

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2017 N° 109  
*(déterminé par la scolarité après réception des ex.)*

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES de pédiatrie

par

*Clémence, DAIN*  
née le 23 Octobre 1989 à SAUMUR

---

Présentée et soutenue publiquement le 13 juin 2017

---

**Epidémiologie des infections néonatales bactériennes précoces invasives :  
étude en population de 2006 à 2015 au CHU de Nantes**

---

Président : Monsieur le Professeur Jean-Christophe ROZE

Directeur de thèse : Madame le Professeur Christèle Gras Le Guen

# Table des Matières

Table des Matières.....	1
Abréviations .....	2
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
<b>II. MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>6</b>
1. CONCEPTION DE L'ETUDE .....	6
2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION.....	6
3. RECUEIL DES DONNEES .....	7
4. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT DE L'ETUDE .....	8
5. ANALYSES STATISTIQUES .....	8
6. LEGISLATION .....	8
<b>III. RESULTATS .....</b>	<b>9</b>
1. DIAGRAMME DE FLUX ET INCIDENCE DES INBP .....	9
2. DESCRIPTION DE LA POPULATION .....	11
3. BACTERIES .....	13
4. FACTEURS DE RISQUE .....	13
5. LES SYMPTOMES .....	15
6. LES PRELEVEMENTS BACTERIOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES .....	15
7. PROCALCITONINE AU CORDON .....	16
8. EVOLUTION .....	18
<b>IV. DISCUSSION .....</b>	<b>20</b>
<b>V. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>25</b>
Annexe 1: article proposée pour la revue <i>Archive of disease in childhood</i> (fetal and neonate). ....	29

## **Abréviations**

<b>ARCF</b>	Anomalie du Rythme Cardiaque Fœtal
<b>BLSE</b>	Bêtalactamase à Spectre Etendu
<b>E.coli</b>	Escherichia coli
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>INBP</b>	Infection Bactérienne Néonatale Certaine
<b>LCR</b>	Liquide Céphalo-Rachidien
<b>NFS</b>	Numération Formule Sanguine
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PCT</b>	Procalcitonine
<b>PMSI</b>	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<b>SA</b>	Semaine d'Aménorrhée
<b>SGB</b>	Streptocoque du Groupe B

## I. INTRODUCTION

Les infections néonatales précoces restent une préoccupation majeure pour les pédiatres de maternité dans les pays en voie de développement comme dans les pays industrialisés(1,2). Les infections néonatales bactériennes précoces (INBP) sont des infections d'origine materno-fœtale qui se déclarent dans les 72 premières heures de vie. Elles sont dites «certaines» quand un germe est isolé dans au moins un site normalement stérile (LCR, sang, urines, poumons), «probables» si le nouveau-né présente des signes cliniques et/ou biologiques et que des prélèvements périphériques sont positifs à un germe pathogène, et «possibles» si l'enfant présente des signes cliniques et/ou biologique sans documentation bactériologique(3). Elles posent un problème diagnostique récurrent, car la sensibilité des examens microbiologiques est limitée, exposant à de «faux négatifs». Pour autant, aucun marqueur biologique ou clinique n'est assez sensible ou spécifique pour établir à lui seul le diagnostic d'INBP. En conséquence, un nombre significatif de nouveau-nés suspects d'infection néonatale reçoit donc une antibiothérapie probabiliste parfois prolongée et inutile(4,5). Une étude européenne décrivait jusqu'à 7,9% de nouveau-nés à terme traités par antibiotiques pour une incidence d'INBP certaines estimée entre 0,01 et 0,53 pour mille naissances vivantes(6,7). Aux USA, on estimait presque 10% de nouveau-nés à terme ou proches du terme exposés à une antibiothérapie néonatale(4,8), alors que l'incidence des INBP est restée très faible autour de 0,8 pour mille naissances vivantes(2,9). Les données sont comparables en France, dans les maternités d'Ile de France en 2013, plus de 50 % des nouveau-nés de 35 SA ou plus avaient eu un prélèvement infectieux à la naissance, la moitié un bilan sanguin et 4% une antibiothérapie probabiliste alors qu'aucun n'était réellement infecté(10).

Nous savons actuellement que les antibiothérapies néonatales ne sont pas sans

conséquence pour le nouveau-né et pour l'écologie bactérienne. Une augmentation du risque d'entéocolites et d'infections néonatales tardives a été décrite(11,12), mais également un effet délétère de l'exposition précoce aux antibiotiques sur l'implantation du microbiote intestinal et sur le développement du système immunitaire avec des conséquences à plus long terme (maladies auto-immunes, métaboliques, cardio-vasculaires, asthme, allergies...)(13–15). De plus, l'hospitalisation du nouveau-né dans un service de néonatalogie implique souvent une séparation mère-enfant pouvant mettre en péril l'allaitement et créer une anxiété parentale. Enfin, l'utilisation inadaptée et excessive d'antibiotiques favorise l'émergence de résistances bactériennes. Le taux de résistance des E.coli à l'amoxicilline semble stable en France ces dernières années entre 40 et 50% (16) mais l'émergence de souches résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ième</sup> génération par souches productrices de BLSE (bêtalactamase à spectre étendu) amène à une grande prudence(17). Récemment Stoll et al. décrivaient dans leur cohorte d'INBP, 78% de résistance des E.coli à l'ampicilline et 3% de résistance aux céphalosporines de 3<sup>ième</sup> génération dont un E.coli producteur de BLSE(18).

