

UNIVERSITE DE NANTES
UFR DE MEDECINE
ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'État de Sage-femme

**L'INTERET D'UN DOSAGE QUANTITATIF DE PROCALCITONINE
AU CORDON DANS L'ETABLISSEMENT DU DIAGNOSTIC
D'INFECTION BACTERIENNE MATERNO-FŒTALE CHEZ LES
PREMATURES**

Mémoire soutenu et présenté par :

Mélanie MAHÉ

Née le 06 Juillet 1985

Directeur de mémoire : Docteur JORAM Nicolas

Année universitaire : 2008-2009

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	2
1. Définition de la prématurité :	2
2. L'infection bactérienne materno-foetale :	2
2.1. Physiopathologie, voies de contamination et délais de survenue :	2
2.2. Épidémiologie bactérienne :	3
2.3. Diagnostic de l'infection :	3
2.3.1. Signes cliniques :	4
2.3.2. Bilan bactériologique :	4
1.1.1.1. L'hémoculture :	4
1.1.1.2. La ponction lombaire :	5
1.1.1.3. Le liquide gastrique :	5
1.1.1.4. La placentoculture :	5
2.3.3. Bilan biologique :	5
1.1.1.5. L'hémogramme :	5
1.1.1.6. La Protéine C-Réactive :	6
1.1.1.7. Le fibrinogène :	6
1.1.1.8. L'orosomucoïde :	6
1.1.1.9. Les cytokines :	7
2.3.4. Classification diagnostique : recommandations internationales :	7
3. La procalcitonine :	9
3.1. Synthèse de la molécule :	9
3.2. Concentration physiologique :	9
3.3. Situations pathologiques :	10
3.4. Comparaison de la cinétique de la PCT à celle des autres marqueurs au décours d'une infection :	11
3.5. Relation entre PCT maternelle et fœtale :	12
3.6. Méthodes de dosage :	12
DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE	13
1. Matériels et méthode :	13
1.1. Les patients :	13
1.1.1. Calcul d'effectif :	13
1.1.2. Critères d'inclusion :	14
1.1.3. Critères d'exclusion :	14
1.1.4. Recueil des données :	14
1.1.5. Répartition des patients :	15
1.1.6. Variables étudiées :	15
1.2. Les dosages :	15
1.3. Méthodes statistiques et logiciels utilisés :	15
1.3.1. Saisie :	15
1.3.2. Valeur seuil pathologique :	16
1.3.3. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative, valeur prédictive positive et intervalles de confiance :	16
1.3.4. Indice de Youden, rapports de vraisemblance, nomogramme de Bayes et probabilité post test :	16
1.3.5. Régression logistique :	17

1.4.Critère de jugement :	17
2.Résultats :	18
2.1.Description de la population de l'étude :	18
2.1.1.Données générales de la population :	18
2.1.2.Répartition de la population dans les différentes situations (infectés certains, probables et sains) :	20
2.1.3.Description des prématurés infectés certains :	20
2.1.4.Description des prématurés infectés probables :	20
2.2.Résultats des dosages de PCT au cordon :	21
2.3.Calcul du seuil pathologique et statistiques associées :	22
2.3.1.Calcul du seuil pathologique :	23
2.3.1.1. La courbe ROC :	23
2.3.1.2. L'aire sous la courbe ROC :	24
2.3.2.Statistiques associées :	24
2.3.2.1. Sensibilité, spécificité et valeurs prédictives :	24
2.3.2.2. Indice de Youden et rapports de vraisemblance :	25
2.3.3.Probabilités post test et nomogramme de Bayes :	26
2.4.Identification des facteurs pouvant influencer sur la valeur de PCT au cordon :	27
2.4.1.Description des faux positifs :	27
2.4.2.La régression logistique :	27
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION	29
1.La population de l'étude :	29
2.Les biais de l'étude :	30
3.L'intérêt des prélèvements au cordon :	30
4.Les résultats du dosage de procalcitonine au cordon :	31
4.1.Un marqueur précoce et sensible :	31
4.2.Une bonne valeur prédictive négative :	31
4.3.Une faible valeur prédictive positive :	32
4.4.Évaluation des rapports de vraisemblance et probabilités post-test :	32
4.5.Résultats de l'étude PROCORDON :	33
4.6.Comparaison aux études précédentes :	34
5.Comparaison des valeurs de la PCT à celle des autres marqueurs :	37
5.1.La leucocytose :	37
5.2.Le fibrinogène :	37
5.3.L'orosomucoïde :	38
5.4.Les cytokines :	38
5.5.La Protéine C Réactive :	39
5.6.La PCT dosée en post-natal :	39
6.Utilisation du dosage de la procalcitonine au cordon comme marqueur pronostique :	40
7.Le coût :	40
ROLE DE LA SAGE FEMME	41
CONCLUSION	42
BIBLIOGRAPHIE	1
ANNEXE 1	7

ABREVIATIONS

PCT : Procalcitonine

SA : Semaines d'Aménorrhée

IMF : Infection Materno-Fœtale

EC : *Escherichia Coli*

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

CFU : Colony Forming Units (CFU/ml)

CRP : Protéine C-Réactive

IL 6 : Interleukine-6

TNF α : Tumor necrosis factor α

IL 8 : Interleukine-8

IL 1 : Interleukine-1

ICAM 1 : Intracellular Adhesion Molecule-1

IL1-ra : Antagonistes de Récepteurs à l'IL-1

Ac : Anticorps

TRACE : Time Resolved Amplified Cryptate Emission

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin

HTA : Hypertension Artérielle

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

VPP : Valeur Prédictive Positive

VPN : Valeur Prédictive Négative

ROC : Receiver Operating Characteristics

RV + : Rapport de vraisemblance positif

RV - : Rapport de vraisemblance négatif

INTRODUCTION

L'infection bactérienne materno-fœtale représente une des premières causes de mortalité et morbidité néonatale et son pronostic est étroitement lié à la précocité du diagnostic et du traitement. L'incidence varie de 1 à 10 ‰ des naissances vivantes, la mortalité dans les formes déclarées est de 10 % et la morbidité reste difficile à évaluer ^[1].

Elle est également une cause isolée, ou associée, de naissance prématurée. En effet, son incidence est plus élevée chez les prématurés que chez les enfants à terme ^[1]. Son développement est favorisé par leur immaturité immunitaire qui est d'autant plus important que le nouveau-né est prématuré. Outre les conséquences infectieuses directes à la naissance, ces infections augmentent par le biais de la réaction inflammatoire, le risque de survenue de séquelles neurologiques et respiratoires dans cette population ^[1].

C'est pourquoi, il est important de pouvoir les diagnostiquer précocement afin de ne pas retarder la mise en place d'un traitement et, de repérer les enfants non infectés en vue de diminuer les antibiothérapies abusives.

La difficulté du diagnostic de cette infection néonatale réside dans les faibles spécificité et sensibilité des signes cliniques et des tests de routine de laboratoire, obligeant à traiter de nombreux enfants. C'est un défi que doit relever le clinicien quotidiennement.

Depuis une quinzaine d'années, la procalcitonine est étudiée comme marqueur infectieux. Elle a montré sa sensibilité et sa spécificité dans le cadre des infections bactériennes, notamment chez l'adulte ^[2]. En pédiatrie ^[3], et en particulier en néonatalogie ^[4-9], elle apparaît comme un marqueur fiable et précoce de ces infections, aussi bien chez le nouveau né à terme que chez le prématuré. Une étude préliminaire a été réalisée, au CHU de Nantes, sur des dosages semi-quantitatifs de la procalcitonine ^[10]. Elle semblait montrer l'intérêt de ce prélèvement au cordon pour le diagnostic d'IMF.

Nous avons réalisé cette étude rétrospective dans l'objectif de confirmer l'intérêt du dosage de procalcitonine au cordon chez les prématurés dans l'établissement du diagnostic d'infection materno-fœtale, à l'aide de dosages quantitatifs effectués sur de larges effectifs. Nous avons donc déterminé sa capacité à dépister précocement ces infections, et à identifier les enfants non infectés dans le but de diminuer les antibiothérapies abusives.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

1. Définition de la prématurité :

Le prématuré est un enfant né avant 37 semaines d'aménorrhée révolues.

On distingue actuellement trois groupes dans la prématurité ^[11] :

- La prématurité : prématuré de moins de 37 SA,
- La grande prématurité : prématuré de moins de 33 SA,
- L'extrême prématurité : prématuré de moins de 28 SA.

2. L'infection bactérienne materno-foetale :

2.1. Physiopathologie, voies de contamination et délais de survenue :

C'est une infection bactérienne du nouveau né résultant d'une transmission verticale materno-foetale qui se produit en période périnatale. Elle s'exprime dès les premières minutes, dans les premiers jours, et parfois même dans les premières semaines de vie ^[12].

Il existe quatre voies de contamination possibles ^[11]:

- La voie systémique transplacentaire, secondaire à une bactériémie maternelle (rare),
- La voie ascendante à membranes rompues ou intactes (contamination du liquide amniotique) qui est la plus fréquente,
- L'ingestion, l'inhalation ou l'atteinte cutanéomuqueuse au cours du passage dans la filière génitale,
- La voie postnatale : le plus souvent par contamination de l'entourage hospitalier ou familial.

Les IMF peuvent être également distinguées chez le nouveau né, en fonction du moment de leur survenue ^[13] :

- L'infection précoce : infection se produisant dans les premières 72 heures de vie (= *Early Onset Infection*),
- L'infection tardive : infection survenant après 72 h de vie (= *Late Onset Infection*).

2.2. Épidémiologie bactérienne :

Les deux germes principalement en cause dans les IMF sont le streptocoque du groupe B (*Streptococcus agalactiae* : 40 à 60 %) et *Escherichia Coli* (20 à 35 %) ^[12].

Le streptocoque du groupe B, est une bactérie commensale de l'intestin, du vagin, du périnée, des voies respiratoires et de l'urètre masculin. Par conséquent son portage est fréquent, on le retrouve dans le vagin chez 10 à 30 % des femmes enceintes ^[12]. Ce résultat justifie sa recherche par un prélèvement vaginal au 9^{ème} mois de grossesse afin de mettre en place une antibioprophylaxie pendant le travail. En effet, la circonstance la plus prédictive d'acquisition de ce germe chez le nouveau-né est son exposition dans la filière génitale.

Escherichia Coli (EC) est normalement présent dans le tube digestif. Le sérotype K1 est le plus redoutable, car il est responsable de plus de la moitié des méningites et septicémies néonatales à EC ^[12].

On retrouve également, d'autres germes responsables de ces IMF, tels que *haemophilus influenzae*, *listéria monocytogène*, pneumocoque et streptocoque du groupe A, *staphylococcus aureus* ^[12].

2.3. Diagnostic de l'infection :

Le diagnostic de l'infection bactérienne materno-fœtale s'établit à partir d'un ensemble de signes cliniques, de prélèvements biologiques et bactériologiques. Le manque de sensibilité et de spécificité de ces examens rendent celui-ci difficile en pratique clinique.

2.3.1. Signes cliniques :

**TOUT NOUVEAU-NE SYMPTOMATIQUE EST SUSPECT D'INFECTION
MATERNO-FŒTALE JUSQU'À PREUVE DU CONTRAIRE ^[14]**

Selon l'ANAES ^[14] plusieurs signes cliniques doivent être pris en compte :

- instabilité thermique : fièvre (> 37.8 °C) ou hypothermie (< 35 °C),
- hémodynamiques : teint gris, tachycardie, bradycardie, augmentation du temps de recoloration cutanée, hypotension artérielle,
- respiratoires : geignements, tachypnée, dyspnée, pauses respiratoires, détresse respiratoire,
- neurologiques : fontanelle tendue, somnolence, troubles du tonus, troubles de conscience, convulsions,
- cutanés : ictère précoce, purpura, éruption,
- digestifs : vomissements,
- hépato-splénomégalie,
- généraux : difficultés à téter.

