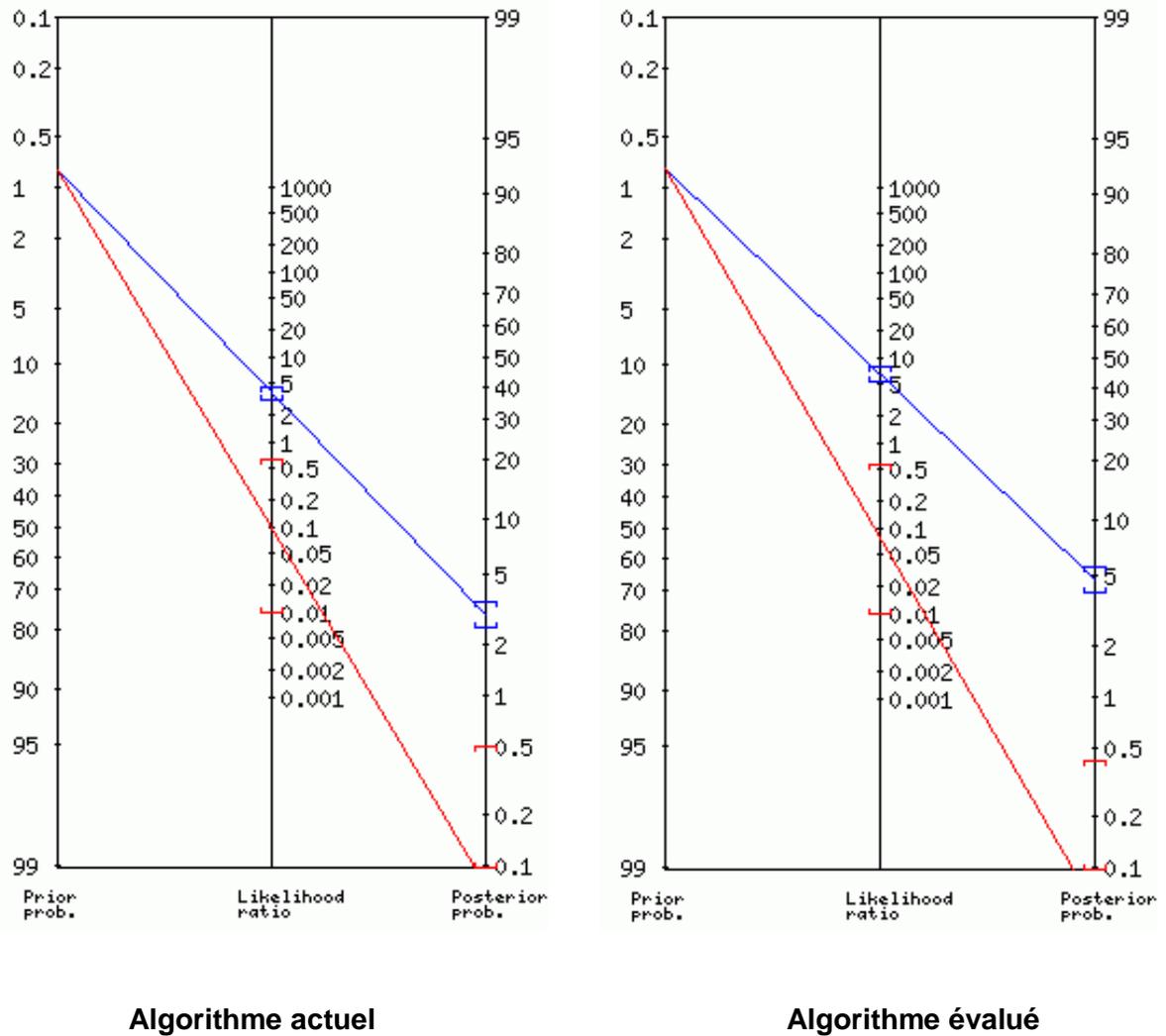
La probabilité pré-test (axe de gauche) correspond à la prévalence de l'infection dans notre population, soit 0,77%. La probabilité post-test en ensuite définie en fonction du rapport de vraisemblance positif. Dans ce cas, le risque pour un enfant d'être infecté lorsque sa PCT est positive est multiplié par 25 ( $20/0.8=25$ ).

La probabilité post-test représente la probabilité d'être infecté lorsque le test est positif, ou lorsque le test est négatif. Il correspond à 20%, (IC 95% [15%,26%]) lorsque le test est positif, et est proche de zéro lorsque le test est négatif (IC 95% [0.04%,0.53%]). Il y a donc un risque sur cinq d'avoir un enfant malade lorsque sa PCT est positive.

La sensibilité de la procalcitonine est de 85,7 % (IC 95% [67.3%,100%]), car deux nouveau-nés infectés avaient une PCT en dessous de la valeur seuil. Sa spécificité est de 97,3% (IC 95% [96.5%,98%]).

### 3.6. Description de la valeur diagnostique des deux algorithmes

**Figure 5 : Valeur diagnostique des deux algorithmes**



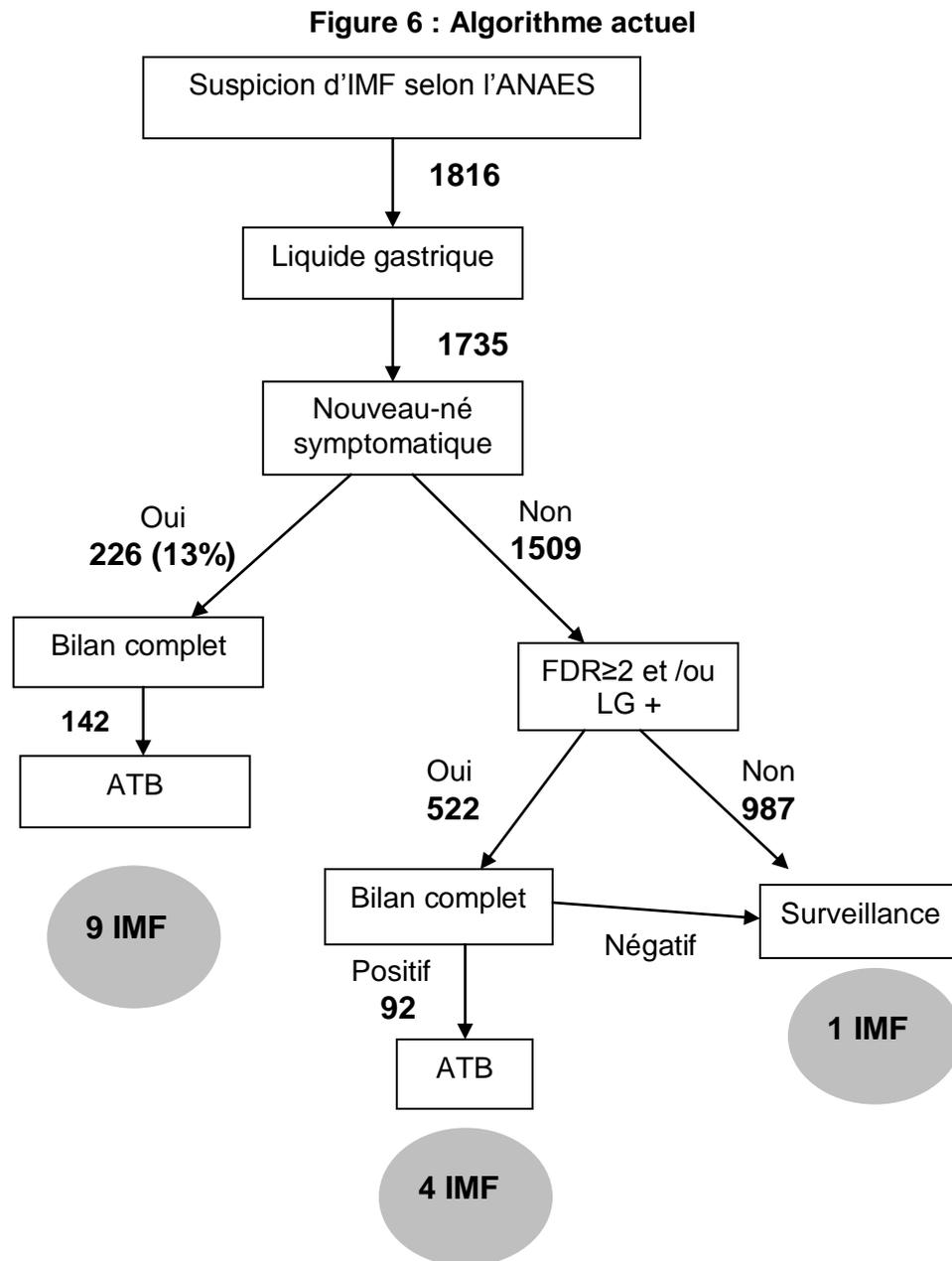
La valeur diagnostique des deux algorithmes a été réalisée grâce aux tableaux de contingence en annexe n° 3 et 4, et est exprimée à l'aide de monogrammes de Bayes. La probabilité pré-test correspond à la prévalence, elle est de 0,8% pour l'algorithme actuel et de 0,7 % pour le nouvel algorithme.