Dans ce contexte, l'amélioration des pratiques pour la prise en charge des nouveau-nés suspects d'INBP semble essentielle. Elle a pour but de mieux cibler quels nouveau-nés sont à fort risque d'INBP et nécessitent un traitement antibiotique probabiliste précoce et quels sont ceux à plus faible risque pour lesquels une surveillance suffirait sans pour autant retarder l'initiation du traitement antibiotique si nécessaire. Des algorithmes diagnostiques ont été proposés pour permettre de mieux identifier ces nouveau-nés à fort risque, de diminuer les bilans complémentaires et l'utilisation des antibiotiques. Les américains ont proposé une stratification du risque d'INBP pour les nouveau-nés de 34 SA ou plus en tenant compte à la fois des facteurs de risque maternels et de la présentation clinique du nouveau-né à la naissance. Cela leur a permis de classer la prise en charge des nouveau-nés en 3 conduites à tenir: «continued observation», «observe and evaluate», et «treat empirically» et diminuerait

ainsi fortement l'utilisation des antibiotiques en passant de 10% de nouveau-nés traités à 4%(4). A partir de ce travail, ils ont créé un programme informatique, disponible sur internet(19), qui permet d'évaluer le risque individuel de sepsis précoce chez un nouveau- né de plus de 34 SA. L'application permet de définir la probabilité d'INBP pour 1000 nouveau-nés à partir de facteurs de risque maternels spécifiés, de l'âge gestationnel, et de la présentation clinique du nouveau-né et détermine une prise en charge en fonction de ce risque. En France des études ont montré l'intérêt du dosage de la procalcitonine au cordon comme marqueur prédictif précoce d'INBP(20,21). L'étude de Joram et al.(21) décrivait une sensibilité et une spécificité de la PCT au cordon de, respectivement 92% et 97% avec une valeur seuil de 0,6ng/ml et celle de Lencot et al.(22) a rapporté l'intérêt d'un nouvel algorithme combinant des données cliniques et biologiques dont le dosage de la PCT au cordon.

Connaitre l'épidémiologie actuelle des INBP en France est une étape essentielle à l'amélioration des pratiques. Des données récentes ont été publiées pour la Suisse(23), la Norvège(24), l'Italie (25) et les USA mais il n'y a pas de données disponibles pour la France depuis l'étude EPIBAC en 2006 (26). Par ailleurs, aucune de ces études n'incluait les données de la procalcitonine au cordon.

Avant la sortie des nouvelles recommandations françaises, notre travail avait donc pour but de décrire l'incidence et les caractéristiques épidémiologiques d'une population française de nouveau-nés avec une INBP certaine en incluant les données de la procalcitonine au cordon.

## **II. MATERIELS ET METHODES**

### **1. Conception de l'étude**

Nous avons réalisé une étude rétrospective en population au centre hospitalier universitaire de Nantes. Nous avons inclus tous les nouveau-nés pris en charge dans les services de néonatalogie ou de réanimation pour une INBP certaine entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2015.

Les nouveau-nés étaient soit nés au CHU de Nantes (maternité de niveau III) soit transférés secondairement au CHU de Nantes. En cas de transfert les nouveau-nés provenaient des maternités de la région :

- L'hôpital de La Roche sur Yon, de Saint Nazaire, de Cholet et de Chateaubriand, la polyclinique de l'Atlantique et la clinique Jules Vernes (Nantes) : maternités de niveau II b ou a.
- La clinique Brétéché (Nantes) et l'hôpital d'Ancenis : maternités de niveau I

### **2. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Le critère d'inclusion était l'infection néonatale bactérienne précoce certaine chez les nouveau-nés pris en charge au CHU de Nantes entre le 1 janvier 2006 et le 31 décembre 2015. L'infection certaine était définie par l'isolement d'un germe dans au moins un site normalement stérile (sang, liquide céphalo-rachidien, urine ou poumon). Le caractère précoce, conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) française de 2002(3), était déterminé par une infection déclarée dans les premières soixante douze heures de vie.

Le critère d'exclusion était la positivité d'une hémoculture à un germe non pathogène (staphylocoque coagulase négative).

### **3. Recueil des données**

L'inclusion était faite de manière rétrospective en combinant les données du registre du laboratoire de bactériologie du CHU de Nantes et celles du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) des services de réanimation et de néonatalogie du CHU, en utilisant les mots clefs « infection probable ou certaine» (seulement les dossiers d' INBP certaines ont été conservés).

Pour chaque nouveau-né inclus les données suivantes ont été recueillies :

- les caractéristiques maternelles et obstétricales (type de grossesse, type d'accouchement, antibioprophylaxie per partum)
- les facteurs de risque d'infection néonatale précoce décrits par les recommandations de l'HAS (rupture de la poche des eaux prolongée > 12h, prématurité spontanée avant 37 SA, fièvre maternelle, chorioamniotite, rupture prématurée des membranes, anomalies du rythme cardio-fœtal non expliquées par une cause obstétricale, liquide amniotique méconial ou teinté, antécédent d'infection ou de bactériurie à SGB)
- les caractéristiques néonatales et l'adaptation à la vie extra utérine (terme, poids de naissance, signes cliniques, score d'APGAR)
- les symptômes du nouveau né dans les premières 72h de vie (signes respiratoires, hémodynamiques, neurologiques, fièvre ou hypothermie)
- les prélèvements biologiques et bactériologiques (liquide gastrique, placenta, hémoculture, LCR, NFS, CRP et PCT au cordon)
- les caractéristiques de l'infection (germe en cause, résistance aux antibiotiques, évolution)
- les données à 2 ans sur la morbidité des nouveau-nés infectés quand elles étaient disponibles. Ces données à 2 ans ont été recueillies à partir du réseau de suivi des prématurés de la région grand ouest «réseau grandir ensemble».(27).