2.3.2. Bilan bactériologique :

Il existe deux types de prélèvements bactériologiques :

- Centraux : l'hémoculture et la ponction lombaire. Ils affirment à eux seuls le diagnostic de l'infection,
- Périphériques : le liquide gastrique et la placentoculture. Leur positivité n'implique pas toujours une infection, mais peut témoigner d'une colonisation ^[11,14]. Ils aident à l'identification du germe et font partie intégrante d'un ensemble d'arguments pour diagnostiquer une IMF.

1.1.1.1. L'hémoculture :

C'est l'examen de référence pour confirmer l'infection néonatale. Cependant, cet examen présente une faible sensibilité (positif dans moins de 10 % des suspicions d'infection ^[11]), en raison du faible inoculum et du faible volume de sang prélevé.

Les hémocultures sont réalisées à partir d'un prélèvement de 1 à 2 ml de sang (dans une veine périphérique ou sur un cathéter ombilical après désinfection). Elles doivent être incubées au moins 5 jours ^[11,14].

1.1.1.2. La ponction lombaire :

C'est un geste invasif qui nécessite des conditions spécifiques de réalisation, notamment une grande asepsie. Elle est indiquée chez les enfants suspects de méningite (altération de l'état général, fièvre, signes neurologiques ou signes de sepsis) et secondairement en cas d'hémocultures positives ^[14].

1.1.1.3. Le liquide gastrique :

Le prélèvement du liquide gastrique doit être pratiqué avant la 3^{ème} heure de vie (avant la colonisation physiologique des voies digestives) ^[11], ou en pratique clinique, avant la première alimentation.

L'examen direct renseigne sur la présence de germes, leurs formes (cocci ou bacille), la coloration de Gram et la présence de polynucléaires. Il est considéré comme positif dès lors que l'on observe un même morphotype bactérien dans plusieurs champs microscopiques. L'absence de polynucléaires n'exclut pas une situation pathologique ^[14].

La culture, obtenue en 24 à 48 heures, permet de mettre en évidence la colonisation du nouveau né. Elle est considérée comme positive si l'inoculum est supérieur à 10⁵ CFU/ml.

1.1.1.4. La placentoculture :

Elle consiste en un prélèvement stérile de la face fœtale du placenta après la délivrance. On obtient un résultat d'examen direct et une culture comme pour le prélèvement de liquide gastrique ^[14].

2.3.3. Bilan biologique :

1.1.1.5. L'hémogramme :

La numération formule sanguine renseigne sur le taux de leucocytes, de plaquettes et le rapport entre les formes immatures de polynucléaires neutrophiles (la myélémie : myélocytes, promyélocytes, métamyélocytes) et leur taux total.

La neutropénie, l'hyperleucocytose et la myélémie sont des marqueurs validés d'infection néonatale [14]. La présence de leucocytes totaux $< 5000/\text{mm}^3$ ou $> 25000/\text{mm}^3$ à la naissance ou $> 30\,000/\text{mm}^3$ à 24-48 heures de vie et une thrombopénie $< 150\,000/\text{mm}^3$ [11, 15] est considérée comme anormale. La littérature a retenu que la myélémie est physiologique en période néonatale lorsqu'elle n'excède pas 10 % des leucocytes totaux [11,15].

1.1.1.6. *La Protéine C-Réactive :*

La CRP est une protéine synthétisée par le foie qui ne franchit pas la barrière placentaire [16].

C'est un marqueur très imparfait mais qui reste, à ce jour, le test biologique le plus utilisé pour le diagnostic de l'infection néonatale. La CRP est considérée pathologique en période néonatale quand sa valeur est supérieure à 10 mg/L [17]. Elle s'élève lentement (6 à 12h) après le début de l'infection et culmine après 24 à 48 heures avant de décroître rapidement pour se normaliser en 4 à 7 jours [18]. Ceci implique de répéter les prélèvements afin d'éviter les faux négatifs en raison d'un dosage trop précoce.

1.1.1.7. *Le fibrinogène :*

C'est un marqueur infectieux sensible dans les premiers jours de vie. L'hyperfibrinogénémie dure tant que persiste les phénomènes inflammatoires. Sa cinétique, étudiée par Relier, montre son élévation dans les 24 à 48 heures après le début de l'infection. Ses concentrations dépassent 3,4 g/L au cours des deux premiers jours et 4 g/L les jours suivants [18,19].

1.1.1.8. *L'orosomucoïde :*

C'est une alpha-1 glycoprotéine. Son taux normal dépend de l'âge gestationnel et post natal. Sa cinétique est superposable à celle du fibrinogène. Ses concentrations normales sont inférieures à 0,24 g/L de 0 à 48 heures et inférieures à 0,42 g/L ensuite [16,18].

1.1.1.9. Les cytokines :

Les cytokines sont des molécules libérées lorsqu'il se produit une inflammation, c'est-à-dire une pénétration d'un antigène dans l'organisme, qu'il soit infectieux ou non.

Elles sont synthétisées par les macrophages et sont mises en jeu lors de la cascade inflammatoire, aboutissant à la production des protéines de l'inflammation décrites ci-dessus. Elles interviennent donc en amont de ces dernières.

L'infection étant la cause principale de l'inflammation en période néonatale, il est donc légitime de s'intéresser à ces molécules comme marqueurs précoces de l'infection néonatale.

L'interleukine 6 et le Tumor Necrosis Factor α sont les molécules les plus étudiées.

Des études expérimentales ont montré que le TNF α est détectable dans la circulation sanguine moins d'une heure après l'injection de bacille à gram négatif, alors que l'IL 6 apparaît 2 à 3 heures après. Mais leur demi-vie est courte et elles disparaissent rapidement du sérum (élévation inférieure à 24-48 heures) ^[18].

De nombreuses autres molécules ont été étudiées comme l'IL 1, l'IL 8, les antagonistes des récepteurs de l'IL 1 et l'Intracellular Adhesion Molecule-1. Cependant, elles n'ont pas montré un intérêt supérieur à celui des autres marqueurs.

Par ailleurs, leur valeur seuil n'est pas encore bien définie et le dosage de ces cytokines, onéreux, pose des difficultés pour le prélèvement, le transport et l'analyse. Ces éléments rendent ces molécules inutilisables en routine à l'heure actuelle.

2.3.4. Classification diagnostique : recommandations internationales :

Les conférences de consensus internationales suggèrent plusieurs critères pour diagnostiquer une infection néonatale ^[20] :

- Signes cliniques :
 - o instabilité thermique,
 - o polypnée (> 60/min), geignements, pauses respiratoires ou désaturations,
 - o hypotonie ou autre symptôme neurologique,
 - o intolérance au sucre (glycémie > 10 mmol/L),
 - o intolérance digestive.

- Critères hémodynamiques :
 - Tachycardie (≥ 180 battements/minutes) ou bradycardie (≤ 100 battements/minutes),
 - pression artérielle inférieure à deux dérivations standard par rapport au terme de naissance, pression systolique < 50 mm Hg (pour un nouveau-né de un jour).
 - temps de recoloration cutanée > 3 secondes,
 - lactates > 3 mmol/L dans le plasma.
- Critères inflammatoires :
 - hyperleucocytose ($> 34.10^9/L$),
 - leucopénie ($5.10^9/L$), formes jeunes de leucocytes > 10 %,
 - ratio entre les formes immatures de polynucléaires neutrophiles et leur taux total $> 0,2$,
 - thrombopénie $< 100.10^9/L$,
 - CRP > 10 mg/dl.

Cette classification tient également compte des cytokines et des PCR (Polymerase Chain Reaction) à la recherche d'ARN 16S, non utilisées à l'heure actuelle en France.

Ces conférences reconnaissent plusieurs situations au terme du bilan clinique, bactériologique et biologique ^[20]:

- Infection prouvée : mise en évidence d'une bactérie sur un prélèvement central (culture positive).
- Infection probable : présence de signes cliniques, de symptômes de l'infection et d'au moins deux résultats anormaux d'examens biologiques quand la culture des prélèvements centraux est négative.
- Absence d'infection : absence de signes cliniques, de symptômes, d'anomalies biologiques, et négativité des prélèvements bactériologiques.

Ces recommandations internationales n'intègrent pas les résultats des prélèvements bactériologiques périphériques. Cependant, la positivité de ces prélèvements constitue un argument supplémentaire en faveur d'une infection probable, et oriente sur la nature du germe en cause.

Ces différentes situations seront celles exploitées dans notre étude.

3. La procalcitonine :

3.1. Synthèse de la molécule :

La procalcitonine (PCT) est le précurseur de la calcitonine, hormone produite par les cellules C de la thyroïde, utilisée pour le suivi des cancers médullaires de la thyroïde. Elle est composée d'une chaîne polypeptidique de 116 acides aminés qui est susceptible d'être clivée en trois éléments : aminoprocitonine, calcitonine et katacalcine. Son poids moléculaire est de 12,6 kD [21].

Assicot et al. ont décrit une élévation de la concentration sérique de procalcitonine chez des patients présentant un épisode infectieux d'origine bactérienne. Cette production était indépendante de toute pathologie thyroïdienne ou cancéreuse. En effet, une éventuelle synthèse thyroïdienne était exclue du fait de l'observation d'un taux élevé de calcitonémie chez un patient thyroïdectomisé. Ils concluaient à une relation entre le taux de PCT et l'infection bactérienne [3].

On retrouve cette élévation de PCT chez un sujet sain après l'injection d'endotoxine (*Escherichia Coli*) en l'absence du taux d'augmentation de calcitonine [3].

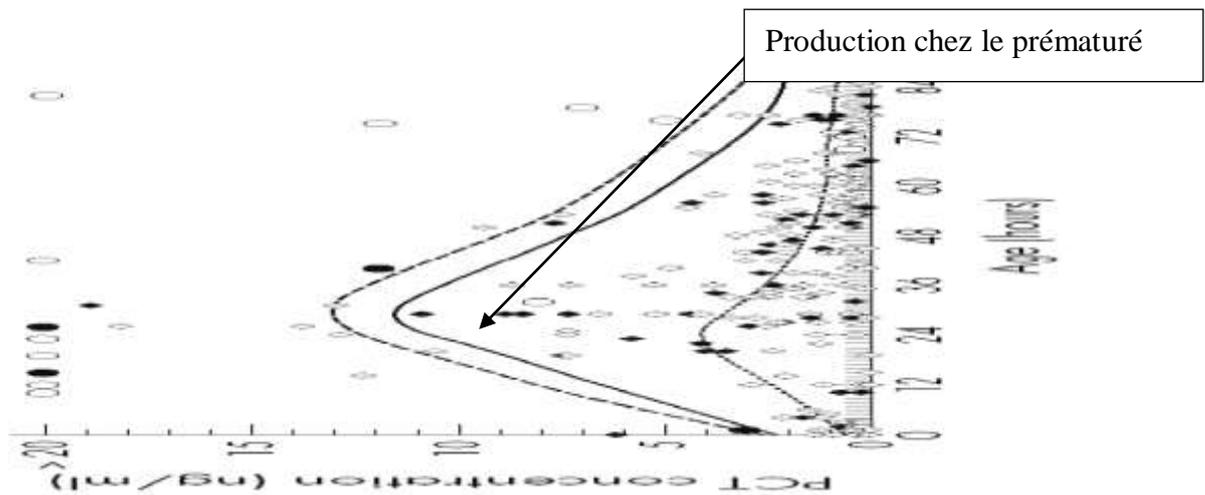
3.2. Concentration physiologique :

La PCT n'est pas détectable dans le plasma des sujets sains [22].

Il existe cependant une particularité chez les nouveau-nés. En effet, le taux de procalcitonine s'élève dès la naissance, connaît un pic physiologique entre la 24 et 36^{ème} heure et décroît pour devenir indétectable à la 48^{ème} heure [22 - 24].

Selon Turner et al, ce pic serait retrouvé à la 28^{ème} heure chez les prématurés et la cinétique de la PCT serait différente de celle des enfants à terme (*figure 1*) [25].