Dans l'algorithme actuel, la probabilité post-test est de 3% (IC 95% [2%,3%]) lorsque le test est positif, et proche de 0% (IC 95% [0%,1%]) lorsque celui-ci est négatif. Avec l'algorithme étudié, la probabilité post-test positive est de 5% (IC95% [4%,6%]), et proche de 0% (IC 95% [0%,0%]) avec un test négatif.

La probabilité d'avoir un enfant infecté avec un test positif est donc augmentée de 1,6 fois avec le nouvel algorithme.

Le nouvel algorithme nous montre une meilleure spécificité pour détecter une infection materno-fœtale précoce : 85,3% (IC 95% [66.7%,100%]) versus 75% (IC 95% [52.3%,97.7%]). Il s'agit d'une différence significative (p=0,010). Les deux algorithmes ont la même sensibilité (92.9%) car un faux négatif est retrouvé à chaque fois.

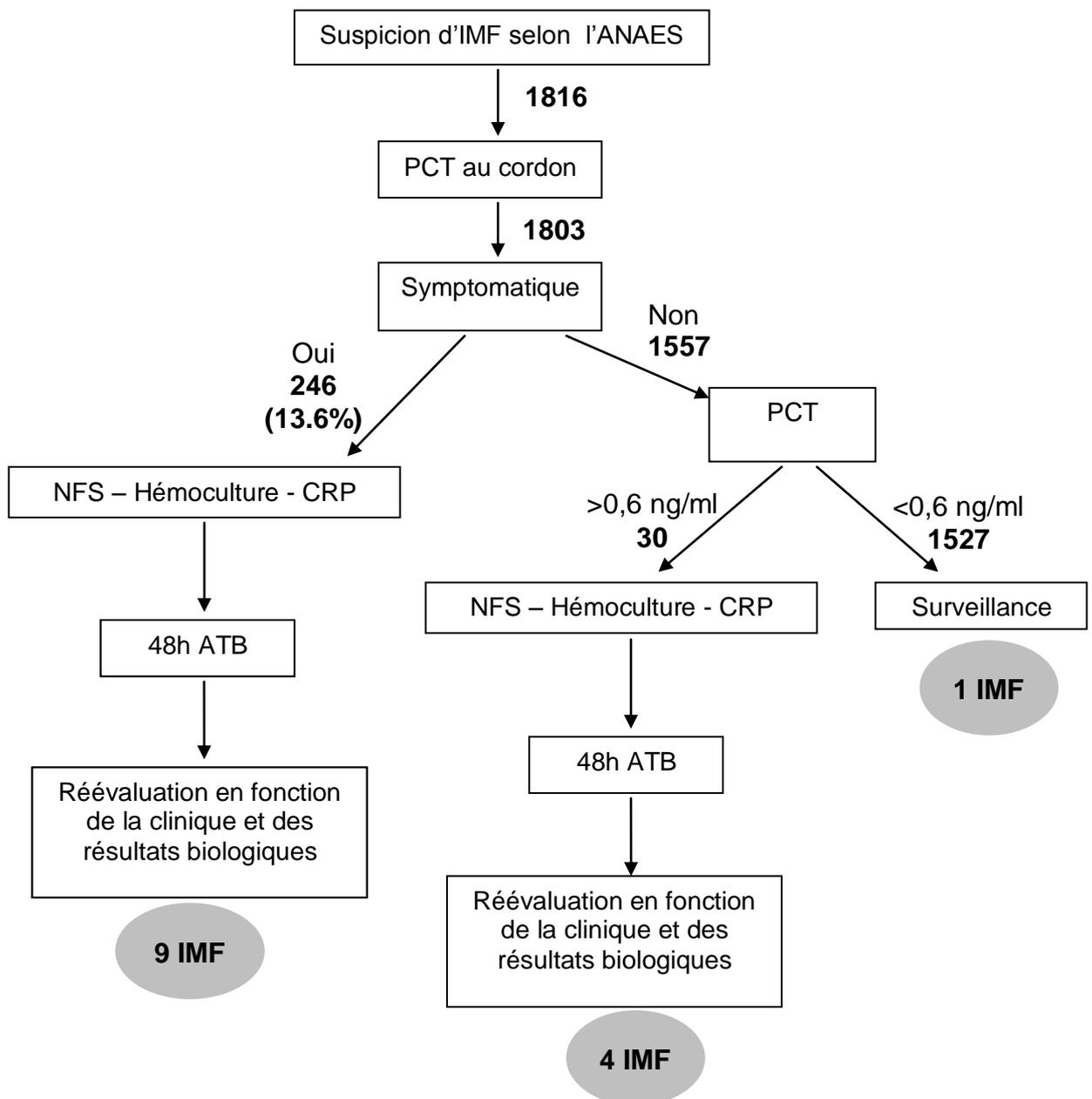
### 3.7. Répartition des nouveau-nés selon l'algorithme actuel



Parmi les nouveau-nés asymptomatiques, l'algorithme actuel a permis de détecter cinq IMF, dont un nouveau-né n'ayant pas de facteurs de risque, et présentant un liquide gastrique stérile.

### 3.8. Résultats de notre étude avec l'algorithme évalué

**Figure 7 : Algorithme évalué**



Avec l'algorithme évalué, seul un nouveau-né a été déclaré infecté par son état clinique. Il ne présentait pas de signes cliniques immédiats, et sa PCT au cordon s'est révélée négative. Son état s'est ensuite aggravé en suite de couche, et la surveillance habituelle a permis de diagnostiquer l'infection.

### 3.9. Comparaison des bilans biologiques réalisés selon les deux algorithmes

**Tableau IV : Bilans infectieux réalisés**

	<b>Nombre de bilans infectieux</b>	<b>%</b>
<b>Algorithme actuel</b> n= 1803	740	41
<b>Algorithme évalué</b> n=1803	277	15.3

L'application du nouvel algorithme permettrait de réduire de presque 40 % la réalisation de bilans infectieux de première intention. Cette diminution est significative ( $p < 0,05$ ).

### 3.10. Comparaison des antibiothérapies dans les deux algorithmes

**Tableau V : Antibiothérapies réalisées**

	<b>Nombre d'antibiothérapies</b>	<b>%</b>
<b>Algorithme actuel</b> n= 1803	235	13.1
<b>Algorithme évalué</b> n=1803	276	15.3

L'antibiothérapie ne serait pas diminuée avec l'application du nouvel algorithme, mais passerait de 13,1% à 15,3%.

### 3.11. Bilan économique des deux algorithmes

**Tableau VI : coût de revient de chaque algorithme**

	Algorithme actuel	Algorithme évalué
Bilan infectieux (NFS- CRP- Hémoculture) 34 €	740 27 160 €	277 9 418 €
Liquide gastrique 28,8 €	1735 49 968 €	
Culture du LG 7,20 €	1734 12 484,8 €	
PCT au cordon 21,6 €		1803 38 944,8 €
<b>Total</b>	<b>89 612,8 €</b>	<b>48 362,8 €</b>

Sur l'année étudiée, une économie de 41 250 euros aurait pu être réalisée avec l'algorithme étudié, du fait de la diminution des bilans biologiques. Nous rappelons ici qu'un dosage de la PCT au cordon vaut 21,6 €, mais qu'au CHU de Nantes il ne coûte que 12 €.