#### **4. Objectifs et critères de jugement de l'étude**

L'incidence des INBP a été calculée à partir des naissances issues de l'agglomération nantaise. Les maternités de l'agglomération nantaise étaient définies par les structures suivantes : CHU de Nantes, la polyclinique de l'atlantique, la clinique Jules Vernes, Brétéché et l'hôpital d'Ancenis. Le nombre total de naissances vivantes par an était connu pour l'ensemble de ces structures. Le CHU de Nantes étant la seule structure où étaient prises en charge les INBP certaines des établissements cités ci dessus. Pour les autres centres d'où provenaient les nouveau-nés de l'étude, les nouveau-nés pouvaient rester sur place ou être transférés dans un autre centre de niveau III, nous n'avons donc pas inclus ces nouveau-nés pour le calcul de l'incidence. Nous avons pu ainsi calculer l'incidence globale des INBP dans l'agglomération nantaise.

L'objectif était ensuite de décrire les caractéristiques épidémiologiques des ces infections certaines pour la population globale, les moins de 34 SA et les 34 SA et plus.

L'objectif secondaire était d'analyser les résultats du dosage de la PCT au cordon, sachant que la valeur de la PCT au cordon était considérée comme anormale si son taux était supérieur ou égal à 0,6ng/ml, valeur seuil définie par l'étude de Joram et al(21).

#### **5. Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R et Excel. Les comparaisons ont été faites par des tests de Fisher pour les variables qualitatives. Une analyse univariée à été réalisée pour l'étude des facteurs de risque connus d'infection néonatale précoce. Un  $p < 0,05$  a été considéré comme significatif.

#### **6. Législation**

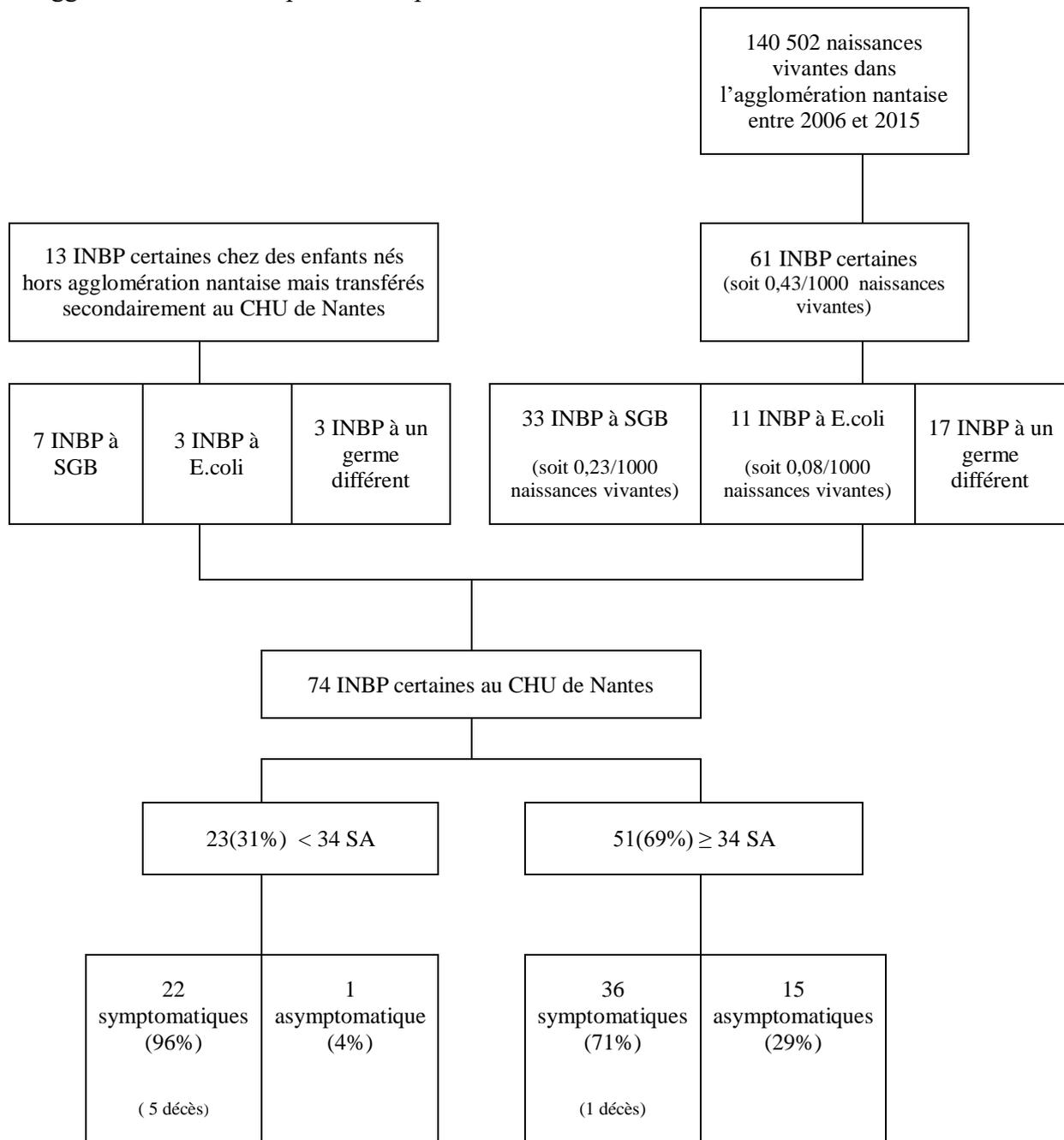
La législation française ne recommande pas le consentement pour les études rétrospectives.