Figure 1 : Production physiologique de la PCT chez l'enfant prématuré ^[25].



3.3. Situations pathologiques :

On retrouve une augmentation de la PCT dans les infections d'origine bactérienne et non virale ^[26]. Il est également décrit que les valeurs sont plus élevées dans le cadre d'infection due à des bactéries Gram négatif ^[27].

Les critères non infectieux comme l'hypertension artérielle, le stress périnatal, un traumatisme chirurgical ou le mode d'anesthésie n'auraient aucune action sur ce taux ^[28]. Cependant, Monneret et al., ont suggéré une augmentation de ce marqueur chez des nouveau-nés non infectés présentant une détresse respiratoire ou une asphyxie périnatale ^[3,23]. Il n'existe en revanche aucune étude permettant de le confirmer.

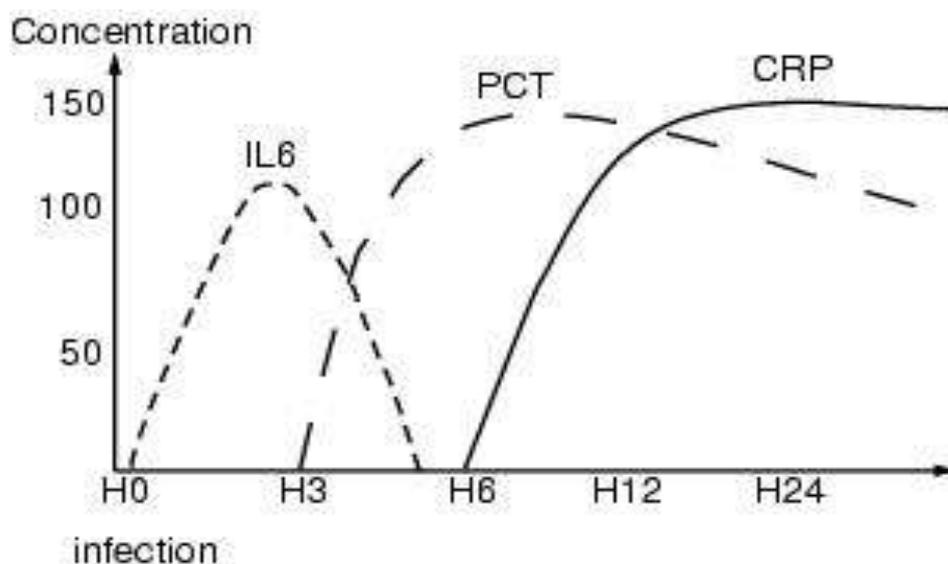
Certains auteurs ont également rapporté une augmentation de la PCT après l'administration intratrachéale de surfactant exogène ^[29].

3.4. Comparaison de la cinétique de la PCT à celle des autres marqueurs au décours d'une infection :

La production de procalcitonine augmente rapidement lors d'une infection. Elle est ainsi détectable 3 à 4 heures après le début de l'infection, atteint un plateau à 6 heures et reste élevée pendant 24 heures ^[22]. Sa demi-vie est d'environ 25 à 30 heures selon les auteurs (inférieure à celle de la CRP) ^[23].

La *figure 2* représente l'apparition dans le temps des principaux marqueurs d'infection bactérienne materno-fœtale au cours d'une infection.

Figure 2 : Évolution chronologique de l'interleukine 6, de la procalcitonine, et de la protéine C-réactive (concentrations arbitraires) ^[16] :



L'IL 6 est sécrétée rapidement dans la circulation sanguine lors d'une infection, mais sa demi-vie courte explique qu'elle disparaisse très vite, avant l'apparition de la procalcitonine.

Quant à la CRP, son taux s'élève lentement à la suite d'une infection.

3.5. Relation entre PCT maternelle et fœtale :

Il n'y aurait pas de passage transplacentaire de la PCT. En effet, une étude réalisée par Assuma et al. a montré que les taux de ce marqueur étaient plus élevés chez le nouveau né que chez la mère, ce qui atteste de l'existence d'une production endogène ^[30]. Ces constatations se sont confirmées lors de l'étude préliminaire, réalisée au CHU de Nantes, par Joram et al. ^[31]. Le dosage maternel n'apparaît donc pas, à lui seul, comme un marqueur pertinent de chorioamniotite et d'infection materno-fœtale.

3.6. Méthodes de dosage :

Il existe trois techniques de dosage de la procalcitonine utilisées par les laboratoires : immunoluminométrique, immuno-chromatographique et la nouvelle technologie TRACE.

La technique immunoluminométrique (Lumitest®-PCT de Brahms) lui est spécifique. C'est une réaction de type « sandwich », basée sur la fixation d'anticorps (Ac) monoclonaux, marqués par un luminophore, dirigés contre des composants de la procalcitonine. L'intensité du signal luminescent est directement proportionnelle à la concentration de PCT de l'échantillon. Cette technique permet l'obtention de valeurs quantitatives ^[32].

La technique immuno-chromatographique (PCT®-Q test) consiste en la migration par capillarité d'un complexe Ac-procalcitonine. C'est une technique rapide qui nécessite de faibles quantités de sang. Cependant, elle ne permet que la sélection des valeurs de PCT pathologiques et ne donne qu'une appréciation de sa concentration (valeurs semi-quantitatives).

La technologie TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission, Brahms Kryptor ®) repose sur un transfert d'énergie non radiatif entre un donneur et une molécule acceptrice résultant d'une réaction immunitaire isolée. Cette technique présenterait un grand intérêt pour les dosages de PCT dans le sang de cordon car elle est rapide et très sensible ^[33].

DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude rétrospective était de confirmer, à partir d'une large cohorte, l'intérêt du dosage quantitatif de la procalcitonine au cordon dans l'établissement du diagnostic d'infection materno-fœtale chez les prématurés.

Les objectifs secondaires étaient :

- de déterminer la capacité de ce marqueur à discriminer les nouveau-nés non infectés parmi ceux qui présentaient des facteurs de risque d'IMF,
- d'établir une valeur seuil pathologique de la PCT au cordon,
- de préciser les facteurs responsables de l'augmentation des dosages de ce marqueur en l'absence d'infection.

Cette étude a été réalisée chez les prématurés et s'est intégrée dans l'étude PROCORDON dirigée par le Dr Joram. Cette dernière évaluait le dosage quantitatif de la PCT au cordon chez tous les nouveau-nés, sans distinction de terme. Elle a été réalisée à la maternité du C.H.U. de Nantes du 11/07/2005 au 12/09/2008.

1. Matériels et méthode :

1.1. Les patients :

1.1.1. Calcul d'effectif :

Les calculs d'effectifs nécessaires ont été définis pour l'ensemble de l'étude PROCORDON. M'intégrant dans celle-ci, aucun calcul spécifique n'a été réalisé pour la population des prématurés.

1.1.2. Critères d'inclusion :

Les prématurés inclus sont ceux nés durant la période de l'étude et présentant des facteurs de risque d'infection materno-foetale ^[14,34] :

- température maternelle > 38.3°C sous péridurale, ou > 38°C sans péridurale,
- infection génitale ou urinaire en cours traitée ou non,
- travail prolongé et examens gynécologiques répétés,
- réalisation de deux ou plus de deux gels de maturation,
- rupture de la poche des eaux \geq 12 heures,
- asphyxie périnatale sans cause obstétricale (score d'Apgar inférieur 7 à 5 minutes),
- tachycardie fœtale \geq 160 battements/minute pendant plus de 10 minutes et persistante,
- liquide amniotique méconial (ou liquide teinté en présence d'un autre facteur de risque) sans cause obstétricale,
- naissance en dehors du bloc obstétrical,
- prélèvement vaginal de dépistage du troisième trimestre de grossesse positif à streptocoque B,
- tableau évocateur de chorioamniotite,
- prématurité non consentie.

1.1.3. Critères d'exclusion :

Les prématurés exclus de l'étude sont ceux présentant une malformation anténatale pro-inflammatoire, telle que le laparoschisis ou l'omphalocèle.

1.1.4. Recueil des données :

Le recueil des données a été effectué par moi-même et des étudiants en médecine recrutés pour la saisie de l'étude PROCORDON. Le laboratoire de biochimie nous a fourni une liste des nouveau-nés ayant bénéficié d'un dosage de procalcitonine au cordon. Seuls les prématurés ont été retenus pour ce mémoire. L'ensemble des informations concernant cette population a été recueilli par le biais du serveur *Clinicom*.

1.1.5. Répartition des patients :

Les patients ont été répartis *a posteriori* selon les critères cliniques, biologiques et bactériologiques décrits par la classification internationale (Cf. paragraphe 2.3.4).

Nous avons considéré comme infectés, les nouveau-nés présentant une IMF certaine et probable.

Il faut noter que les répartitions ont été réalisées en aveugle des résultats de procalcitonine et que les critères ne tiennent pas compte de la prise en charge de l'enfant par le clinicien.

Afin d'éviter les biais de sélection, cette répartition a été effectuée lors de réunions avec uniquement quatre personnes (Dr Joram, Dr Gras Le Guen, Dr Muller et moi-même).

1.1.6. Variables étudiées :

Les variables étudiées dans l'étude sont présentées dans l'*Annexe I*.

1.2. Les dosages :

Les dosages de procalcitonine ont été réalisés au sang de cordon par la technique immunoluminométrique (Lumitest®-PCT de Brahms) qui lui est spécifique (Cf paragraphe 3.7).

1.3. Méthodes statistiques et logiciels utilisés :

1.3.1. Saisie :

La saisie et l'exploitation statistique des données ont été effectuées à partir d'un tableur Excel.

1.3.2. Valeur seuil pathologique :

La valeur seuil pathologique de la procalcitonine a été déterminée graphiquement à l'aide de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristics). Elle représente graphiquement la relation entre la sensibilité et la spécificité d'un test, calculées pour toutes les valeurs seuils possibles.

La valeur seuil optimale est celle qui correspond au point d'inflexion de la courbe ROC.

Cette représentation renseigne également sur le calcul de l'aire sous la courbe. Cette aire évalue la qualité globale d'un test. Elle correspond à la probabilité que le résultat du test d'un sujet malade soit supérieur à celui d'un sujet non malade.

Cette courbe a été établie à l'aide du logiciel SPSS par le Professeur ROZE.

1.3.3. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative, valeur prédictive positive et intervalles de confiance :

Les définitions de la sensibilité, la spécificité et des valeurs prédictives positive et négative sont les suivantes :

- La sensibilité est la probabilité que le marqueur soit positif pour les prématurés infectés.
- La spécificité est la probabilité que le marqueur soit négatif pour les prématurés non infectés.
- La valeur prédictive positive est la probabilité d'être infecté lorsque le marqueur est supérieur au seuil retenu.
- La valeur prédictive négative est la probabilité d'être indemne d'infection lorsque la valeur du dosage du marqueur est inférieure au seuil retenu pour le diagnostic.

Ces valeurs ont été calculées à partir d'un tableau de contingence 2x2 et à l'aide du logiciel EPI INFO 6.

1.3.4. Indice de Youden, rapports de vraisemblance, nomogramme de Bayes et probabilité post test :

Les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative reflètent parfois imparfaitement la capacité d'un test à distinguer les malades des non malades. C'est pourquoi d'autres outils statistiques ont été proposés au clinicien.

L'indice de Youden (sensibilité + spécificité -1) permet d'évaluer la valeur diagnostique d'un test. Cette dernière est d'autant plus grande que l'indice est proche de 1.

Un test peut être également évalué à partir des rapports de vraisemblance (RV), dont il existe deux mesures :

- RV positif : sensibilité / (1 - spécificité)
- RV négatif : (1 - sensibilité) / spécificité

Plus le rapport de vraisemblance positif est élevé et plus le test permet de confirmer le diagnostic. A l'inverse, plus le rapport de vraisemblance négatif est faible, plus le test permet d'écarter le diagnostic.