Cette économie est d'autant plus importante que l'on y ajoute les coûts des antibiothérapies ainsi que de l'hospitalisation associée.

# Troisième Partie : Discussion

Les résultats de notre étude montrent que le nouvel algorithme évalué intégrant la PCT au cordon dans le dépistage des infections materno-fœtales a une bonne valeur diagnostique. Il permet en effet de dépister autant de nouveau-nés que l'algorithme actuel avec une spécificité supérieure (85,3% vs 75%), tout en diminuant le nombre de bilans infectieux (15,3% vs 41%) ainsi que le coût global de la prise en charge de ces nouveau-nés.

## 1. La population de l'étude

Notre étude a permis de diagnostiquer 14 nouveau-nés infectés, soit 0,35% des naissances sur cette période, et 0,77% des nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale. L'IMF reste un événement rare, parmi nos 14 enfants infectés, 3 sont infectés certains, ce qui représente une incidence de 0,76 ‰, et 11 enfants sont probablement infectés soit 2,8 ‰.

Ces données sont concordantes avec ce que nous rapporte la littérature. En 2002, L'ANAES dans ses recommandations [1] se base sur 1 à 4 ‰ infections certaines, et 3 à 8 ‰ infections probables. En 2010, Joram et al. [3] retrouvent 1,2% d'IMF dans leur population, avec une incidence de 0,24 ‰ d'infections certaines et 1,8 ‰ d'infections probables. Aux Etats Unis, le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [2] ne retrouve que 0,34 à 0,37 infections certaines pour 1000 naissances. Il est important de rappeler que cette dernière étude ne compte que les infections néonatales dues au Streptocoque du groupe B, et qu'aucun liquide gastrique n'étant réalisé, les infectés probables n'y sont donc pas représentés.

### 1.1. Infectés certains

Dans notre population, trois enfants ont été classés comme « infectés certains ». Le premier est infecté par le Streptocoque B. Il est né à 41 SA et 2 jours, avec un poids de 4300 grammes. Les prélèvements infectieux ont été réalisés devant une fièvre maternelle, un liquide amniotique méconial et des anomalies du rythme cardiaque fœtal. Cet enfant s'est mal adapté à la vie extra-utérine avec un Apgar à 5 à 10

minutes de vie, expliqué par une détresse respiratoire et une hypotonie. La procalcitonine au cordon est positive à 160,84 ng/ml, le liquide gastrique et l'hémoculture ont identifié un Streptocoque B. La CRP est augmentée à 105 mg/l. Ce nouveau-né a été hospitalisé 15 jours afin de recevoir une antibiothérapie par Claforan®. (Nouveau-né n°1 annexe 6)

Le deuxième enfant, né à 32 SA et 6 jours, est infecté par Streptocoque du groupe *mitis oralis* identifié par le liquide gastrique et l'hémoculture. Cet enfant a bénéficié d'une antibioprofylaxie in-utéro devant une rupture des membranes de plus de 18 heures. A la naissance, il a présenté une détresse respiratoire et a été hospitalisé et traité par Claforan® pendant 8 jours. (nouveau-né n°2)

Le dernier nouveau-né infecté certain est né à 31 SA, pesait 1110 grammes, avec un Apgar à 10/10 mais a présenté une détresse respiratoire dans les deux premières heures de vie. Le prélèvement du liquide gastrique est stérile, la PCT est augmentée à 1,65 ng/ml ainsi que la CRP (40 mg/l). L'infection materno-foetale pour cet enfant est prouvée, avec la transmission de syphilis congénitale associée au CMV. Cet enfant a bien entendu été traité par Penicilline G et Valganciclovir pendant 35 jours au total. (Nouveau-né n°12)

## 1.2. Infectés possibles

Nous n'avons pas considéré comme infectés les enfants classés « infectés possibles ». Parmi les quatre enfants constituant ce groupe, deux ont été classés a posteriori possiblement infectés par le germe *Escherichia coli*. Les deux enfants sont nés à 38 SA, eutopes. Ils n'ont pas présenté de difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine, et n'ont pas été symptomatiques. Le prélèvement de liquide gastrique est revenu positif à *Escherichia coli* pour les deux nouveau-nés, ainsi que la placentoculture pour l'un d'entre eux. La procalcitonine au cordon était négative. Un bilan infectieux a été réalisé chez ces enfants, ne montrant pas de syndrome inflammatoire. Ils ont été traités 7 jours par Claforan®, et hospitalisés 12 et 19 jours. Un autre enfant a été considéré comme possiblement infecté par le streptocoque B. Il s'agit d'un enfant né à 35 SA, pesant 2210g, d'Apgar 10/10. Le liquide gastrique, la PCT et la placentoculture ont été prélevés à la naissance devant un prélèvement vaginal positif au Streptocoque B. Le liquide gastrique ainsi que la placentoculture sont revenus positifs pour ce même germe. La PCT était élevée (45,75 ng/ml). Cet enfant est resté asymptomatique, et sa CRP a légèrement augmenté (45 mg/l). Il a

été hospitalisé 11 jours pour recevoir une antibiothérapie par Claforan® puis amoxicilline. Le dernier enfant classé « infecté possible » est né à 39 SA, il était eutrophe et s'est bien adapté à la vie extra-utérine. L'examen direct du liquide gastrique a identifié un bacille gram négatif. La PCT était positive à 21,47 ng/ml. Cet enfant n'a pas montré de syndrome inflammatoire majeur (CRP = 34 mg/l), et la culture du liquide gastrique s'est finalement révélée stérile. Il a finalement été traité 8 jours par Claforan® puis Rocéphine®.

## **2. Les limites de l'étude**

La principale limite de cette étude est son caractère monocentrique. Au CHU de Nantes, la PCT étant déjà utilisée depuis plusieurs années, les équipes médicales ont pris l'habitude de l'intégrer dans leur démarche diagnostique aux côtés du liquide gastrique, alors que l'algorithme que nous évaluons n'est pas encore appliqué ; cela crée donc un biais. En effet, les pédiatres ayant pris l'habitude de travailler avec la PCT, le nombre d'antibiothérapies dans l'algorithme actuel a déjà diminué.

Pour s'affranchir du caractère monocentrique de notre étude, il faudrait réaliser d'autres études dans différents centres hospitaliers n'intégrant pas la PCT, afin de comparer sa valeur diagnostique.

De plus, dans la deuxième partie de l'étude, les facteurs de risque des nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale n'ont pas été comptés, en considérant que les prélèvements en salle de naissance ont été réalisés en respectant les recommandations de l'ANAES, dans le but de simplifier le recueil de données.

## **3. Comparaison des deux algorithmes**

Le nouvel algorithme évalué ne tient plus compte du liquide gastrique mais intègre la PCT. Notre étude montre qu'avec cet algorithme la spécificité est meilleure (85,3 % vs 75 %), de façon significative ( $p= 0,010$ ).

Grâce au monogramme de Bayes, nous pouvons voir que lorsque la PCT est en dessous de la valeur seuil de 0,6 ng/ml, le risque pour le nouveau-né d'être infecté est très faible (proche de zéro). Au contraire, lorsque la PCT est augmentée au-delà

de 0,6 ng/ml, le nouvel algorithme permet de dépister 1,6 fois plus de nouveau-nés que l'algorithme actuel.

Nous remarquons que les deux algorithmes n'ont pas une fiabilité absolue, car dans chacun nous avons retrouvé des faux négatifs, c'est-à-dire des enfants infectés, qui n'ont pas été diagnostiqués avec l'algorithme mais grâce à la surveillance habituelle en maternité.