### III. RESULTATS

#### 1. Diagramme de flux et incidence des INBP

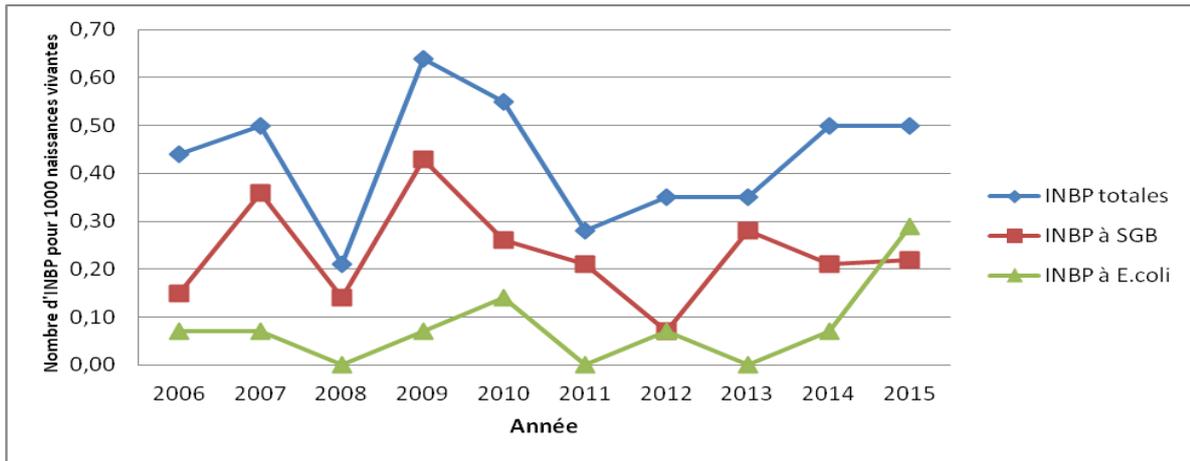
Entre 2006 et 2015, 74 INBP ont été documentées et prises en charge au CHU de Nantes. 61 nouveau-nés étaient nés dans l'agglomération nantaise pour un nombre total connu de 140 502 naissances vivantes, soit une incidence totale des INBP certaines de 0,43 pour mille naissances vivantes. L'incidence des INBP est restée stable sur ces 10 dernières années (en 2006 : 0,44/1000; en 2010 : 0,55/1000; et en 2015 : 0,50/1000). L'incidence des infections à SGB était de 0,23/1000 (en 2006 : 0,15/1000; en 2010 : 0,26/1000; et en 2015 : 0,22/1000) tandis que celle des infections à E.coli était de 0,08/1000 naissances vivantes (variant de 0,07/1000 en 2006; à 0,14/1000 en 2010; et 0,29/1000 en 2015, alors que certaines années aucune infection à E.coli n'était documentée). Le diagramme de flux est détaillé dans la figure 1 et les incidences des INBP certaines par an et en fonction du germe sont détaillées dans la figure 2.

**Figure 1: Diagramme de flux de l'étude.** Infections néonatales bactériennes précoces (INBP) certaines au CHU de Nantes entre 2006 et 2015. L'incidence globale des INBP a été calculée à partir des naissances issues de l'agglomération nantaise, seuls les enfants nés dans l'agglomération ont été pris en compte.



SGB : Streptocoque du groupe B, E.coli : Escherichia coli, INBP : infection néonatale bactérienne précoce, SA : semaine d'aménorrhée

**Figure 2** : Incidence des infections néonatales bactériennes précoces (INBP) au CHU de Nantes entre 2006 et 2015. Nombre d'INBP pour 1000 naissances vivantes en fonction de l'année et des germes.



INBP : infection néonatale bactérienne précoce, SGB : streptocoque du groupe B, E.coli : Escherichia coli

## **2. Description de la population**

Parmi les 74 INBP, 23 (31%) nouveau-nés étaient nés avant 34 SA et 51 (69%) à 34 SA ou plus. La description de la population des INBP certaines est décrite dans le tableau numéro 1. Le sex ratio était déséquilibré au profit des garçons. La majorité des nouveau-nés infectés présentait des symptômes d'apparition précoce (86% dans les premières 24h de vie). Les symptômes les plus fréquents étaient respiratoires (83%) et hémodynamiques (43%). L'infection était décrite sur des hémocultures le plus souvent (89%). Environ 80% des nouveau-nés étaient exposés au céfotaxime et à l'amoxicilline.

**Tableau 1:** Caractéristiques des nouveau-nés avec une infection néonatale bactérienne certaine entre 2006 et 2015 pour la population totale et par âge gestationnel