A partir de la prévalence d'une maladie dans une population (probabilité pré-test) et des rapports de vraisemblance positif et négatif, on obtient avec le nomogramme de Bayes des probabilités post test positive et négative. Ces probabilités permettent d'apprécier le gain d'un test diagnostique en termes d'efficacité de prise en charge. Elles constituent un apport pour la pratique clinique.

1.3.5. Régression logistique :

Afin d'éviter les biais de confusion pouvant exister entre les différents critères de l'étude, nous avons utilisé la méthode mathématique de régression logistique. Cette dernière a été réalisée à partir du logiciel SPSS et avec l'aide du Professeur ROZE.

Selon l'*International Cerebral Palsy Task Force*, une valeur de pH au cordon < 7,00 et un score d'Apgar < 7 à 5 minutes de vie sont des critères, respectivement majeur et mineur, pouvant affirmer une hypoxie intra-partum aigüe ^[35,36]. C'est pourquoi nous avons choisi, dans l'étude, de retenir ces deux critères pour définir l'asphyxie périnatale.

1.4. Critère de jugement :

Le critère de jugement principal de l'étude était la sensibilité de la PCT prélevée au cordon. Les critères de jugement secondaires étaient la spécificité, les valeurs prédictives, les rapports de vraisemblance, ainsi que les probabilités post test de la PCT.

2. Résultats :

2.1. Description de la population de l'étude :

2.1.1. Données générales de la population :

L'étude PROCORDON a intégré les données de 2181 nouveau-nés.

Le sous groupe des prématurés comprend 818 enfants.

Le *tableau 1* décrit les caractéristiques de base de la population des prématurés en fonction des différents critères étudiés dans l'étude.

Tableau 1 : Caractéristiques de base de la population étudiée.

Critères	Résultats
Grossesse gémellaire n (%)	261 (31,9 %)
HTA* pendant la grossesse n (%)	122 (14,9 %)
RCIU [†] n (%)	107 (13,1 %)
MAP [‡] n (%)	372 (45,5 %)
Cure de corticothérapie n (%)	402 (49,1 %)
- 1/2 cure (= 1 dose)	11 (1,3 %)
- 1 cure	72 (8,8 %)
- 2 cures	319 (39 %)
Portage de germes au PV [§] maternel n (%)	120 (14,7 %)
RPDE > 24 heures n (%)	231 (28,2 %)
ATB [¶] prénatale n (%)	292 (35,7 %)
Mode d'accouchement n (%)	
- Voie basse	358 (43,8%)
- Extraction instrumentale	43 (5,2 %)
- Césarienne	417 (51 %)

Critères	Résultats
Sexe (masculin) n (%)	443 (54, 2 %)
Age gestationnel (SA) (moy ± écart type)	32,7 ± 2,9
- ≤ 27	59 (7,2)
- [28 – 32]	250 (30,6)
- [33 - 36]	509 (62,2)
Poids de naissance (g) (moy ± écart type)	1949,6 ± 645,7
- < 1000	68 (8,3)
- [1000 – 1500]	150 (18,3)
- [1500 – 2500]	417 (51)
- > 2500	183 (22,4)
PH artériel au cordon (moy ± écart type)	7,26 ± 0,10
- < 7,10	31 (3,8)
- [7,10 – 7,14]	25 (3,1)
- > 7,14 et non fait	762 (93,1)
Apgar à 5 min (moy ± écart type)	9.3 ± 1,6
- < 7	50 (6,1)
- ≥ 7	768 (93,9)
Chorioamniotite n (%)	73 (8,9 %)
Placentoculture positive n (%)	56 (6,8 %)
Liquide gastrique positif n (%)	87 (10,6 %)
Décès n (%)	28 (3,4 %)

* Hypertension Artérielle

† Retard de Croissance Intra Utérin

‡ Menace d'Accouchement Prématuro

§ Prélèvement Vaginal

|| Rupture de la Poche des Eaux

¶ Antibiothérapie

NB : La chorioamniotite a été diagnostiquée à partir de l'histologie de l'examen anatomopathologique du placenta.

2.1.2. Répartition de la population dans les différentes situations (infectés certains, probables et sains) :

Le *tableau 2* représente la distribution des 818 prématurés dans les différentes situations (Sains, infectés probables ou infectés certains).

Tableau 2: répartition des nouveau-nés suspects d'infection dans les différentes situations.

2.1.3. Description des prématurés infectés certains :

Nous avons retrouvé chez ces 2 enfants « infectés certains » des hémocultures positives à *Escherichia Coli* Serovar K1 et *haemophilus influenzae*. Ces mêmes germes

étaient également identifiés sur la placentoculture. L'examen du liquide céphalo-rachidien n'a été réalisé qu'à un seul de ces nouveau-nés. Il a révélé une hyperprotéïnorachie (50 millions/L) sans bactérie, suspectant une méningite sans documentation bactériologique. Aucune antibiothérapie maternelle n'a été administrée en ante ou per partum. Un seul placenta a été examiné en anatomopathologie, on y a retrouvé des lésions de chorioamniotite.

2.1.4. Description des prématurés infectés probables :

Parmi les « infectés probables », 5 ont été considérés comme infectés sur des signes cliniques et biologiques d'infection sans documentation bactériologique centrale ni périphérique, mais après une antibiothérapie maternelle ante et per-partum.

Les germes retrouvés, chez les 10 autres nouveau-nés, dans le liquide gastrique étaient : *streptocoque mitis*, *haemophilus influenzae*, *fusobactérium*, levures, *streptocoque B* (x2), *Escherischia Coli* (x2), *gardnerella corodens* (x2).

Des signes de lésions de chorioamniotite ont été retrouvés sur 9 placentas et la placentoculture s'est révélée positive chez 7 enfants, aux mêmes germes que ceux retrouvés dans le liquide gastrique.

La rupture de la poche des eaux supérieure à 24 heures a été signalée chez 9 enfants. La présence d'un prélèvement vaginal positif pendant la grossesse a été retrouvée dans 5 cas, dont 3 sans données. Les germes identifiés étaient identiques à ceux du liquide gastrique.

2.2. Résultats des dosages de PCT au cordon :

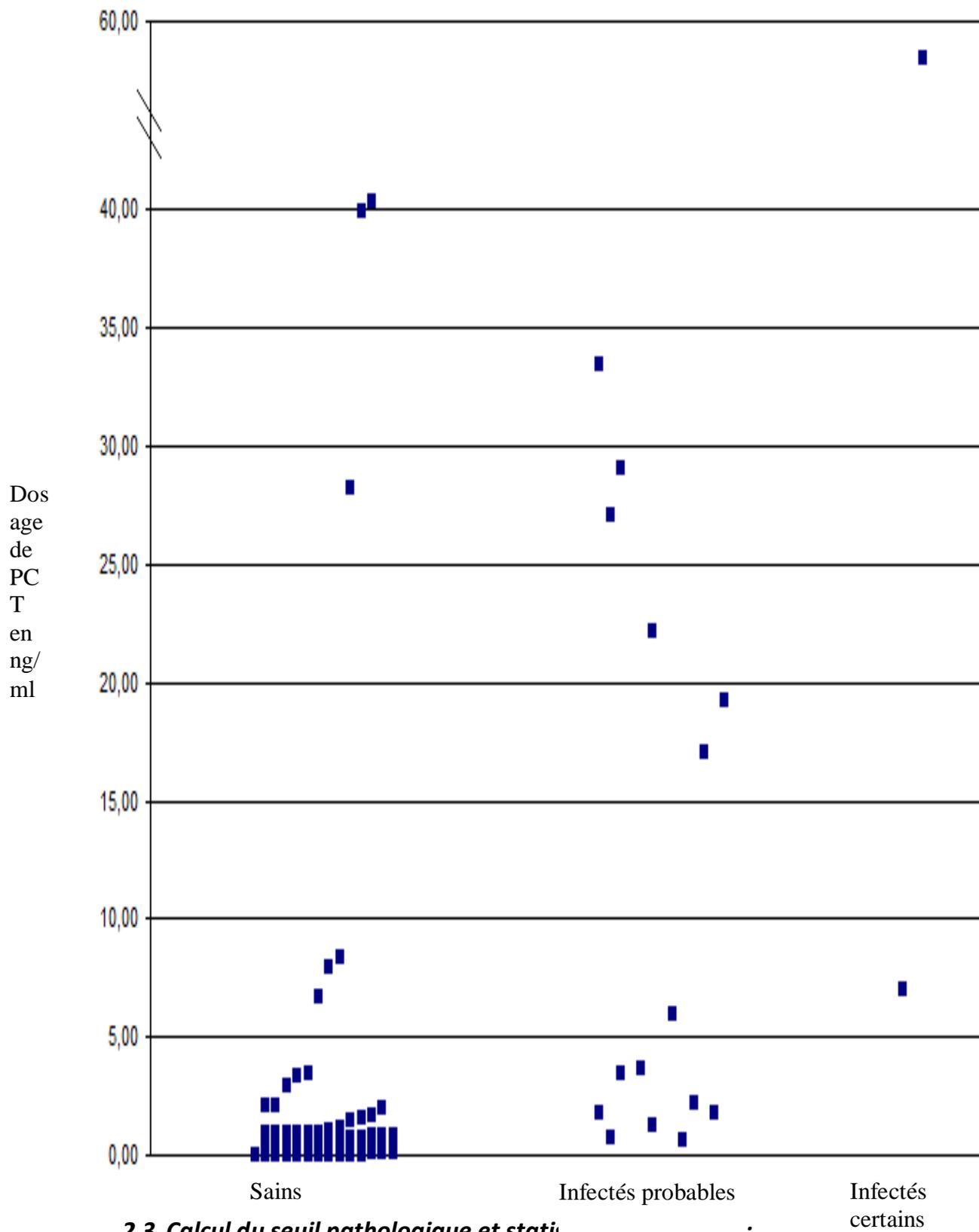
Le *tableau 3* et le *graphique 1* représentent les résultats des dosages quantitatifs de PCT obtenus au cordon des enfants prématurés répartis selon la classification diagnostique (sains, infectés probables et infectés certains).

Tableau 3 : Résultats des dosages quantitatifs de PCT au cordon des prématurés dans les différentes situations diagnostiques.

Sains	Infectés	Infectés	Total
-------	----------	----------	-------

		probables	certains	
PCT<0,5 ng/ml	742	0	0	742
PCT=0,5 ng/ml	20	0	0	20
PCT=0,6 ng/ml	5	1	0	6
PCT=0,7ng/ml	8	1	0	9
PCT=0 ,8 ng/ml	4	0	0	4
PCT>0,8 ng/ml	22	13	2	37
Total	801	15	2	818

Graphique 1 : Représentation des dosages de la Procalcitonine au cordon dans la population de l'étude en fonction des différentes situations diagnostiques (nouveau-nés sains, infectés probables et infectés certains).



2.3. Calcul du seuil pathologique et statistique :

2.3.1. Calcul du seuil pathologique :

2.3.1.1. La courbe ROC :

La *figure 3* représente la courbe ROC des dosages quantitatifs de PCT au cordon chez les prématurés.

Figure 3 : Courbe ROC des dosages quantitatifs de PCT au cordon chez les prématurés.