Avec l'algorithme actuel, un nouveau-né infecté a été rattrapé en maternité, et traité ensuite. Cet enfant est né à 39 SA et 2 jours, il pesait 3385 grammes et son Apgar à 5 minutes était de 10. Le liquide gastrique n'a pas été prélevé, mais une PCT l'a été devant des anomalies du rythme cardiaque fœtal. Un circulaire a été retrouvé à la naissance. L'enfant était initialement asymptomatique, puis devant une hypotonie à 5 heures de vie, un bilan infectieux a été prélevé. L'hémoculture et la CRP étaient négatives, la PCT est revenue augmentée à 2,95 ng/ml. La CRP de contrôle à 24 heures de vie s'est révélée positive (49,7 mg/l). Il a donc été traité immédiatement par Claforan® IV 4 jours puis per-os 6 jours et est resté hospitalisé en néonatalogie 4 jours. (nouveau-né n°8)

Avec le nouvel algorithme, un nouveau-né aurait également été écarté, il s'agit du n°6. Cet enfant est né à 41 SA et 4 jours, avec un poids de naissance de 4455 grammes, et un Apgar à 10/10. Devant un antécédent maternel de portage vaginal du streptocoque B, une antibioprofylaxie a été réalisée. Un liquide gastrique et une PCT ont été prélevés suite à des anomalies du rythme cardiaque fœtal, et un liquide amniotique méconial. La PCT était négative (0,097 ng/ml), et la culture du liquide gastrique a retrouvé un Streptocoque B. L'enfant est resté asymptomatique. Le bilan infectieux réalisé était négatif initialement, mais la CRP de contrôle à 24 heures de vie s'est positivée (74 mg/l). Le nouveau-né a donc été traité par Claforan® IV 1 jour, puis 4 jours per-os. Sa CRP est rapidement descendue. Il a été classé comme infecté probable.

Ces deux enfants vont aujourd'hui très bien.

Il est important de rappeler que 95 % des nouveau-nés infectés présentent des signes cliniques dans les 48 premières heures. Il est donc essentiel de permettre une surveillance adaptée aux enfants suspects d'IMF en maternité, durant tout le séjour, par les équipes soignantes.

Cette surveillance accrue est indispensable car 10 % des enfants infectés décèdent, et 10 à 30 % garderont des séquelles.

## 4. Utilisation du liquide gastrique

Le nouvel algorithme évalué ne prend plus en compte le liquide gastrique pour conclure sur le statut infectieux des nouveau-nés. Dans notre étude, la majorité des résultats entre l'examen direct et la culture sont discordants, en effet seuls 3,4 % des résultats de la culture du liquide gastrique correspondent à l'identification par l'examen direct. Dans notre étude, 55,7 % des cultures sont revenues positives à *Escherichia coli*, et 22,3 % au Streptocoque B. Cette différence est en partie due à la prévention contre le streptocoque B faite au 9<sup>ème</sup> mois et en salle de naissance. Pour seulement quatre enfants infectés, une adaptation thérapeutique a pu être réalisée à la suite du résultat de la culture gastrique. Cette adaptation est souvent tardive du fait de la durée de la mise en culture.

Nous devons donc nous poser la question de la fiabilité de cet examen, auquel s'ajoute son caractère invasif pour le nouveau-né. Nous rappelons également que nous sommes le seul pays à utiliser le liquide gastrique dans le diagnostic de l'infection materno-fœtale, et que son interprétation est souvent difficile avec une discordance entre l'examen direct et la culture, qui ne permet pas une antibioprophylaxie probabiliste optimale à spectre plus étroit.

De plus, la quantité de prélèvements de liquide gastrique est considérable : 46,2% des nouveau-nés en ont bénéficié au cours de l'année étudiée. Ce chiffre est représentatif des prélèvements de liquide gastrique réalisés au cours des dernières années au CHU de Nantes (annexe n°5).

## 5. Utilisation de la PCT

Le nouvel algorithme évalué tient compte de la valeur de la procalcitonine au cordon pour poser le diagnostic de l'infection materno-fœtale, et adapter la prise en charge. Dans notre étude, la procalcitonine au cordon s'est révélée prédictive d'une infection néonatale en identifiant 92,8 % des nouveau-nés infectés (un enfant infecté sur 14 avait une PCT au cordon négative et est resté asymptomatique). Le nombre de faux positifs est restreint car seulement 13% des enfants ont présenté un taux de

procalcitonine supérieur à la normale ou ont été symptomatiques à deux heures de vie alors qu'ils n'étaient pas infectés.

Nous avons montré que le nouvel algorithme était plus spécifique que l'ancien pour dépister une infection materno-fœtale (85.3% vs 75%,  $p=0,010$ ).

Grâce au monogramme de Bayes, nous avons prouvé qu'une procalcitonine positive permet de diagnostiquer une infection materno-fœtale dans 25 % des cas, et lorsque celle-ci est négative, le pourcentage d'infection materno-fœtale s'approche de zéro. Nous pouvons remarquer que l'utilisation unique de la PCT diagnostique de façon plus fiable les enfants infectés par rapport au nouvel algorithme (20 % vs 5 %,  $p=0,0045$ ), mais il est important de rappeler qu'on ne peut s'affranchir de l'état clinique de l'enfant et de ses symptômes pour ne pas rater une infection materno-fœtale qui, non traitée, aurait de graves conséquences, au risque de traiter inutilement des enfants.

Dans notre cohorte, 12 des 14 nouveau-nés ont une PCT supérieure au seuil de positivité. La PCT est comprise entre 0,097 et 160,84 ng/ml. Les deux nouveau-nés infectés présentant une PCT négative sont nés à terme et eutrophes. Le premier est le nouveau-né n°6 décrit précédemment, qui constitue le faux négatif de l'algorithme évalué. Le deuxième enfant (appelé « S ») est probablement infecté par le Streptocoque B. Il a présenté des signes cliniques d'infection materno-fœtale : hypotonie et teint gris. Sa PCT était négative (0,42 ng/ml), les bilans infectieux réalisés ont découvert un léger syndrome inflammatoire (CRP=56 mg/l). Le liquide gastrique et la placentoculture sont revenus positifs au Streptocoque B. Cet enfant a donc reçu une antibiothérapie par Claforan® et Amoxicilline pendant 3 jours par voie intra-veineuse puis 4 jours per-os.

Dans la littérature, la procalcitonine dosée au cordon est souvent comparée à d'autres marqueurs spécifiques de l'infection tels que la CRP ou l'interleukine 6 (IL-6). La CRP est un marqueur d'inflammation bien connu, souvent dosé à deux reprises lors des infections materno-fœtales, à H12 et H24, afin d'évaluer son évolution. La CRP est un marqueur fiable à partir de 12 heures de vie. Dans différentes études [4, 12, 13], les auteurs comparent les valeurs pronostiques de la PCT, la CRP et l'IL-6. Dans deux études sur les trois, les auteurs retrouvent une meilleure sensibilité de la PCT (82 à 88.9 %) par rapport à celle de la CRP (50 à 73 %). Ils montrent également que la PCT est plus fiable si elle est dosée précocement, afin de s'affranchir de son pic physiologique. Boo NY et al. [13] soulèvent le fait qu'une PCT négative permettrait d'exclure une infection, alors qu'une CRP élevée en ferait le diagnostic. Cette idée est confirmée par Joram et al. [4] : la valeur prédictive négative de la PCT est

meilleure que celle de la CRP. D'autres auteurs [23,24] suggèrent pour dire que la PCT seule ne suffit pas à diagnostiquer une infection néonatale tardive, et qu'elle doit être utilisée en complément de la CRP pour permettre une prise en charge optimale.

## **6. Les examens complémentaires**

Avec le nouvel algorithme, nous montrons une diminution significative du nombre de bilans infectieux réalisés : 15,3 % versus 41 % avec l'algorithme actuel intégrant le liquide gastrique ( $p < 0,05$ ). Le nouvel algorithme est plus discriminant car un seul marqueur biologique est utilisé.

Les nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale sont nombreux dans nos maternités (46,2 % dans notre cohorte), et sont soumis à une prise en charge lourde, avec de nombreux examens, responsables de douleur et stress. Il est donc important de diminuer ces interventions répétées pour améliorer le confort des nouveau-nés. La réalisation de ces bilans sanguins nécessite une quantité minimale de sang à chaque fois, et peut entraîner chez les plus petits d'entre eux une anémie ainsi qu'une spoliation sanguine.