Caractéristiques	Population totale	< 34 SA	≥ 34 SA	Valeur de p <sup>1/</sup>
	N = 74	N = 23 (31)	N = 51(69)	
<b>Sexe n (%) :</b> Masculin / féminin	40(54)/34(46)	10(43)/ 13(57)	30(59)/ 21(41)	0,31
<b>Poids de naissance (g), n (%) :</b>				< 0,001
< 1500	18 (24)	18 (78)	0	
1501 - 2500	10 (14)	5 (22)	5 (10)	
> 2500	46 (62)	0	46 (90)	
<b>Accouchement, n(%) :</b> voie basse/césarienne	53(72)/21(28)	16 (70)/7(30)	37 (73)/14(27)	0,79
<b>APGAR &lt;7 à 5 min, n (%)</b>	18 (24)	11 (48)	7 (14)	0,003
<b>Symptomatologie :</b>				
Asymptomatique	16 (22)	1 (4)	15 (29)	0,016
Symptomatique	58 (78)	22 (96)	36 (71)	
hypothermie/fièvre	9 (16)	4 (18)	5 (14)	
respiratoire	48 (83)	18 (82)	30 (83)	
hémodynamique	25 (43)	11(50)	14(39)	
neurologique	4 (7)	1 (5)	3 (8)	
<b>Délai des symptômes (heure)</b>				
0-2	40(69)	21(95)	19 (53)	
2-24	10(17)	0	10(28)	
24-48	6(10)	0	6(17)	
>48	2(3)	1(5)	1(3)	
<b>Procalcitonine (cordon ombilical) /38 2/</b>				
Valeur moyenne de la PCT (écart type)	19,4(47)	21,6(34)	18(54)	
PCT < 0,6 ng/ml	16 (42)	1 (7)	15 (65)	<0,001
<b>GB dans les 72h de vie /63 3/</b>				
< 5000 /mm <sup>3</sup>	17 (27)	11	6	
> 25 000 /mm <sup>3</sup>	8 (13)	2	6	
<b>CRP dans les 72h de vie /70 3/</b>				
Valeur moyenne de la CRP (écart type)	60,3(56)	40,5(29,7)	68,4(62)	
CRP > 10 mg/l	62(89)	19(95)	43(86)	0,42
<b>Culture positive</b>				
Hémoculture / 72	64	23	41	
LCR	4	0	4	
ECBU	2	0	2	
Trachée	9	3	6	
<b>Antibiotiques /72 4/</b>				
Cefotaxime	60(83)	21(91)	39(80)	0,32
Amoxicilline	56(79)	15 (65)	41(84)	0,13
Aminoside	42(58)	15(65)	27(55)	0,45
<b>Evolution</b>				
Deuxième infection	5 (7)	0	5	
Décès	6 (8)	5	1	0,01

PCT : procalcitonine, GB : Globules blancs, LCR : liquide céphalo-rachidien, ECBU : examen cyto bactériologique des urines

1/ Comparaison par test de Fisher

2/ 38 résultats de PCT au cordon étaient disponibles

3/ Les résultats de taux des GB étaient manquants pour 11 nouveau-nés et ceux de CRP étaient manquants pour 4 nouveau-nés

4/ Pour 2 nouveaux nés les données sur les antibiotiques étaient manquantes

### 3. Bactéries

Le SGB était responsable de 54% des 74 INBP et Escherichia Coli de 19%. Il y a eu 3 infections à *Listeria monocytogenes*. Les autres germes sont représentés dans le tableau 2.

**Tableau 2** : Bactéries isolées chez les nouveau-nés avec une INBP certaine entre 2006 et 2015 au CHU de Nantes

Bactéries n (%)	Population totale N = 74	< 34 SA N = 23	≥ 34 SA N = 51	Valeur de p <sup>1/</sup>
SGB	40 (54,1)	3(13)	37(73)	<0,001
E.coli	14 (18,9)	8(35)	6(12)	0,027
<i>Haemophilus influenzae</i>	4(5,4)	3(10)	1(2,3)	
<i>Listeria monocytogenes</i>	3(4,1)	3(10)	0	
Salmonelle	1(1,4)	1(3,3)	0	
<i>Proteus mirabilis</i>	1(1,4)	0	1(2,3)	
Staphylocoque aureus	1(1,4)	0	1(2,3)	
Streptocoque pyogenes	1(1,4)	0	1(2,3)	
Streptocoque mitis	4(5,4)	2(6,7)	2(4,5)	
Streptocoque pneumonia	1(1,4)	1(3,3)	0	
Autre streptocoque	3(4,1)	1(3,3)	2(4,5)	
<i>Treponema Pallidum</i>	1(1,4)	1(3,3)	0	

SGB : Streptocoque du groupe B, E.coli : Escherichia coli

1/ Comparaison par test de Fisher

Les INBP à SGB étaient significativement plus nombreuses chez les nouveau-nés  $\geq 34$  SA que chez ceux nés  $< 34$  SA (73% contre 13% avec  $p < 0,001$ ) et les infections à E.coli étaient plus fréquentes chez les prématurés (35% contre 12% avec  $p = 0,027$ ). La souche serovar K1 de l'E.coli était en cause dans 71% des cas.

Le taux de résistance des SGB à l'érythromycine et à la clindamycine était respectivement de 30 et 10%. Le taux de résistance des E.coli à l'amoxicilline rapporté était de 61,5%. Deux nouveau-nés  $\geq 34$  SA sur six étaient infectés avec un E.coli résistant à l'amoxicilline et six sur huit dans le groupe des moins de 34 SA ( $p = 0,27$ ). Aucun E.coli résistant aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ou aux aminosides n'a été retrouvé.

### 4. Facteurs de risque

Les facteurs de risque connus des INBP sont représentés dans le tableau 3. La chorioamniotite clinique ( $p < 0,001$ ), la fièvre maternelle ( $p = 0,038$ ), la rupture prématurée

des membranes ( $p=0,006$ ) et la prématurité spontanée  $< 37$  SA étaient significativement plus représentées chez les nouveau-nés de moins de 34 SA. Chez les nouveau-nés proches du terme ou à terme, les facteurs de risque les plus décrits étaient les ARCF (46%) et le liquide méconial ou teinté (29%). La fièvre maternelle était présente chez 43 % des nouveaux nés  $< 34$  SA et 18% des  $\geq 34$ SA ( $p = 0,038$ ).

L'information du dépistage systématique du prélèvement vaginal des mères était disponible pour 29/47 des nouveau-nés de 35 SA ou plus (5 n'avait pas été réalisés, et les données étaient manquantes pour les 13 autres), et 7/29 (24%) mères étaient colonisées à SGB. Quatre avaient été diagnostiquées par le dépistage systématique entre 35 et 37 SA, et 3 mères qui avaient eu un PV systématique négatif étaient colonisées à SGB le jour de la naissance.