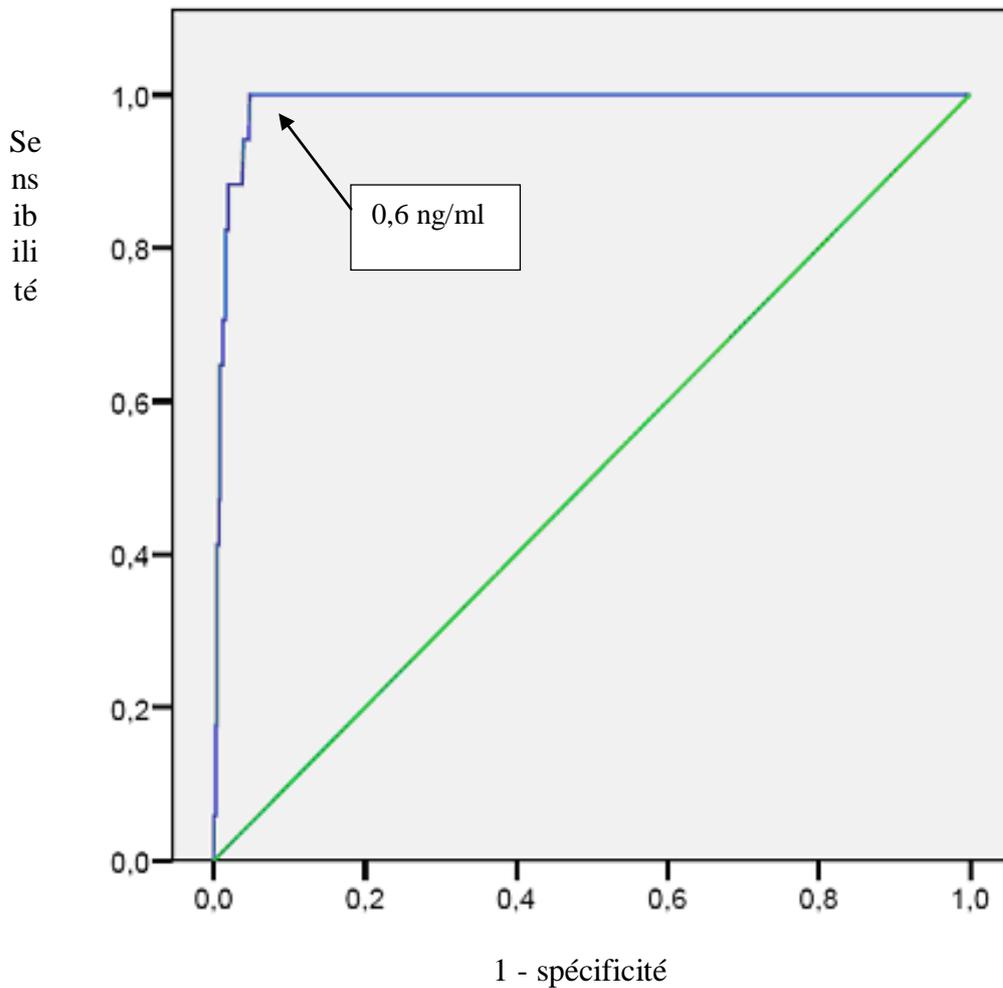


Tableau 4 : Résultats chiffrés des sensibilités et spécificités de la PCT au cordon en fonction des différents seuils pathologiques.

Seuil pathologique	Sensibilité	Spécificité	1 - Spécificité
--------------------	-------------	-------------	-----------------

(ng/ml)			
0,5	1	0,925	0,075
0,6	1	0,95	0,050
0,7	0,941	0,956	0,044
0,8	0,882	0,966	0,034

Le point d'inflexion de la courbe correspond à une valeur de PCT au cordon de 0,6 ng/ml. Cela signifie que, dans notre étude, le meilleur seuil était de 0,6 ng/ml. En effet, si l'on abaisse le seuil quantitatif pathologique de 0,6 ng/ml à 0,5 ng/ml, la spécificité pour le diagnostic d'infection materno-fœtale passe respectivement de 95 % à 92,5 % quant à la sensibilité, elle reste très élevée (100 %). Les autres seuils présentent une trop faible sensibilité pour être fiables.

2.3.1.2. *L'aire sous la courbe ROC :*

Dans notre étude, l'aire sous la courbe était de 0,989 avec un intervalle de confiance à 95 % de [0,981-0,996].

2.3.2. **Statistiques associées :**

2.3.2.1. *Sensibilité, spécificité et valeurs prédictives :*

Le *tableau 5* exprime la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positive et négative du dosage de la PCT au cordon à la valeur seuil de 0,6 ng/ml en fonction du terme.

Tableau 5 : Se, Sp, VPP et VPN pour une valeur seuil de PCT au cordon de 0,6 ng/ml en fonction du terme des prématurés.

Sensibilité (%)	Spécificité (% [IC à 95%])	VPP (% [IC à 95%])	VPN (%)
100	95 [93,5-96,5]	29,8 [26,6-33,9]	100
100	90,6 [83,1-98]	54,5 [41,7-67,2]	100
100	92,9 [89,7-96,1]	32 [26,2-37,8]	100
100	96,6 [95-98,2]	15 [11,9-18,1]	100

Les résultats exprimés dans le *tableau 5* montrent que le dosage de PCT au cordon possède, pour une sensibilité identique, une spécificité proche dans les trois groupes de prématurés :

- les prématurés d'âge gestationnel supérieur ou égal à 33 SA : 96,6 % [95-98,2],
- les « grands prématurés » : 92,9 % [89,7-96,1],
- les « extrêmes prématurés » : 90,6% [83,1-98].

Valeur seuil pathologique : 0,6 ng/ml
Sensibilité : 100 %
Spécificité : 95 % [93-96]

Valeur prédictive positive : 29,8 % [27-33]

Valeur prédictive négative : 100 %

2.3.2.2. *Indice de Youden et rapports de vraisemblance :*

Dans notre étude, pour un dosage seuil de PCT au cordon à 0,6 ng/ml, l'indice de Youden a été calculé à 0,95.

Le rapport de vraisemblance positif, c'est-à-dire la vraisemblance d'avoir une valeur de PCT supérieure à 0,6 ng/ml si l'enfant est infecté, est élevé (= 20).

Le rapport de vraisemblance négatif, c'est-à-dire la vraisemblance d'avoir un dosage de PCT inférieur à 0,6 ng/ml si l'enfant est infecté, est nul.

Indice de Youden : 0,95

Rapport de Vraisemblance positif : 20

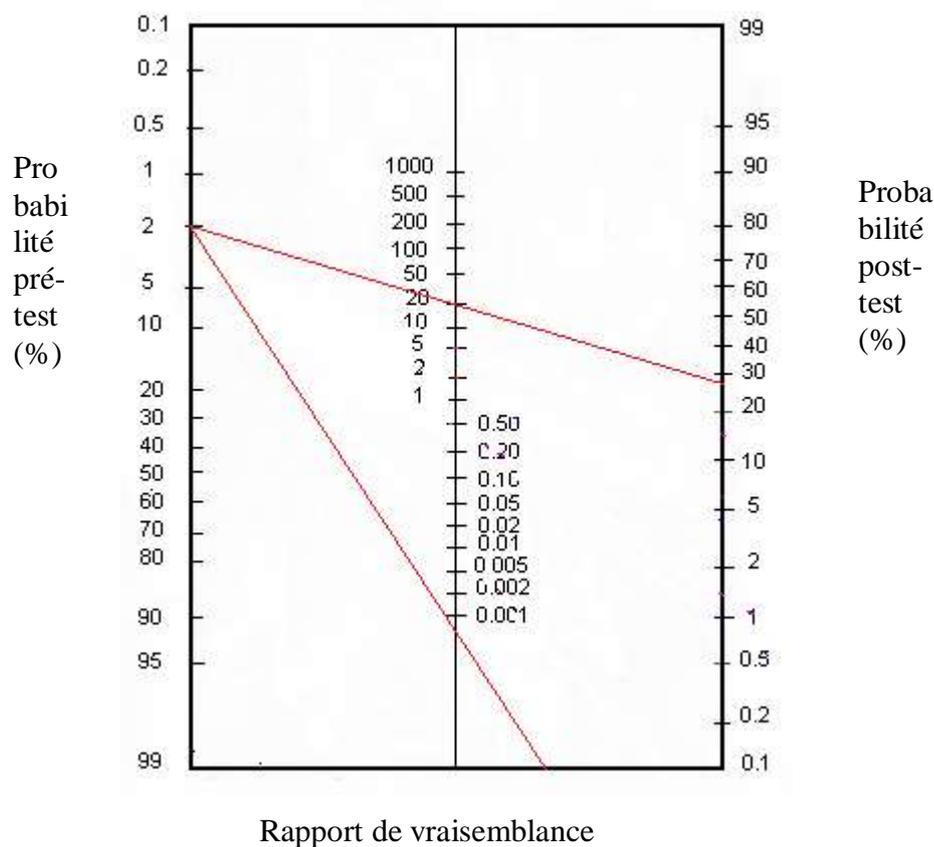
Rapport de Vraisemblance négatif : 0

2.3.3. Probabilités post test et nomogramme de Bayes :

La probabilité pré-test, c'est-à-dire la prévalence de l'infection materno-fœtale dans la population de l'étude, était de 2 %.

En traçant les droites, sur le nomogramme de Bayes, on a obtenu une probabilité post-test à 28 % si le test est positif et proche de 0 % si le test est négatif.

Figure 4 : Représentation des valeurs des dosages de PCT sur le nomogramme de Bayes



Probabilité post-test si PCT > 0,6 ng/ml : 28 %

Probabilité post-test si PCT < 0,6 ng/ml : proche de 0 %

2.4. Identification des facteurs pouvant influencer sur la valeur de PCT au cordon :

2.4.1. Description des faux positifs :

La détermination de la valeur seuil pathologique à 0,6 ng/ml a permis de mettre en évidence la présence d'un nombre important de prématurés (39/818 : 5%) « sains », qui présentaient une valeur pathologique de procalcitonine au cordon.

Parmi les 39 nouveau-nés « faux-positifs », 6 étaient colonisés. Les prélèvements de liquide gastrique étaient positifs, et les germes identifiés étaient : *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptocoque mitis*. Pour 3 de ces enfants, les prélèvements de

placentoculture étaient également positifs pour les mêmes germes. Ils ont tous bénéficié d'une antibiothérapie prénatale.

Aucun de ces enfants n'a eu de dosage de CRP élevé dans les 72 premières heures de vie.

2.4.2. La régression logistique :

Le *tableau 6* exprime les résultats issus de la méthode mathématique de régression logistique utilisée pour identifier les éléments, qui isolément, influent sur la valeur de la procalcitonine dosée au cordon.

Ce tableau montre que dans notre étude, seuls l'âge gestationnel et l'infection, pris isolément, sont des facteurs qui influencent les valeurs de procalcitonine dosées au cordon chez les enfants prématurés ($p < 0,05$).

L'âge gestationnel influe dans le sens où plus on augmente le terme des nouveau-nés en semaines d'aménorrhée, plus le risque d'avoir une PCT supérieure à 0,6 ng/ml diminue.

Tableau 6 : Résultats de la régression logistique :

Critères	p	Odds Ratio [IC à 95%]
Age gestationnel	0,021	0,879 [0,787-0,981]
RCIU *	0,70	0,255 [0,58-1,116]
HTA †	0,134	0,388 [0,112-1,340]
Césarienne	0,79	1 ,917 [0,929-3,957]
pH artériel au cordon < 7,10	0,204	2,363 [0,628-8,892]
pH artériel au cordon > 7,10	0,998	0,00
Score d’Apgar à 5 min < 7	0,713	1,249 [0,382-4,087]
Grossesse gémellaire	0,146	0,568 [0,265-1,217]
Portage de germe au PV §	0,673	1,209 [0,500-2,922]
ATB ¶ prénatale	0,907	0,959 [0,475-1,936]
Infection	< 0,01	

† Hypertension Artérielle

§ Prélèvement Vaginal

* Retard de Croissance Intra Utérin

¶ Antibiothérapie

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

Cette étude a permis de confirmer l'intérêt du dosage de la procalcitonine au cordon chez les prématurés pour le diagnostic précoce d'infection bactérienne materno-fœtale. La valeur seuil pathologique quantitative de PCT calculée dans l'étude est de 0,6 ng/ml. A cette valeur, ce marqueur semble être à la fois sensible et spécifique (sensibilité et spécificité respectivement de 100 % et 95 %). On retrouve également une valeur prédictive négative très élevée à 100 %. Cependant la valeur prédictive positive est quant à elle assez faible (29 ,8 %), s'expliquant par un taux de faux positif important.