## **7. Les antibiothérapies**

Les résultats de cette étude ne nous permettent pas de conclure quant à la diminution de l'utilisation des antibiothérapies comme nous l'avions pensé.

Lors de la première partie, C LAURANS [10] a montré une diminution significative des antibiothérapies néonatales avec le nouvel algorithme évalué par rapport à l'actuel (13,1 % vs 16,7 %,  $p = 0,000001$ ). Au terme de l'étude nous avons recalculé ces antibiothérapies et nous ne retrouvons pas de diminution significative : 13,1 % avec l'algorithme actuel contre 15,3 % avec celui évalué.

Cette différence peut être expliquée par le fait que dans l'algorithme que nous avons évalué, nous avons tenu compte de toutes les antibiothérapies qui auraient dû être réalisées devant les nouveau-nés suspects d'IMF. En réalité, nous savons que les équipes pédiatriques ne traitent pas tous ces nouveau-nés. Ceux qui sont asymptomatiques sans signes de gravité avec un résultat de PCT au cordon bas ne reçoivent pas d'antibiotiques. Il y a donc une différence entre les antibiothérapies réellement administrées et celles qui théoriquement devraient être faites, et cela explique notre différence d'utilisation entre les deux algorithmes. Nous remarquons

cependant que le nombre d'antibiothérapies a tendance à diminuer depuis la mise en place de l'expérimentation de la PCT : de Juillet 2005 à Septembre 2008 on note 21,05% d'antibiothérapies en cas de suspicion d'IMF, de Mars 2011 à Mars 2012 une diminution est déjà identifiable avec 16% d'antibiotiques utilisés et de Mars 2012 à Novembre 2012 seulement 13,4% d'antibiotiques sont répertoriés.

Avec l'algorithme que nous souhaitons mettre en place, le nombre d'antibiothérapies pourrait être diminué chez les nouveau-nés asymptomatiques présentant une PCT positive. Dans notre cohorte nous avons 30 enfants dans cette situation. Seulement 13 de ces 30 enfants ont reçu une antibiothérapie. Ce chiffre nous montre que les pédiatres ne traitent pas tous les nouveau-nés en fonction de la PCT seule. Néanmoins, 9 de ces enfants auraient pu ne pas recevoir d'antibiotiques, ils ont été traités devant une PCT positive et un léger syndrome inflammatoire. Les quatre autres enfants ont reçu une antibiothérapie devant un liquide gastrique positif au Streptocoque B ou à *Enterococcus faecalis*.

Nous nous posons donc la question de diminuer encore l'utilisation des antibiothérapies. Pour cela il nous apparaît essentiel de différencier les nouveau-nés à terme des prématurés. Chez le deuxième groupe d'enfants, les antibiotiques sont plus souvent utilisés car il s'agit d'une population fragile qui présente des signes cliniques que nous ne pouvons pas interpréter comme seulement liés à une IMF ou à la prématurité. Il devient donc indispensable de ne pas suivre la même démarche thérapeutique pour les nouveau-nés prématurés et ceux à terme. Le nombre d'antibiothérapies pourrait donc diminuer plus facilement dans le groupe des enfants nés à terme.

La stratégie actuelle consiste à traiter par une antibiothérapie à large spectre les enfants suspects d'IMF. L'étude de Stocker et al. [6] montre que 82 % des enfants suspects d'IMF reçoivent une antibiothérapie probabiliste à large spectre alors que seulement 18 % d'entre eux sont classés comme infectés probables et 1% comme infectés certains. Cette utilisation abusive ne serait pas sans conséquences pour l'enfant et entraînerait une modification de la flore microbienne ainsi que l'émergence de bactéries multi-résistantes. Comme l'explique C Gras et al. [7], le traitement des infections materno-fœtales est la principale source d'utilisation d'antibiotiques dans la période néonatale. Ces antibiothérapies probabilistes à large spectre seraient responsables de perturbation de la flore digestive bénéfique en diminuant l'exposition aux bactéries, ce qui pourrait être responsable d'allergies. L'utilisation abusive serait

également responsable d'obésité, de diabète de type 2 et de maladies inflammatoires du tube digestif.

Il apparaît donc essentiel de diminuer le nombre de ces antibiothérapies néonatales afin de réduire le risque pour l'enfant et de diminuer également le coût de la prise en charge.

## **8. Le bilan économique**

Sur un an d'étude, la diminution du nombre de bilans infectieux réalisés avec l'algorithme étudié aurait permis une économie de 41 250 euros. Cette somme ne représente que le coût des bilans infectieux réalisés en plus des liquides gastriques et de la PCT. Il faut y ajouter le coût de l'hospitalisation, qui diminue avec l'algorithme intégrant la PCT, ainsi que le coût des antibiothérapies, qui tend également à diminuer. Rappelons que la réalisation d'un liquide gastrique coûte 28,8 € alors qu'une PCT au cordon ne coûte que 21,6 € ; cette différence est non négligeable compte tenu du nombre d'exams réalisés par an.

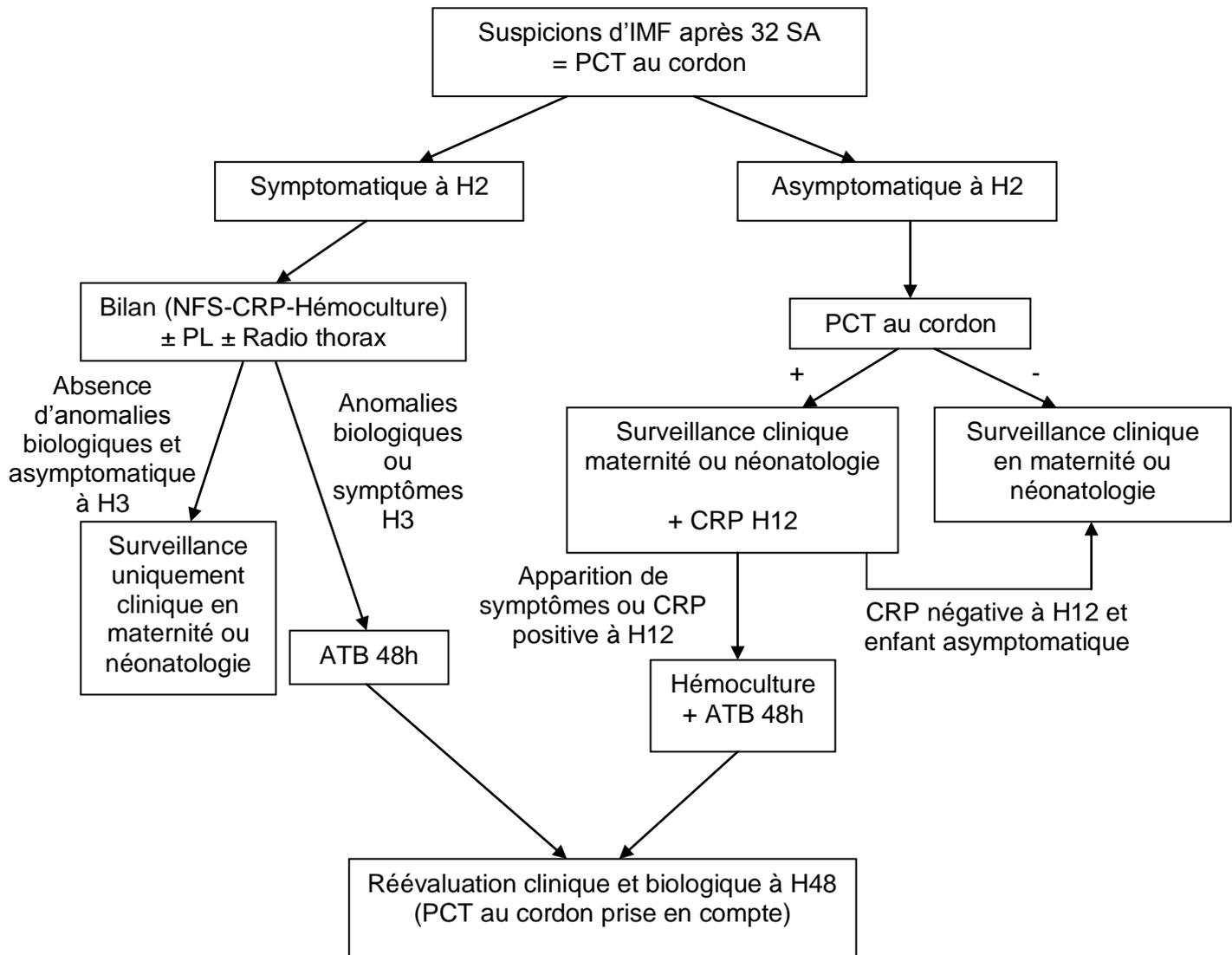
Il est important de prendre en considération l'aspect économique de cet algorithme devant les contraintes actuelles des centres hospitaliers. Il devient nécessaire de faire des économies, et le nouvel algorithme s'intégrerait tout à fait dans cet objectif.