La notion d'antibioprophylaxie per partum était connue pour 61 cas, il y a eu 22(58%) antibioprophylaxies pour 38 indiquées. Sur les 22 antibioprophylaxies, 7 étaient adaptées, 4 ne correspondaient pas au traitement de première intention, 1 était incomplète et 2 n'étaient pas adaptées. Les données n'étaient pas détaillées pour 8 antibioprophylaxies. Un nouveau né dont la mère avait un prélèvement vaginal positif à SGB et une antibioprophylaxie adaptée a été infecté à SGB.

Pour 9 nouveau-nés soit 12% de notre population, 8 infections à SGB et 1 infection au streptocoque A, l'histoire clinique ne retrouvait aucun facteur de risque connu. Parmi ces 9 nouveau-nés, cinq mères avaient un prélèvement vaginal à la recherche du SGB négatif, une n'avait pas eu de prélèvement et les données étaient manquantes pour les 3 autres.

**Tableau 3:** Facteurs de risque connus d'infection néonatale dans la population d'INBP certaines (2006-2015). Comparaison par âge gestationnel.

Facteurs de risque, n (%)	Population totale	< 34 SA	≥ 34 SA	Valeur de p <sup>1/</sup>
	N = 74	N = 23	N = 51	
Chorioamniotite clinique	17 (23)	16 (70)	1 (2)	<0,001
Chorioamniotite histologique <sup>2/</sup>	18	15	3	
Fièvre maternelle <sup>3/</sup>	18 (25)	9 (43)	9 (18)	0,038
Prématurité spontanée avant 37 SA	28 (38)	20 (87)	8 (16)	<0,001
Rupture prématurée des membranes	12 (16)	8 (35)	4 (8)	0,006
Rupture de la poche des eaux > 12 heures	19 (26)	9 (39)	10 (20)	0,09
Colonisation vaginale à SGB <sup>4/</sup>	8	1	7	
Anomalie du rythme cardiaque fœtal <sup>5/</sup>	30 (43)	7 (35)	23 (46)	0,43
Liquide amniotique teinté ou méconial	21 (28)	6(26)	15 (29)	1

<sup>1/</sup> comparaison par test de Fisher

<sup>2/</sup> pour 17 mères qui avaient une chorioamniotite clinique, 12 avaient aussi une chorioamniotite à l'anatomopathologie. Nous avons une analyse anatomopathologique pour 20 mères.

<sup>3/</sup> 3 données étaient manquantes concernant la fièvre maternelle (2 pour des prématurés et 1 pour un nouveau né à terme)

<sup>4/</sup> 43 résultats de prélèvements vaginaux étaient disponibles.

<sup>5/</sup> 4 données étaient manquantes concernant les anomalies du rythme cardio-fœtal (3 pour les moins de 34 semaines et 1 pour les plus de 34 semaines).

## 5. Les symptômes

Les nouveau-nés infectés étaient globalement symptomatiques dans 78% des cas et dans 96% des nouveau-nés prématurés (< 34 SA). Les nouveau-nés à terme ou proches du terme (> ou = à 34 SA) étaient symptomatiques dans 71 % des cas, 98% l'étaient avant 48h de vie et 81% avant 24h de vie. Les symptômes les plus fréquents étaient respiratoires (83%) et hémodynamiques (39%). La fièvre ou l'hypothermie était présente dans 14% des cas. Seulement un nouveau-né de plus de 34 SA a été symptomatique après 48h de vie.

## 6. Les prélèvements bactériologiques et biologiques

Les infections ont été documentées par 64 hémocultures, 4 LCR, 9 trachées et 2 ECBU.

Quatre méningites (soit 5 % des cas) ont été documentées : une méningite à E.coli et 3 à SGB dont 2 avaient une hémoculture positive.

59 liquides gastriques ont été prélevés à la naissance et le résultat de la culture concordait dans 90% des cas avec le germe retrouvé dans l'hémoculture.

Le délai de positivité était disponible pour 39 hémocultures, 82% étaient positives en 24h ou

moins. Deux hémocultures avaient poussé entre 24 et 48h et aucune après 48h.

### **7. Procalcitonine au cordon**

Dans l'étude 38 nouveau-nés avaient eu un dosage de procalcitonine au cordon. Vingt deux nouveau-nés avaient un dosage de PCT au cordon  $> 0,6$  ng/ml soit une sensibilité de 58 % (IC 95% (0,42;0,74)). Seize avaient un dosage inférieur au seuil, soit 42% de « faux négatifs ». Parmi ces 16 nouveau-nés, 8 étaient symptomatiques, 4 ont eu une hémoculture prélevée de façon retardée par rapport à la naissance (après 12h de vie), un est resté asymptomatique sans antibiotique, sans syndrome inflammatoire et avec une hémoculture de contrôle négative, suggérant fortement une contamination. Pour les 3 nouveau-nés restants avec une PCT négative et une hémoculture prélevée précocement, les germes retrouvés étaient un *Streptocoque mitis* (hémoculture positive en 40h), un SGB (hémoculture positive en moins de 24h) et un *Streptocoque anginosus* dont le délai de positivité de l'hémoculture était inconnu. Aucun de ces 3 nouveau-nés n'a présenté d'important syndrome inflammatoire biologique ( $CRP \leq 15$ mg/l). Pour le nouveau-né avec une hémoculture positive en 40h une contamination pouvait aussi être suspectée. Les données des nouveau-nés avec une INBP certaine et un dosage de PCT négatif au cordon sont représentées dans le tableau 4. Pour les nouveau-nés avec une PCT au cordon positive ( $>0.6$ ng/ml) 3 nouveau-nés étaient asymptomatiques et un est devenu symptomatique après 24h de vie.

**Tableau 4:** Description des infections néonatales bactériennes précoces certaines avec une valeur de PCT au cordon «faussement négative». Les valeurs de CRP et de GB étaient prélevées dans les 72 premières heures de vie.