1. La population de l'étude :

Cette étude a été réalisée sur trois années et deux mois au CHU de Nantes. Parmi ces 818 nouveau-nés compris dans l'étude, 17 d'entre eux ont été considérés comme infectés. Ce qui représente environ 5 prématurés atteints d'IMF par an.

Au CHU de Nantes, en 2008, sur 3875 naissances, 355 étaient prématurées, ce qui représente 9,16 % des naissances. L'IMF représente donc 1,4 % des prématurés dans cet établissement. Cette fréquence est, dans notre population, nettement plus élevée que celle mentionnée par la littérature ^[1]. Cela peut s'expliquer, d'une part, par le recrutement de la maternité. En effet, la maternité où a été réalisée l'étude est de niveau 3. Elle comprend donc une proportion importante de grossesses et naissances pathologiques. D'autre part, la classification des prématurés de l'étude dans les différentes situations utilise une définition élargie de l'IMF, alors que certains auteurs ne retiennent que l'existence d'une bactériémie.

La présence d'un large effectif de nouveau-nés inclus est un élément rassurant sur la fiabilité des résultats.

2. Les biais de l'étude :

Certains biais peuvent être mis en évidence.

D'une part, un élément reprochable à l'étude est son caractère rétrospectif. Cependant, il est important de noter, qu'en présence d'une large cohorte, ce biais tend à être gommé. De plus, la répartition des nouveau-nés au sein des différentes situations cliniques (infectés probables, certains ou sains) a été réalisée à quatre personnes. Elle s'est effectuée à partir de différents critères préétablis et en l'absence de connaissance des résultats de PCT, ne pouvant faire l'objet d'appréciation individuelle.

D'autre part, un certain nombre de prématurés suspects d'infection materno-fœtale, n'a pas bénéficié d'un dosage au cordon de procalcitonine. Cela peut s'expliquer par un oubli, un non respect du protocole, ou bien par un dosage qui n'a pu être interprété (quantité de sang insuffisante, erreur de tube de prélèvement,...).

3. L'intérêt des prélèvements au cordon :

Les avantages d'un prélèvement au cordon sont multiples.

D'une part, ce dosage précoce permet de s'affranchir du pic physiologique néonatal de la PCT, ainsi que de l'élévation de ce marqueur décrite lors d'une détresse respiratoire, qui n'apparaît qu'après la naissance. Cela permet une interprétation simplifiée des dosages.

D'autre part, cela évite le prélèvement de sang chez les nouveau-nés, qui est un geste invasif, particulièrement dans des situations d'instabilité respiratoire ou hémodynamique ^[3].

Les ponctions veineuses chez les nouveau-nés et tout particulièrement chez les prématurés, sont responsables de spoliation sanguine et de douleur. L'anémie par spoliation sanguine est, chez le prématuré, une des causes d'anémie dans la première semaine de vie. Elle est liée aux prélèvements sanguins à visée diagnostique et de surveillance. La quantité de sang prélevée chez les nouveau-nés en réanimation soins intensifs a été évaluée à 38,9 ml dans la première semaine de vie, soit environ la moitié de la masse sanguine d'un prématuré pesant 900 g à la naissance ^[37].

En revanche, l'inconvénient d'un dosage précoce de procalcitonine est l'impossibilité de dépister les contaminations du nouveau-né lors du passage dans la filière génitale ou en post-partum. Cependant, il est important de préciser que ces cas sont rares.

4. Les résultats du dosage de procalcitonine au cordon :

4.1. Un marqueur précoce et sensible :

La procalcitonine dosée au cordon apparaît comme un marqueur précoce et sensible pour le dépistage de l'infection bactérienne materno-fœtale chez les prématurés. En effet, dans cette étude, le résultat de la sensibilité est de 100 %.

Cette sensibilité élevée permet au clinicien d'éviter une administration tardive d'antibiotiques, notamment chez des nouveau-nés asymptomatiques, pour lesquels aucun consensus n'est établi. Cette prise en charge précoce améliore le pronostic de l'enfant, car on sait qu'un sepsis non traité entraîne des séquelles qui peuvent être vitales, notamment chez les prématurés ^[1].

4.2. Une bonne valeur prédictive négative :

Dans cette étude, nous avons également montré, que le dosage de la procalcitonine au cordon chez les prématurés présentait une valeur prédictive négative de 100 %. Ceci signifie que lorsque le dosage de la PCT est inférieur à 0,6 ng/ml, l'enfant a un très faible risque d'être infecté.

Actuellement, en l'absence de marqueur infectieux fiable, tous les nouveau-nés symptomatiques et ceux asymptomatiques présentant au moins deux facteurs de risque d'infection materno-fœtale sont traités de manière systématique. Les enfants asymptomatiques n'ayant qu'un seul facteur de risque sont traités uniquement s'ils présentent un syndrome inflammatoire. La poursuite de l'antibiothérapie est systématiquement rediscutée à 48 heures en fonction de l'évolution clinique de l'enfant, des résultats bactériologiques et de la cinétique de la CRP.

L'utilisation d'un marqueur infectieux précoce fiable permettrait d'optimiser l'administration de l'antibiothérapie. Un résultat négatif de procalcitonine laisse peu de risque au clinicien d'omettre une infection. Cependant, il paraît prématuré de recommander l'abstention d'une antibiothérapie sur l'indication de ce seul marqueur. C'est pourquoi, il est nécessaire que d'autres études soient réalisées afin d'élaborer des règles décisionnelles validées en pratique clinique sur l'utilisation de la procalcitonine au cordon.

L'intérêt d'une réduction de l'antibiothérapie abusive est double. D'une part, pour le nouveau-né, cela diminue le risque d'exposition à un toxique. En effet certains antibiotiques, tels que les aminosides possèdent une toxicité rénale, notamment chez les prématurés. D'autre part, cette réduction présente un intérêt en terme d'écologie bactérienne. En effet, l'utilisation d'antibiotiques à larges spectres, favorise l'émergence de résistances bactériennes.

La diminution des antibiothérapies permettrait de réduire le nombre d'hospitalisations néonatales, qui sont sources de séparations mère-enfant toujours néfastes.

4.3. Une faible valeur prédictive positive :

La valeur prédictive positive obtenue dans l'étude est de 29,8 %. Ce faible résultat s'explique par le nombre important de faux-positifs présents dans l'étude.

L'utilisation de la régression logistique a mis en évidence que l'âge gestationnel, pris isolément, est le seul facteur de l'étude, en dehors de l'infection, qui peut influencer sur le dosage de procalcitonine. Plus on avance en semaines d'aménorrhée, plus le risque d'avoir une valeur de PCT supérieure à 0,6 ng/ml diminue. Ce résultat signifierait que les extrêmes prématurés auraient des valeurs de PCT plus élevées que les prématurés d'âge gestationnel supérieur, indépendamment de l'infection. Actuellement, aucune étude n'est venue confirmer ce résultat. D'autant plus, que Chiesa et al., en 1998, ont montré que le niveau de concentration sanguine de la procalcitonine n'était pas modifié par le poids de naissance ou l'âge gestationnel ^[4].

Cependant, ce chiffre de faux positifs reste modéré (5 %) et semble inciter à traiter l'ensemble des nouveau-nés ayant des facteurs de risque d'IMF et une PCT positive. En revanche, afin de confirmer le diagnostic d'infection materno-fœtale, il est nécessaire de réaliser des dosages répétés d'autres marqueurs validés, en particulier la CRP.

4.4. Évaluation des rapports de vraisemblance et probabilités post-test :

Les déterminations de la sensibilité, la spécificité, des valeurs prédictives positive et négative d'un test sont parfois insuffisantes. En effet, elles ne prennent pas en compte la prévalence de la maladie dans la population pour évaluer la valeur diagnostique d'un test.

C'est pourquoi, il est important, pour la pratique clinique, de rechercher les rapports de vraisemblance et les probabilités post test associées.

Le rapport de vraisemblance positif, égal à 20, montre que le dosage quantitatif de la PCT au cordon constitue un apport important dans le diagnostic de l'infection bactérienne materno-fœtale. Le rapport de vraisemblance négatif, nul, signifie que l'utilisation de ce marqueur au seuil pathologique, établi dans cette étude, permet également d'écarter le diagnostic quand il est négatif.

L'évolution de la probabilité pré test (2%), vers une probabilité post test positive à 28 %, et négative proche de 0, révèle encore le gain thérapeutique apporté par l'utilisation de ce marqueur au cordon chez les prématurés.

Cependant, comme nous l'avons précisé précédemment, il faudra attendre l'élaboration de règles décisionnelles afin de valider plus précisément ce marqueur en pratique clinique.

4.5. Résultats de l'étude PROCORDON :

Les résultats de l'étude PROCORDON concernent l'ensemble des nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale, tous termes confondus (enfants prématurés et à terme), pendant la période de cette étude.

La valeur seuil pathologique de procalcitonine prélevée au cordon, dans la population générale, est identique à celle retenue pour les prématurés et chez les enfants à terme, soit 0,6 ng/ml. A cette valeur, les résultats des différentes statistiques associées de la PCT pour l'ensemble de la population et les enfants à terme sont présentés dans le *tableau 7*.

Tableau 7 : Résultats des statistiques (Se, Sp, VPP, VPN, RV +, RV -, probabilité post test + et -) pour l'ensemble de la population de l'étude PROCORDON et les nouveau-nés à terme.

	Tous termes confondus	Enfants à terme (≥ 37SA)
Se (% [IC à 95%])	92 [75,9-97,9]	77,8 [45,2-93,7]
Sp (% [IC à 95 %])	97 [96,2-97,7]	98,2 [97,4-99]
VPP (%)	27,9	23,3
VPN (%)	99,9	99,8
RV + (n [IC à 95 %])	31,7 [24,2-41,5]	45 [26,4-76,9]
RV – (n [IC à 95 %])	0,08 [0,02-0,3]	0,2 [0,07-0,7]
Probabilité post test + (%)	30	25
Probabilité post test – (%)	0,001	0

L'analyse de l'ensemble des nouveau-nés, possédant une valeur de PCT au cordon positive ($> 0,6$ ng/ml), à l'aide de la régression logistique, a révélé que l'infection ($p < 0,01$), la césarienne ($p < 0,05$), l'âge gestationnel ($p < 0,05$), et une valeur de pH artériel ombilical inférieure à 7,15 ($p < 0,05$) étaient des facteurs indépendants de l'augmentation de ce marqueur au cordon.

On remarque donc, que dans la population des nouveau-nés, sans distinction de terme, plusieurs éléments peuvent être responsables d'une augmentation du dosage de la procalcitonine.

Une des hypothèses avancées pour expliquer l'influence de la césarienne sur ce marqueur, serait que le dosage s'effectuerait après la délivrance. Une étude complémentaire réalisée à la suite de ce résultat a montré aucune différence dans les dosages de PCT avant et après la délivrance, aussi bien lors des accouchements voie basse que les césariennes.

Quant à l'asphyxie périnatale, certains auteurs avaient déjà suggéré sa responsabilité dans l'augmentation du marqueur chez les enfants non infectés ^[3,23].

4.6. Comparaison aux études précédentes :

Dans la littérature, les données concernant la procalcitonine dosée au cordon sont rares. Celles concernant uniquement une population de prématurés sont exceptionnelles. Les premières données datent de 1996, par une étude réalisée par Gendrel et al. Cette dernière incluait 177 nouveau-nés d'âge gestationnel supérieur à 32 SA, dont 37 avaient bénéficié d'un dosage de PCT au cordon. Ils ont obtenu une sensibilité et une spécificité de 100 % pour tous dosages confondus de procalcitonine, montrant ainsi l'intérêt de cette molécule dans le diagnostic d'infection bactérienne néonatale [5].