## **9. Modifications de l'algorithme étudié**

Suite à tous nos résultats, nous pouvons proposer une modification de notre algorithme, dans le but de pouvoir diminuer le nombre d'antibiothérapies. Cette amélioration ne concerne que les enfants suspects d'infection materno-fœtale nés après 32 SA.

Les enfants nés avant 32 SA ne sont pas pris en compte dans cette proposition car nous considérons qu'un nouveau-né grand prématuré présente dans la grande majorité des cas des signes cliniques à la naissance et qu'il est impossible de ne pas les prendre en compte, ne sachant pas s'il s'agit d'une infection ou d'une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine. L'antibiothérapie sera donc prescrite plus facilement pour ces enfants nés prématurément du fait de leur grande fragilité.

**Figure 8 : nouvel algorithme modifié**



Cette modification de l'algorithme permettrait de limiter les antibiothérapies chez les enfants asymptomatiques ou n'ayant pas de signes biologiques d'infection. En effet, chez les enfants asymptomatiques ayant une PCT positive, la réalisation d'une simple CRP à 12 heures de vie (au lieu d'un bilan complet), limiterait l'utilisation des antibiotiques. Lorsque la CRP est négative et l'enfant toujours asymptomatique, la surveillance habituelle en maternité ou néonatalogie serait effectuée. En revanche, dès lors que la CRP devient supérieure à 20 mg/l ou que l'enfant présente des symptômes, une hémoculture sera réalisée en même temps que la mise en place

d'antibiotiques par voie intra-veineuse. Cela limite le nombre de prélèvements fait à l'enfant.

Pour un nouveau-né symptomatique, un bilan infectieux sera toujours réalisé à H2. Si l'enfant est asymptomatique à H3 et que les résultats des bilans biologiques ne montrent pas d'anomalies, l'état clinique de l'enfant sera surveillé, sans autre contrôle biologique. Si les résultats du bilan infectieux sont anormaux, c'est-à-dire une CRP supérieure à 20 mg/l, des globules blancs > 25 000 ou < 4 000 et des plaquettes < 150 000, l'enfant recevra des antibiotiques pendant 48 heures.

Dans chaque situation (enfant asymptomatique avec PCT positive ou enfant symptomatique et bilan perturbé) après les 48 heures d'antibiothérapie, une réévaluation clinique et biologique sera faite. La valeur de la procalcitonine au cordon sera bien entendue utile pour la décision d'arrêt des antibiotiques.

## **10. Le rôle de la sage-femme**

La sage-femme, par son implication au sein du suivi de la grossesse et de l'accouchement, est à même de faire le diagnostic des facteurs de risques d'infection materno-fœtale au cours de la grossesse et en salle d'accouchement.

En effet, un grand nombre de femmes font suivre leur grossesse par une sage-femme. Au cours du 9<sup>ème</sup> mois, elle est amenée à réaliser le prélèvement vaginal à la recherche du Streptocoque B, permettant ainsi le dépistage qui influencera la conduite à tenir lors de l'accouchement.

La sage-femme en salle de naissance tient un rôle essentiel quant au diagnostic des facteurs de risques d'IMF et à la mise en œuvre du respect des recommandations de l'ANAES.

L'application du nouvel algorithme sera facile car l'utilisation de la PCT au cordon dans les suspicions d'IMF est déjà réalisée au CHU de Nantes, et les sages-femmes de salle de naissance ont pris l'habitude de réaliser ce prélèvement.

L'analyse des pratiques montre que les recommandations de l'ANAES sont plutôt bien respectées au CHU de Nantes, et nous en avons tenu compte dans notre recueil de données en considérant que les prélèvements en salle de naissance avaient été réalisés en suivant les recommandations de l'ANAES et le protocole du service. Cependant il s'avère que cela n'est pas toujours appliqué, expliquant des prélèvements a priori non justifiés, par exemple lorsqu'une cause obstétricale est

retrouvée devant des anomalies du rythme cardiaque fœtal (circulaire du cordon) alors que les recommandations précisent qu'il n'y a pas d'indication à réaliser ces prélèvements. Pourtant un enfant a bénéficié de cette stratégie de prélèvement (anomalies du rythme cardiaque fœtal et circulaire du cordon à la naissance). Devant une hypotonie néonatale en maternité, un bilan infectieux a été réalisé ainsi qu'une cinétique de la CRP. L'enfant a été traité par antibiotiques en raison d'une élévation de la CRP. A la naissance la PCT était elle aussi augmentée à 2,95 ng/ml. Pour cet enfant, les prélèvements qui ont été faits en dehors des recommandations se sont pourtant avérés utiles pour sa prise en charge. Au contraire, dans certains cas comme une prématurité non consentie, les prélèvements ne sont pas réalisés alors qu'ils devraient l'être selon les recommandations de l'ANAES. Il devient alors indispensable pour les sages-femmes travaillant au bloc obstétrical d'être attentives au respect des protocoles du service, régulièrement actualisés, et de suivre des formations dans le cadre du développement professionnel continu, afin de toujours être en mesure de respecter les dernières recommandations dans leur champ de compétence. Ces mises à niveaux sont d'autant plus essentielles que les sages-femmes du CHU de Nantes ont l'habitude de changer régulièrement de service, et doivent donc appréhender les modifications qui peuvent être intervenues pour la prise en charge des patientes et des nouveau-nés.

Le rôle de la sage-femme devient primordial en suites de couches pour la surveillance du nouveau-né. De part ses compétences, la sage-femme se doit de promulguer les soins nécessaires à la prise en charge du nouveau-né en maternité. Elle doit élaborer son diagnostic avec le plus grand soin, et s'entourer de personnel compétant. (Articles R.4127-325 et R.4127-326 du Code de Déontologie des sages-femmes)

Comme nous l'a montré notre étude, quelque soit l'algorithme utilisé (avec ou sans PCT), une infection néonatale a été diagnostiquée en suites de couches. Ces deux enfants vont aujourd'hui très bien.

L'un des 2 cas est d'autant plus significatif qu'il a été diagnostiqué grâce à la surveillance clinique de la sage-femme et de l'auxiliaire de puériculture, en maternité. Cet enfant est né à 39 SA et 2 jours, pesant 3385 grammes et d'Apgar 10 à 5 minutes Il était initialement asymptomatique, puis devant une hypotonie à 5 heures de vie, un bilan infectieux a été prélevé. L'hémoculture et la CRP étaient négatives, la PCT (prélevée pour anomalies du rythme cardiaque fœtal en cours de travail, même si un circulaire du cordon pouvait expliquer ces anomalies) est revenue augmentée à 2,95 ng/ml. La CRP de contrôle à 24 heures de vie s'est révélée positive (49,7 mg/l).

Il a donc été traité immédiatement par Claforan® IV 4 jours puis per-os 6 jours et est resté hospitalisé en néonatalogie 4 jours.

La surveillance réalisée quotidiennement par la sage-femme prend en compte le contrôle de la température, de l'alimentation, du poids, des fonctions d'évacuations et du comportement global de l'enfant. Cette attention particulière permet de détecter les premiers signes d'aggravation de l'état clinique du nouveau-né : geignements, signes de lutte respiratoire, hypotonie, teint gris, difficulté de régulation thermique (hypothermie ou hyperthermie), mauvaise prise alimentaire voire perte de poids, selles et urines en quantité anormale. L'apparition d'un de ces signes doit être considéré comme pathologique, le nouveau-né doit être considéré comme infecté jusqu'à preuve du contraire.