Numéro du nouveau-né	Age gestationnel (SA)	Facteurs de risque	Symptomatique	Délai des symptômes (heure)	Symptômes	PCT (ng/ml)	Bactérie isolée dans l'hémoculture	Délai de prélèvement de l'hémoculture (heure)	CRP max (mg/l)	GB min (/mm <sup>3</sup> )	GB max (/mm <sup>3</sup> )
1	35	RPM, RPDE>12, ARCF, PS<37	Oui	naissance	respiratoire	0,1	SGB	3	20,1	5180	8280
2	41	LAM	Oui	24	respiratoire	0,1	SGB	24	13,1	DM	DM
3	40	RPDE>12	Oui	68	hémodynamique	0,1	Proteus mirabilis	68	89	6360	31000
4	40	ARCF	Oui	naissance	respiratoire, hémodynamique	0,12	SGB	3	82,7	19440	22290
5	41	ARCF	Oui	1	respiratoire	0,14	SGB	2	10,6	13790	15990
6	41	LAT	Oui	9	fièvre/hypothermie	0,18	SGB	9	100	7222	22000
7	41	LAM	Oui	2	respiratoire	0,19	SGB	3	12,9	8450	10410
8	32	PS<37	Oui	68	hémodynamique	0,28	E.coli	69	31,5	2180	6290
9	40	ARCF, LAM	Non			0,15	Streptocoque D	24	71,6	DM	14480
10	39	ARCF, LAM	Non			0,12	SGB	12	69,3	7870	20650
11	41	LAT	Non			0,3	SGB	24	6,3	DM	DM
12	34	ARCF	Non			0,19	SGB	12	68,9	8860	13860
13	34	FM, PS<37	Non			0,17	SGB	2	14,7	13990	17440
14	41	FM, LAT	Non			0,2	Streptocoque anginosus	2	7,3	23520	24830
15	40	ARCF, LAM	Non			0,26	Streptocoque mitis	3	15,5	15360	18130
16	37	ARCF	Non			0,19	E COLI	28	<5	DM	DM

SGB : streptocoque du groupe B, E.coli : Escherichia coli, RPM : rupture prématurée des membranes, RPDE > 12 : rupture de la poche des eaux > 12 heures, ARCF : anomalie du rythme cardiaque fœtal, PS < 37 : prématurité spontanée avant 37 SA, LAM : liquide amniotique méconial, LAT : liquide amniotique teinté, FM : fièvre maternelle, PCT : procalcitonine, CRP : C-reactive protein, GB : globules blancs, DM : données manquantes

## **8. Evolution**

Le taux de mortalité était de 8,1% (6 décès). En dehors d'un nouveau-né de 34 SA décédé d'une infection à E coli dans un contexte de syndrome poly malformatif, les décès étaient tous survenus chez des extrêmes ou grands prématurés. Ces 5 nouveaux nés étaient nés dans un contexte de chorioamniotite, 4/5 avait un score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie et ont tous été symptomatiques dès la naissance. Quatre avaient eu un dosage de PCT au cordon qui était très élevé (entre 11 et 127 ng/ml). Les germes retrouvés étaient trois E coli, un Haemophilus influenzae et un Listeria monocytogenes. Aucun décès n'a été recensé avec une INBP à SGB.

Cinq nouveau-nés ont présenté une récurrence de leur infection dans les semaines suivantes: 4 infections à SGB et 1 infection à E coli. L'infection à E coli a récidivé de façon très précoce sur une persistance du foyer infectieux dans un céphalématome.

Pour les infections à SGB :

- un nouveau-né avait été traité pour une bactériémie à SGB sans PL initialement avec 10 jours de traitement par amoxicilline et a présenté une méningite à SGB à 15 jours de vie.
- 2 méningites à SGB traitées par 15 jours d'antibiotiques ont récidivé respectivement d'une méningite non documentée et d'une bactériémie à SGB à 1 de mois de vie.
- une bactériémie à SGB traitée par 8 jours d'amoxicilline a récidivé à 8 semaines de vie.

Aucun déficit immunitaire n'a été retrouvé chez ces enfants.

Le réseau de suivi des prématurés du grand ouest (Réseau grandir ensemble) a suivi 31 des 68 enfants vivants de notre cohorte. Pour les vingt enfants qui ont eu plus de deux ans de suivi et pour lesquels l'information était disponible (4 des 31 enfants avaient <2 ans et 7 étaient perdus du suivi), 6 (30%) avaient des séquelles neurologiques. Tous ces enfants étaient nés très

prématurés (entre 25 et 31 semaines de gestation). Pour 4/6, la PCT au cordon était augmentée (entre 1,65 et 26 ng / ml, les données manquaient pour les 2 autres) et 5/6 sont nés dans un contexte de chorioamniotite.

#### **IV. Discussion**

L'incidence des INBP certaines dans l'agglomération nantaise est donc très faible et est restée stable sur les 10 dernières années, son incidence globale est de 0,43 pour mille naissances vivantes, avec une majorité d'infections à SGB (0,23/1000) et à E.coli (0,08/1000). L'incidence des infections à SGB est restée stable tandis que celle des E.coli semble avoir eu tendance à augmenter ces dernières années. Ce taux reste toutefois très faible comparé au pourcentage de nouveau-nés suspects d'INBP, et à celui exposé à une antibiothérapie néonatale. Dans une étude au CHU de Nantes entre 2011 et 2012, sur l'ensemble des naissances 40% des nouveau-nés étaient suspects d'INBP et 5% étaient traités par antibiotiques (29).