En 2001, Janota et al. ont réalisé des dosages successifs de procalcitonine durant la première semaine de vie, dont le premier était réalisé au cordon, chez 37 prématurés. La population étudiée possédait un poids de naissance inférieur ou égal 1500 g et un âge gestationnel inférieur à 31 SA. Cette étude a montré une différence significative dans les dosages de PCT entre la population des enfants infectés et de ceux qui ne l'étaient pas. Cette différence n'était pas repérée lors du prélèvement au cordon [6].

En 2003, Kordek et al. ont étudié des dosages quantitatifs de procalcitonine au cordon chez 187 nouveau-nés, dont 60 étaient nés prématurément. La valeur seuil pathologique retenue de PCT était de 1,2 ng/ml. A cette valeur, la sensibilité était de 69 %. Ils ont mis en évidence une différence significative dans les dosages de PCT entre les nouveau-nés infectés et ceux non infectés, uniquement dans le groupe des prématurés [38].

La même année, Chiesa et al. ont également montré l'association entre l'élévation du dosage de procalcitonine au cordon et l'existence d'une infection materno-fœtale. Leur étude a porté sur 134 nouveau-nés gravement malades. 19 enfants présentaient une infection materno-fœtale précoce, dont 10 étaient prématurés. Des prélèvements de PCT étaient effectués au cordon à 24 et 48 heures de vie. La sensibilité pour les prélèvements au cordon était de 79 % dans toute la population de l'étude (enfants à terme et prématurés) [39].

En 2006, Joram et al., dans leur étude préliminaire, ont réalisé des dosages semi quantitatifs de procalcitonine au cordon chez 167 nouveaux nés suspects d'infection bactérienne materno-fœtale, dont 36 étaient nés avant le terme. Ce dosage est apparu comme un marqueur sensible et spécifique de l'IMF bactérienne, aussi bien chez les enfants à terme que chez les prématurés. Chez ces derniers, la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives négative et positive étaient respectivement de 86 %, 100 %, 100% et 97 %, pour une valeur seuil de 0,5 ng/ml [10].

Le *tableau 8* regroupe ces différentes données de la littérature.

Tableau 8 : Sensibilité, Spécificité, valeurs prédictives positive et négative de la procalcitonine pour le diagnostic d'infection materno-fœtale.

On remarque, d'une part, qu'aucune investigation n'a été entreprise sur un échantillon de population aussi important que celui de notre étude.

D'autre part, aucune étude à l'heure actuelle n'a déterminé précisément les facteurs qui, pris isolément, peuvent expliquer une élévation du dosage de procalcitonine au cordon chez les prématurés, indépendamment de l'infection.

5. Comparaison des valeurs de la PCT à celle des autres marqueurs :

Ces marqueurs sont ceux décrits précédemment dans les généralités : la leucocytose, le fibrinogène, l'orosomucoïde, les cytokines, la CRP et la PCT dosée en post-natal.

5.1. La leucocytose :

Dans la littérature, la sensibilité et la spécificité des taux de neutrophiles, se situent entre 29 % et 61 % et la spécificité entre 44 % et 83 % ^[18].

Le rapport entre les neutrophiles immatures et les neutrophiles totaux offre une sensibilité entre 13 % et 90 % et une spécificité entre 51 % et 96 % ^[18].

Cependant, ces marqueurs sont peu contributifs pour le diagnostic d'infection pour différentes raisons. La neutropénie est un phénomène assez précoce de durée généralement courte et la myélémie est un marqueur fugace, qui peut ne pas être mis en évidence (prélèvements trop précoces ou trop tardifs par rapport au début de l'infection) ^[18,40].

Il a également été décrit que les paramètres leucocytaires varient en fonction de l'âge gestationnel et post natal (taux maximal atteint entre 12 et 24 heures) ainsi qu'en fonction de l'évolutivité de l'infection ^[13,40].

5.2. Le fibrinogène :

Le fibrinogène a été la première molécule retenue comme pouvant signaler une infection. Sa sensibilité et sa spécificité sont proches respectivement de 70 % et 80 % au cours des premiers jours de vie.

Le fibrinogène est un marqueur infectieux sensible, y compris en période néonatale ^[19].

Les faiblesses de ce marqueur sont sa lenteur d'évolution, la réduction de sa spécificité avec le temps en raison de son augmentation physiologique dans les premiers jours et l'existence de faux négatifs lors d'association à certaines pathologies. Ces éléments rendent difficile son utilisation en tant que marqueur précoce d'infection materno-fœtale ^[40].

Son taux diminuant rapidement en cas de guérison, son utilisation paraît pertinente dans le suivi des enfants infectés ^[19].

5.3. L'orosomucoïde :

Sa cinétique étant superposable à celle du fibrinogène, il possède les mêmes limites de fiabilité au stade précoce de l'infection que ce dernier.

Ce marqueur est donc trop tardif pour le diagnostic d'infection materno-fœtale mais peut être utile comme marqueur de guérison ^[18, 40].

5.4. Les cytokines :

Selon les études, la sensibilité de l'IL 6 varie entre 69 % et 93 %, sa spécificité entre 71 % et 96 %, sa VPP entre 38,3 % et 93 % et sa VPN entre 93 % et 98 % ^[18].

En 1998, Kuster et al. ont montré une élévation de l'IL 6 avant l'apparition des signes cliniques en cas d'infection materno-fœtale chez les prématurés ^[41].

En 2001, Krueger et al. ont obtenu une sensibilité de 96 % et une spécificité de 95 % pour le dosage de l'IL 6 au cordon (valeur seuil de 80 pg/ml). Ainsi, qu'une sensibilité de 87 % et une spécificité de 94 % pour le dosage de l'IL 8 au cordon (valeur seuil : 90 pg/ml), chez les prématurés ^[42].

En 2003, Kowalik et al. ont mis en évidence une différence des taux de TNF α dosés au cordon significative entre des nouveau-nés infectés et sains ^[43].

En 2008, l'étude de Kingsmore et al. a révélé l'élévation de nombreuses cytokines chez les nouveau-nés prématurés infectés, telles que l'interleukine 2 et 18 ^[44].

De nombreuses études s'accordent à souligner l'intérêt du dosage couplé de l'IL 6 et de la CRP, dont les cinétiques sont décalées, pour le diagnostic d'infection materno-fœtale ^[18, 45].

Cependant, la littérature concernant tous ces marqueurs est insuffisante pour en tirer des conclusions définitives.

5.5. La Protéine C Réactive :

De nombreuses études ont été réalisées concernant l'intérêt de la CRP pour le diagnostic d'infection materno-fœtale. Cette protéine est actuellement le marqueur le plus largement utilisé dans ce contexte.

Dans la littérature, sa sensibilité en période néonatale varie entre 43 % et 90 % et sa spécificité entre 70 % et 92 % ^[21].

En 2006, Joram et al. ont obtenu une sensibilité de CRP dosée au cordon médiocre (37,5 % dans la population générale et 43 % chez les prématurés) ^[10]. Cela peut s'expliquer par son augmentation retardée après le début de l'infection.

Sa valeur prédictive positive se situe entre 13 % et 68 % selon les auteurs. Ces faux positifs peuvent être liés à une inhalation méconiale, des contusions musculaires importantes ou à l'administration de surfactant naturel exogène ^[18]. Son intérêt siège dans sa valeur prédictive négative située entre 76 % et 96 % selon les études.

Sa cinétique lente justifie des dosages séquentiels pendant les 24 premières heures de vie, afin de restreindre l'antibiothérapie inutile ^[11].

5.6. La PCT dosée en post-natal :

On retrouve dans les études, une variation de la sensibilité entre 57 % et 100 %, et de la spécificité entre 50 % et 100 % ^[46].

De nombreux auteurs restent, à l'heure actuelle, encore prudents sur l'utilisation du dosage de la procalcitonine en post-natal ^[7, 47-49]. Cela s'explique notamment par la présence du pic physiologique de la procalcitonine à la naissance qui rend difficile le choix d'une valeur seuil ainsi que l'interprétation des résultats.

En 1998, Lapillonne a signalé l'existence de taux élevés de procalcitonine chez des enfants prématurés indemnes d'infection ^[7].

6. Utilisation du dosage de la procalcitonine au cordon comme marqueur pronostique :

Les analyses sont actuellement en cours afin de déterminer si la PCT peut constituer un marqueur prédictif de survenue des lésions neurologiques (leucomalacie péri-ventriculaire) et pulmonaires (dysplasie broncho-pulmonaire) néonatales. Ces lésions sont particulièrement retrouvées chez les prématurés.

En effet, elles sont souvent liées à la présence d'un syndrome de réponse inflammatoire fœtale (FIRS). Ce syndrome, décrit par Gomez et Romero ^[50], est un ensemble de réactions biologiques et histologiques témoignant d'une réaction inflammatoire.

L'identification d'un tel marqueur précoce permettrait d'optimiser la surveillance et la prise en charge de ces patients à risque et d'affirmer précocement le risque de développement de séquelles.

7. Le coût :

Chaque dosage de procalcitonine revient environ à 30 euros, sans considérer le coût du personnel technique et de l'entretien ^[31]. Ce dosage est plus onéreux que celui de la CRP. Néanmoins, un tel investissement pourrait s'avérer intéressant dans le but de réduire les hospitalisations et antibiothérapies abusives chez les nouveau-nés.

ROLE DE LA SAGE FEMME

La sage femme a un rôle primordial dans le dépistage, la prévention et le diagnostic des infections materno-fœtales.

Elle intervient, tout d'abord, dans la recherche des facteurs de risque de ces infections, identifiés dans les recommandations de l'ANAES. Cette recherche commence par un interrogatoire minutieux des femmes enceintes lors de l'établissement du dossier obstétrical. Elle doit également réaliser de façon systématique le prélèvement vaginal de fin de grossesse, dont l'observance doit être améliorée ^[51].

Pendant la grossesse et lors du travail, la sage femme doit être attentive aux situations à risque de contamination néonatale. Afin de limiter ces contaminations, il est important qu'elle respecte les indications d'administration d'antibioprophylaxie anténatale.

Son rôle doit être aussi souligné dans l'établissement du diagnostic de ces infections. En effet, elle effectue, dans la majorité des accouchements, le prélèvement au cordon de procalcitonine. Son dosage, comme le montre les résultats de cette étude constitue un marqueur précoce et fiable d'IMF. De plus, elle prélève le liquide gastrique des enfants suspects et le placenta pour qu'ils soient analysés en bactériologie, en vue d'identifier le germe en cause.

Enfin, elle doit identifier cliniquement les nouveau-nés symptomatiques d'infection bactérienne materno-fœtale pour permettre leur prise en charge pédiatrique. On sait que toute antibiothérapie retardée peut être fatale, qui plus est chez les enfants nés avant le terme.

CONCLUSION

Cette étude rétrospective, effectuée sur de larges effectifs, a mis en évidence et confirmé plusieurs intérêts de l'utilisation de la procalcitonine dosée au cordon chez les prématurés.

La présence d'une sensibilité et d'une valeur prédictive négative élevées, ainsi que les valeurs post test, nous permet d'affirmer qu'elle est un marqueur précoce et discriminant de l'infection bactérienne materno-fœtale.

La conséquence dans la pratique clinique quotidienne, serait de pouvoir l'utiliser afin de dépister précocement les prématurés infectés ainsi que de diminuer les antibiothérapies abusives.

Par ailleurs, ce travail a permis de fixer la valeur seuil pathologique des dosages de PCT au cordon à 0,6 ng/ml.

Cependant, ces résultats très satisfaisants doivent être nuancés par la présence, dans cette étude, de faux positifs expliquant une faible valeur prédictive positive.

C'est pourquoi, il était important d'isoler les éléments qui pouvaient être responsables d'une augmentation de ce marqueur. Le seul critère qui a été retrouvé, indépendamment de l'infection, était l'âge gestationnel. Plus on avance en semaines d'aménorrhée, plus le risque d'avoir une PCT positive diminue.