La sage-femme est donc le professionnel de santé le plus à même de pouvoir dépister les nouveau-nés en maternité qui auraient échappé au dépistage précoce en salle de naissance.

# Conclusion

Le diagnostic de l'infection materno-fœtale est une priorité pour tous les soignants en maternité. Même si son incidence a nettement diminué depuis la mise en place du dépistage du Streptocoque B au 9<sup>ème</sup> mois de grossesse et de l'antibioprophylaxie associée, il est important de limiter les conséquences graves d'une infection néonatale précoce en la diagnostiquant de façon sûre.

Au terme de l'étude DIACORD, nous sommes en mesure de proposer un nouvel algorithme de prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale. La procalcitonine est un nouveau marqueur permettant le diagnostic plus facile de l'infection néonatale précoce, tout en tenant compte de l'état clinique de l'enfant. La mise en place de ce nouvel algorithme permettra de dépister autant de nouveau-nés que l'ancien, tout en diminuant la lourdeur de la prise en charge des enfants, c'est-à-dire en limitant la réalisation de bilans infectieux néfastes et, à terme, le nombre d'antibiothérapies abusives délétères pour les nouveau-nés.

Il nous semble intéressant d'affiner notre algorithme en différenciant les nouveau-nés prématurés, qui nécessitent une hospitalisation plus longue avec un recours plus fréquent aux antibiotiques, des enfants nés à terme chez lesquels l'antibiothérapie pourrait être diminuée.

Afin de s'affranchir du caractère monocentrique de notre étude, nous proposons de la poursuivre dans d'autres centres hospitaliers n'utilisant pas la procalcitonine actuellement. Une validation externe prospective de cet algorithme sur une vaste population randomisée est prévue : il s'agit de l'étude DIACORD, qui regroupe plusieurs maternités volontaires : St Joseph Paris, Cochin-Port Royal Paris, Robert Debré Paris, Brest, Angers, Rennes, Poitiers, Tours, St Briec, La Rochelle, Bordeaux, Bayonne. De part ses nombreuses participations aux études concernant la PCT, la CHU de Nantes serait tout à fait en mesure de participer à cette étude multicentrique.

# Bibliographie

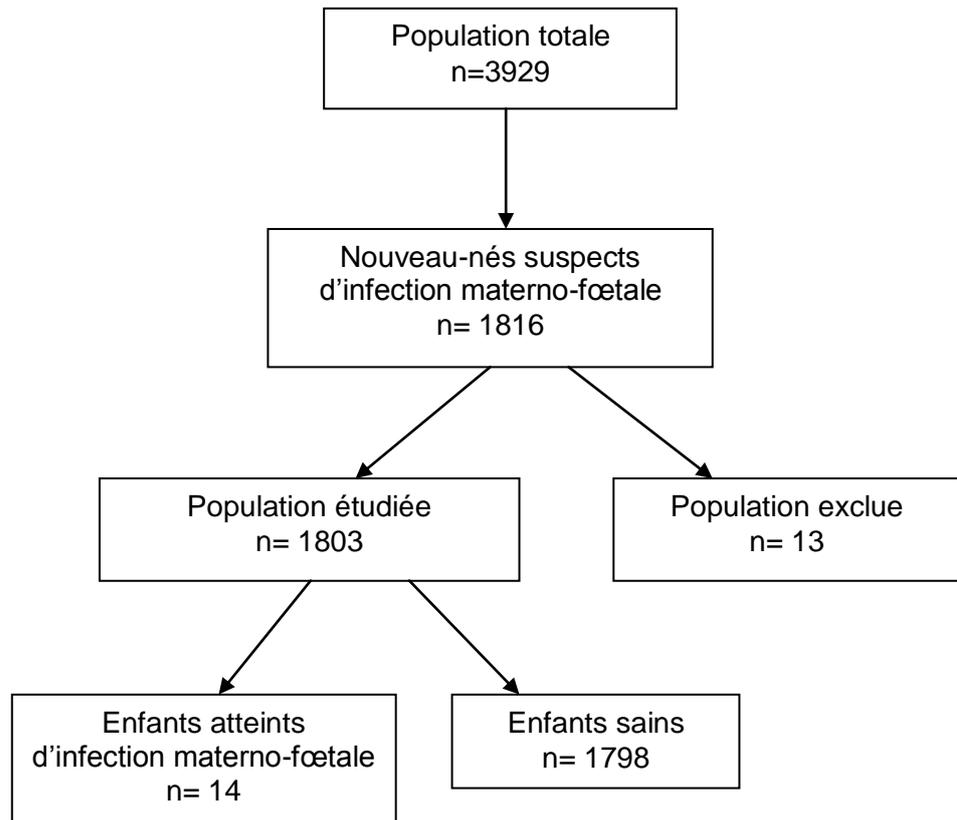
- 1) AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. Recommandations pour la pratique clinique. Paris : ANAES 2002
- 2) CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. MMWR Recomm Rep 1996;45:1-24
- 3) JORAM N, MULLER J-B, 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 & Infectious Diseases. 12 févr 2011;30(8):1005-1013.
- 4) 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 Ed. janv 2006;91(1):F65-F66.
- 5) GENDREL D, ASSICOT M, RAYMOND J, ET AL. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. J. Pediatr. avr 1996;128(4):570-573.
- 6) STOCKER M, HOP WCJ, VAN ROSSUM AMC. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPInS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on Duration of antibiotic Therapy in suspected neonatal early-onset Sepsis: A multi-centre randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. BMC pediatrics. 2010;10(1):89.
- 7) GRAS-LE GUEN C, LAUNAY E, COLAS H ET AL. Microbiote intestinal et antibiothérapie périnatale. J Anti-infectieux, 2011 Juin;(13) :p103-8

- 8) COTTINEAU M. Valeur diagnostique des critères de suspicion d'infection bactérienne néonatale 9ans après les recommandations de l'ANAES. Mémoire sage-femme: Nantes, 2010.
- 9) JORAM N. La procalcitonine dosée au cordon : un marqueur précoce d'infection materno-fœtale. Thèse de médecine : Nantes, 2004.
- 10) LAURANS C. Valeur diagnostic d'un nouvel algorithme dans l'infection materno-fœtale incluant la procalcitonine. Mémoire sage-femme : Nantes, 2011.
- 11) LOPEZ SASTRE JB, SOLIS DP, SERRADILLA VR ET AL. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. BMC Pediatr. 2007 Feb 26;7:9.
- 12) BOO NY, NOR AZLINA AA, ROHANA J. Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test kit for early diagnosis of neonatal sepsis. Singapore Med J. 2008 Mar;49(3):204-8.
- 13) 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 Jan;49(1):60-8
- 14) TURNER D, HAMMERMAN C, RUDENSKY B ET AL. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006 Jul;91(4):F283-6.
- 15) VOULOUMANOU EK, PLESSA E, KARAGEORGOPOULOS DE, ET AL. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Medicine. 5 mars 2011;37(5):747-762.
- 16) BLOND MH, POULAIN P, GOLD F ET AL. Infection bactérienne maternofoetale. Encycl Med Chir 2004. 5-040-c-10

- 17) MAIRE F, HERAUD MC, LORIETTE Y ET AL. Intérêt de la procalcitonine dans les infections néonatales. Arch Pediatr 1999 ;6 :503-9
- 18) BOHNHORST B, LANGE M, BARTELS D, ET AL. Procalcitonin and valuable clinical symptoms in the early detection of neonatal late-onset bacterial infection. Acta Pædiatrica 2011 ISSN 0803–5253
- 19) KUHN P, ESCANDE B, RIVERA S, ET AL. Procalcitonine et infection néonatale. Archives de pédiatrie 11, 2004 : 585–6
- 20) ALTUNHAN H, ANNAGUR A, ORS R, ET AL. Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. International Journal of Infectious Diseases 15, 2011: 854-8
- 21) THIBAUDON BAVEUX C, STROEBEL NOGUER A, BOULARD MALLET .I ET AL. Prévention des infections bactériennes néonatales précoces à streptocoque B: L'expérience du CHRU de Lille en 2005. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008 ;37(4);392-99.
- 22) LABENNE M, MICHAUT F, GOUYON J-B. Observance et impact des recommandations concernant l'antibiothérapie des infections materno-fœtales précoces (ANAES 2002). In XXXIVe Journées Nationales de Médecine Périnatale. Arnette Rueil-Malmaison 2004 : 51-62
- 23) LÓPEZ SASTRE, JBPÉREZ S, ROQUES SERRADILLA V ET AL. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. BMC Pediatr. 2006 May 18;6:16.
- 24) BALLOT D.E, PEROVIC O, GALPIN J ET AL. Serum procalcitonin as an early marker of neonatal sepsis. S Afr Med J. 2004 Oct;94(10):851-4.
- 25) KORDEK A, HAŁASA M, PODRAZA W. Early detection of an early onset infection in the neonate based on measurements of procalcitonin and C-reactive protein concentrations in cord blood. Clin Chem Lab Med. 2008;46(8):1143-8.