Il convient de rester prudent quant à l'utilisation exclusive de ce marqueur pour la prise en charge thérapeutique des nouveau-nés prématurés suspects d'IMF. Ceci nécessite au préalable la réalisation et la validation de règles décisionnelles. Enfin, son intérêt en tant que marqueur pronostique reste à préciser.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] STOLL BJ, GORDON T, KORONES SB and al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1996;129:63-90
- [2] BALCI C, SUNGUTEKIN H, GURSES E and al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003;7:85-90
- [3] ASSICOT M, GENDREL D, CARSIN H and al. High serum procalcitonin concentration in patient with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515-518
- [4] CHIESAC, PANERO A, ROSSI N and al. Reliability of procalcitonin Concentrations for the Diagnosis of sepsis in Critically Ill Neonates. *Clin Infect Dis.* 1998;26:664-672
- [5] GENDREL D, ASSICOT M, RAYMOND J et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr.* 1996;128:570-573
- [6] JANOTA J, STRANAK Z, BELOHLAVKOVA S and al. Postnatal increase of procalcitonin in premature newborns is enhanced by chorioamnionitis and neonatal sepsis. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:978-983
- [7] LAPILLONNE A, BASSON E, MONNERET G and al. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998;351:1211-1212
- [8] RESCH B, GUSENLEITNER W, MULLER WD. Procalcitonin and interleukine-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr.* 2003;92:243-245
- [9] DISTEFANO G, CURRERI R, BETTA P and al. Procalcitonin serum levels in perinatal bacterial and fungal infection of preterm infants. *Acta Paediatr.* 2004;93:216-219

[10] JORAM N, BOSCHER C, DENIZOT S and al. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91:65-66

[11] LAUGIER J, ROZE JC, SIMEONI U, SALIBA E. Soins aux nouveaux nés. 2^{ème} édition Masson Paris 2006:393-402

[12] BLOND MH, POULAIN P, GOLD F et al. Infection bactérienne materno-foetale. Encycl. Méd. Chir, Obstétrique 2004, volume 2, [5-040-C-10], 40 pages

[13] HAQUE KN. Defining common infections in children and neonates. J Hosp Infect ; 2007;65:110-114

[14] ANAES. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau né. 2002:135 pages.

[15] MANROE BL, WEINBERG AG, ROSENFELD CR and al. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. J Pediatr. 1979;95:89-98

[16] AUJARD Y. Infections néonatales. Encycl. Méd. Chir., Pédiatrie 2001, volume 1,[4-002-R-90], 16 pages

[17] MATHERS NJ, POHLANDT F. Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. Eur J Pediatr. 1987;146:147-151

[18] MAGNY JF, RIGOURD V, MITANCHEZ D, KIEFFER F, VOYER M. Marqueurs biologiques de l'infection néonatale. J Pédiatr. Puériculture. 2000;13(S1):29-34

[19] RELIER JP, DE GAMARRA E, DE BETHMANN O and al. Intérêt de la mesure du taux de fibrinogène dans les infections néonatales par contamination maternelle. Arch. Fr. Pédiatr. 1976;33:109-120

[20] HAQUE KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. Pediatr Crit Care Med. 2005;6:45-49

- [21] GAILLARD O. La Procalcitonine. Immuno-analyse et Biochimie spécialisée 2002;17:82-84
- [22] DANDONA P, NIX D, WILSON MF et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79 :1605-1608
- [23] MONNERET G, LABAUNE JM, ISAAC C et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. Acta Paediatr. 1997;86:209-212
- [24] SACHSE C, DRESSLER F, HENKEL E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. Clin Chem. 1998;44:1343-1344
- [25] TURNER D, HAMMERMAN C, RUDENSKY B and al. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life : introducing an age related nomogram. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;91:283-286
- [26] CARROL ED, THOMSON APJ, HART CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. Int J Antimicrob Agents. 2002;20:1-9
- [27] FENDLER WM, PIOTROWSKI AJ. Procalcitonin in the early diagnosis of nosocomial sepsis in preterm neonates. J Paediatr Child Health 2008;44:114-118
- [28] ASSUMMA M, SIGNORE F, PACIFICO L et al. Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study. Clin Chem. 2000;46:1583-1587
- [29] LAPORTE E, READ MH, HUET C and al. Evolution comparée de la procalcitonine (PCT) et de la CRP chez le prématuré traité par surfactant exogène naturel. Journées francophones de recherche en néonatalogie. Lyon 13 et 14 décembre 1996.
- [30] KORDEK A, TORBE A, CZAJKA R. Maternal venous procalcitonin levels do not correlate with umbilical cord blood and venous blood concentrations in the neonate. J Perinat Med. 2006;34:462-5

[31] JORAM, Nicolas. La procalcitonine dosée au cordon : un marqueur précoce d'infection materno-fœtale. Th : Méd. : Nantes, 2004, 67p.

[32] GUERIN S. Evaluation of the detection of procalcitonin by an immuno-chromatography test: Brahms PCT-Q. Annales de biologie clinique 2000;58

[33] LLORENTE E, PRIETO B, CARDO L and al. Umbilical cord blood serum procalcitonin by Time-Resolved Amplified Cryptate Emission (TRACE) technology : reference values of a potential marker of vertically transmitted neonatal sepsis. Clin Chem Lab Med 2007;45:1531-1535

[34] BLOND MH, GOLD F, QUENTIN R and al. Infection bactérienne du nouveau-né par contamination materno-fœtale : on peut se fier à l'anamnèse. J Gynecol Biol Reprod. 1992;21:393-7

[35] MACLENNAN A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. Br Med J 1999;319:1054-1059

[36] BOOG G. La souffrance fœtale aigüe. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2001,30:393-432

[37] VOYER M et MAGNY JF. Prématurité, le préterme. EMC 1998;191

[38] KORDEK A, GIEDRYS-KALEMBA S, PAWLUS B and al. Umbilical cord blood serum procalcitonin concentration in the diagnosis of early neonatal infection. J Perinatol. 2003;23:148-153

[39] CHIESA C, PELLEGRINI G, PANERO A and al. C-reactive protein, nterleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. Clin Chem 2003;49:60-68

- [40] MESSER J, KUHN P. Marqueurs biologiques de l'infection materno-fœtale. *Medecine thérapeutique/Pédiatrie, revue : maladies mitochondriales*. Volume 2, numéro 1, janvier-février 1999 :41-5
- [41] KUSTER H, WEISS M, WILLEITNER and al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukine-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* 1998 Oct 17;352:1271-1277
- [42] KRUEGER M, NAUCK MS, SANG S and al. [Cord blood levels of interleukin-6 and interleukin-8 for the immediate diagnosis of early-onset infection in premature infants](#). *Biol Neonate*. 2001;80:118-123
- [43] KOWALIK K, CZESZYNSKA MB, CELEWICZ Z. Evaluation of diagnostic usefulness of the cord blood TNF-alpha levels as a marker of early onset neonatal infection. *Ginekol Pol*. 2003;74:439-445
- [44] KINGSMORE SF, KENNEDY N, HALLIDAY HL and al. Identification of diagnostic biomarkers for infection in premature neonates. *Mol Cell Proteomics* 2008;7:1863-1875
- [45] LABORADA G, REGO M, JAIN A and al. Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis. *Am J Perinatol*. 2003;20:491-501
- [46] VAN ROSSUM AMC, WULKAN RW, OUDESLUYS-MURPHY AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:620-630
- [47] SANTUZ P, SOFFIATI M, DORIZZI RM and al. Procalcitonin for the diagnosis of early-onset neonatal sepsis: a multilevel probabilistic approach. *Clinical Biochemistry* 2008;41:1150-1155
- [48] LOPEZ SASTRE J, PEREZ SOLIS D, ROQUES SERRADILLA and al. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatr*. 2007;26:7-9

[49] MONNERET G, LABAUNE JM, ISAAC C and al. Increased serum procalcitonin levels are not specific to sepsis in neonates. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1559-1561

[50] ROMERO R, ESPINOZA J and al. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;16:146-157

[51] DUGAST C. Audit de l'application des recommandations pour la prévention de l'infection néonatale à streptocoque B. Comparaison des pratiques entre 3 maternités de Loire Atlantique. 2008

ANNEXE 1

ITEM	INFORMATION
Date de Naissance	Renseigné
UF demandeur	Renseigné
Age à la demande	Renseigné
Date du prélèvement	Renseigné
Heure du prélèvement	Renseigné
Code Test	Renseigné
Valeur de la PCT au cordon	Renseigné
IPP de la mère	N° dossier Archivage Administratif CHU de Nantes
Portage de germes pendant la grossesse	PV ou ECBU positifs, germe identifié
ATB prénatale	Antibiothérapie prénatale
Résultat placentoculture	Placentoculture positive et germe identifié
MAP	Menace d'Accouchement Prématuro
Clinique de l'enfant	Signes cliniques d'infection pendant les premiers jours
Date de Sortie	Date de sortie du service
Grossesse mutiple	Gémellaire ou triplés
Rang de naissance	
AG	Age gestationnel à la naissance (SA révolues)
PN	Poids de Naissance (g)
Sexe	Masculin ou Féminin
RCIU	Retard de Croissance Intra Utérin
Ph art au cordon	Valeur du PH artériel au cordon
Mode d'accouchement	Accouchement voie basse, césarienne, extraction instrumentale
RPDE > 24 h	Rupture de la Poche des Eaux > 24 h
HTA	Hypertension artérielle pendant la grossesse, pré-éclampsie
Chorioamnionite	Résultat de l'examen anatomopathologique du placenta
CTC Prénatal	Cures de corticothérapie, nombre d'injections
Apgar à 5 minutes	Score d'Apgar côté à 5 minutes de vie
CRP 1	1 ^{er} dosage de CRP post natal
CRP 2	2 ^{ème} dosage de CRP post natal
GB 1	1 ^{er} dosage de leucocytes post natal
GB 2	2 ^{ème} dosage de leucocytes post natal
PN 1	1 ^{er} dosage de polynucléaires neutrophiles post natal
PN 2	2 ^{ème} dosage de polynucléaires neutrophiles post natal
% formes jeunes 1	1 ^{er} dosage de pourcentage de formules jeunes post natal
% formes jeunes 2	2 ^{ème} dosage de formes jeunes post natal
Direct liquide gastrique	Résultat du direct du liquide gastrique
Culture du liquide gastrique	Résultat de la culture du liquide gastrique (germe identifié)
Hémoculture	Résultat de l'hémoculture et germe identifié
LCR	Résultat du prélèvement de liquide cephalo rachidien et germe identifié
Décès	
Date de décès	

MAHÉ Mélanie

L'intérêt d'un dosage quantitatif de procalcitonine au cordon dans l'établissement du diagnostic d'infection bactérienne materno-fœtale chez les prématurés.

RESUME

Dans cette étude rétrospective, réalisée chez 818 prématurés, nous avons confirmé que la procalcitonine dosée au cordon est un marqueur à la fois sensible (100 %) et spécifique (95 %) de l'infection materno-fœtale. Elle présente également une bonne valeur prédictive négative (100 %) dans cette population. Les valeurs des probabilités post test (positive : 28% et négative : proche de 0), définies à partir de nomogramme de Bayes ont montré son apport diagnostique dans la prise en charge d'un prématuré suspect d'IMF. Ceci devrait permettre un meilleur dépistage de ces infections et une diminution des antibiothérapies abusives.

Cependant, la valeur prédictive positive dans notre étude était faible (29,8 %). Seuls l'âge gestationnel et l'infection ont été identifiés comme facteurs indépendant de l'augmentation de la procalcitonine au cordon.

Les perspectives d'avenir seraient l'élaboration de règles décisionnelles afin d'intégrer l'utilisation de ce marqueur, en complément des marqueurs pré existants tels que la CRP, dans le diagnostic d'infection materno-fœtale et la détermination de son intérêt comme marqueur pronostique.

Mots clés : Procalcitonine, Prématurés, Sang de cordon, Infection materno-foetale