# Annexes

## Annexe n° 1 : Flow-chart (Mars 2011 à Mars 2012)



## Annexe n°2 : Tableau de contingence sur la valeur diagnostique de la PCT

	Infectés	Non infectés	
PCT +	12	49	<b>61</b>
PCT -	2	1740	<b>1742</b>
	<b>14</b>	<b>1789</b>	<b><u>1803</u></b>

**Annexe n°3 : Tableau de contingence sur la valeur diagnostique de l'algorithme  
actuel**

	Infectés	Non infectés	
Algorithme +	13	431	<b>444</b>
Algorithme -	1	1290	<b>1291</b>
	<b>14</b>	<b>1721</b>	<b><u>1735</u></b>

**Annexe n°4 : Tableau de contingence sur la valeur diagnostique de l'algorithme  
évalué**

	Infectés	Non infectés	
Algorithme +	13	263	<b>276</b>
Algorithme -	1	1526	<b>1527</b>
	<b>14</b>	<b>1789</b>	<b><u>1803</u></b>

**Annexe n°5 : Nombres de liquides gastriques réalisés par années**

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Naissances	3911	3922	3936	3975	4045	3868	3975
Liquides gastriques	1811	1766	1794	1857	1953	1937	1906
Pourcentages	<b>46,3</b>	<b>45</b>	<b>45.7</b>	<b>46,7</b>	<b>48,2</b>	<b>50</b>	<b>47,9</b>

**Annexe n°6 : tableau récapitulatif des enfants infectés**

	<b>Ag</b>	<b>PN</b>	<b>Apgar</b>	<b>PCT (ng/ml)</b>	<b>ATBprophylaxie</b>	<b>Symptomatique</b>	<b>LG</b>	<b>CRP (mg/l)</b>	<b>Hémoculture</b>	<b>ATB</b>	<b>Hospitalisation</b>	<b>Statut infecté</b>
<b>1</b>	41	4300	5	160.84	Non	Détresse respiratoire	Strepto B	105 H12	Strepto B	Claforan®15j	15 jours	Certain
<b>2</b>	33	2210	3	1.99	Clamoxyl®	Détresse respiratoire	Strepto Mitis oralis	4.9 H24	Strepto Mitis oralis	Claforan® 8 j	8 jours	Certain
<b>3</b>	38	2955	10	50.76	Non	Non	Strepto B	40 H24	Négative	Claforan® 5j	5 jours	Probable
<b>4</b>	26	905	5	8.81	Clamoxyl®, Rocéphine®	Détresse respiratoire	Négatif	42	Négative	7 jours	7 jours	Probable
<b>5</b>	40	3225	10	11.97	Clamoxyl®	Détresse respiratoire	Strepto D	19.6	Négative	7 jours	7 jours	Probable
<b>6</b>	41	4455	10	0.097	Non	Non	Strepto B	74	Négative	5 jours	1 jour	Probable
<b>7</b>	33	2075	10	36.95	Rocéphine®	Non	Négatif	27	Négative	7 jours	19 jours	Probable
<b>8</b>	39	3385	10	2.95	Non	Non	Négatif	49.7	Négative	10 jours	4 jours	Probable
<b>9</b>	27	1000	1	17.6	Oui	Détresse respiratoire	Strepto B	35	Négative	8 jours	73 jours	Probable
<b>10</b>	30	1380	10	17.9	Oui	Détresse respiratoire	Négatif	35	Négative	8 jours	44 jours	Probable
<b>11</b>	42	3580	10	0.86	Non	Non	Entérocoque faecalis	100	Négative	7 jours	7 jours	Probable
<b>12</b>	31	1110	10	1.65	Non	Détresse respiratoire	Négatif	40	Négative	35 jours	84 jours	Certain
<b>13</b>	27	1253	8	9.49	Oui	Détresse respiratoire	Négatif	38	Négative	7 jours	80 jours	Probable
<b>14</b>	39	4390	10	0.42	Non	Teint gris, hypotonie	Strepto B	56	Négative	3 jours	7 jours	Probable

# Résumé

## Objectifs :

L'étude DIACORD a pour objectif de valider un nouvel algorithme de soin dans la prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale en intégrant le dosage de la procalcitonine (PCT) au cordon. Ce nouvel algorithme s'affranchirait du liquide gastrique pour diagnostiquer et traiter les nouveau-nés. Il permettrait également de diminuer le nombre d'hospitalisations et d'antibiothérapies.

## Méthodes :

Il s'agit d'une étude monocentrique prospective, non interventionnelle qui a inclus 1803 enfants entre le 1er Mars 2011 et le 29 Février 2012. La valeur diagnostique de la PCT a été évaluée selon sa sensibilité, sa spécificité, ses valeurs prédictives positive et négative.

## Résultats :

Un échantillon de 46 % de la population générale du CHU de Nantes a été étudié sur cette période. Parmi les 1803 enfants inclus, 14 ont été classés comme infectés. La spécificité de la procalcitonine est significativement supérieure à celle du liquide gastrique (85,3 % vs 75 %). Les sensibilités sont identiques pour les deux algorithmes car un faux positif a été retrouvé dans chacun d'entre eux. Le nouvel algorithme nous a montré une diminution significative du nombre de bilans infectieux réalisés (15,3 % vs 41%), ainsi qu'une économie budgétaire.

## Conclusion :

La procalcitonine dosée au cordon semble être un nouveau marqueur efficace pour prendre en charge les nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale. L'algorithme doit être utilisé différemment selon l'âge de naissance des nouveau-nés pour optimiser l'utilisation des antibiotiques. Ces résultats doivent être confirmés par une étude prospective multicentrique.

## Mots-clés :

Procalcitonine – infection materno-fœtale – liquide gastrique – bilans infectieux – antibiothérapies – Streptocoque B

# Abstract

## Objectives:

DIACORD study aims to validate a new algorithm in the management of infants with suspected neonatal infection by incorporating procalcitonin (PCT) in blood cord. This new algorithm emancipates gastric fluid to diagnose and treat newborns. It would also reduce the number of hospitalizations and antibiotic.

## Methods:

It is a monocentric prospective, non-interventional study which included 1803 children between March 2011 and February 2012. The diagnostic value of PCT was evaluated according to its sensitivity, specificity, positive and negative predictive values.

## Results:

A sample of 46% of the general population of Nantes University Hospital has been studied over this period. Among the 1803 children included, 14 were classified as infected. The specificity of procalcitonin was significantly higher than that of gastric fluid (85.3% vs. 75%). Sensitivities are identical for both algorithms because a false positive was found in each of them. The new algorithm has shown a significant decrease in the number of biological analysis (15.3% vs. 41%), and has permitted to make budget savings.

## Conclusion:

Procalcitonin in blood cord seems to be a new effective marker in the care of newborns with suspected neonatal infection. The algorithm must be used differently depending on the newborns age of birth to optimize the use of antibiotics. These results have to be confirmed by a multicentric prospective study.

## Key words:

Procalcitonin – neonatal infection – gastric – biological analysis – antibiotics – Group B Streptococcus