Bien que la taille de notre cohorte soit modeste, notre étude rapporte des données épidémiologiques actualisées et françaises estimant l'incidence des INBP certaines et leurs caractéristiques épidémiologiques dans une région française. Alors que des données récentes sont disponibles pour d'autres pays européens comme la Suisse(23), la Norvège(24) et l'Italie(25), ainsi que pour les Etats Unis(9), il n'y avait pas de données françaises depuis l'étude EPIBAC en 2006(26). De plus, aucune de ces études n'incluait des données sur la PCT au cordon. L'exhaustivité des cas d'INBP dans notre étude est assurée par une double inclusion (laboratoire de bactériologie et codage PMSI). Notre étude rapporte donc l'ensemble des cas d'INBP sur les 10 dernières années et amène les données de la PCT pour 38 de ces nouveau-nés.

Les limites de notre étude proviennent d'une part de son caractère rétrospectif. Néanmoins, l'absence de registre national des INBP et la très faible incidence de ces infections justifient le caractère rétrospectif de notre étude mais pose le problème des données manquantes. Concernant l'exhaustivité de notre population, nous nous sommes basés sur l'organisation

régionale des soins qui fait que tous les nouveau-nés infectés de l'agglomération nantaise sont hospitalisés dans notre établissement pour la prise en charge thérapeutique en période initiale. Il est probable que le nombre d'INBP manqué soit donc très faible. D'autre part, bien que l'hémoculture reste le gold standard pour le diagnostic d'INBP, sa sensibilité est faible et l'incidence des INBP peut donc être sous estimée. Une étude nord américaine montrait qu'un nouveau né sur quatre avec un sepsis avait un taux de bactériémie faible ( $< \text{ou} = 4 \text{ CFU/ml}$ ) et rappelait la nécessité d'un prélèvement d'au moins 1ml de sang pour les hémocultures des nouveau-nés y compris les prématurés pour ne pas diminuer la sensibilité des prélèvements (28). Enfin les données de la procalcitonine au cordon n'étaient disponibles que pour 50% de notre population.

Malgré l'introduction d'un dépistage systématique du SGB et de l'introduction de la prophylaxie antibiotique en 2001, le SGB reste la principale cause d'INBP chez les nouveau-nés à terme ou proches du terme. Son incidence était d'environ 0,20 cas pour mille naissances vivantes dans notre étude, elle était décrite précédemment entre 0,01 et 0,5 / 1000 naissances vivantes en Europe(29). La colonisation des mères au SGB était intermittente (trois mères avec un dépistage systématique négatif étaient colonisées à SGB le jour de la naissance). Il serait donc intéressant de déterminer la valeur diagnostique et l'impact de la PCR SGB en salle de naissance afin d'améliorer l'antibioprophylaxie peripartum(30). En effet, l'antibioprophylaxie n'a été réalisée que dans 58% des cas où elle était indiquée dans notre étude et pas toujours de manière adaptée.

Le deuxième microorganisme le plus fréquemment observé était l'E.coli, avec une incidence plus élevée chez les nouveau-nés prématurés. Son incidence globale semble avoir augmentée entre 2006 et 2015, bien que son incidence soit encore inférieure à celle des INBP à SGB (à l'exception de l'année 2015, où l'on retrouvait respectivement 0,29/1000 et 0,22/1000 infections à E.coli et SGB). Ces données sont conformes à celles d'une récente étude

américaine, le SGB restait le principal agent pathogène par rapport à E.coli (sauf dans quelques zones géographiques, comme en Californie) et l'infection par E.coli était plus fréquente chez le prématuré(9). Les infections à E.coli semblent être plus sévères, (quatre des six décès sont dus à E.coli), en particulier chez les prématurés et dans un contexte de chorioamniotite, ces données étaient déjà rapportées dans la littérature(18). Le taux de mortalité était de 8,1%, contre 11% aux États-Unis (9). Les enfants qui ont présenté des séquelles de développement neurologique à 2 ans étaient tous nés très prématurément, et la majorité d'entre eux avait un taux de PCT élevé et était née dans un contexte de chorioamniotite. Une autre étude mettait en lien des concentrations élevées de PCT au cordon et l'augmentation de la morbi-mortalité néonatale (31).

Les taux de PCT au cordon ont été rapportés comme associés à une bonne valeur diagnostique chez les nouveau-nés suspects d'INBP avec une sensibilité de 92% (IC 95%; 75-98) et une spécificité de 97% (IC 95%; 96-98) dans l'étude de Joram et al(21), bien que l'interprétation de ces valeurs doive tenir compte des symptômes cliniques. Dans notre cohorte de nouveau-nés avec une infection certaine, seulement 22/38 avaient un niveau de PCT au-dessus du seuil pathologique. Cependant au moins un nouveau-né de notre population n'était probablement pas infecté, il avait une hémoculture positive à E.coli mais est resté asymptomatique, sans syndrome inflammatoire et a évolué spontanément favorablement avec une hémoculture de contrôle stérile, suggérant fortement une contamination. Pour le nouveau-né avec une hémoculture qui a poussée en 40h la question d'une hémoculture contaminée se pose également. Ces résultats soulèvent des questions concernant le mode de prélèvement et les procédures antiseptiques pour limiter les contaminations et la difficulté d'interpréter les résultats de culture microbienne. De même, une infection commençant quelques heures après la naissance peut ne pas être identifiée par un dosage de PCT au cordon puisque la concentration de ce biomarqueur commence à s'élever 2 heures après le début du processus

infectieux et atteint un niveau maximal entre 6 et 12 heures (32). Cependant, le dosage de la PCT prélevée en périphérique quelques heures après la naissance est difficilement interprétable du fait du pic postnatal physiologique des concentrations de PCT rapporté dans la littérature(33). Quatre des nouveau-nés avec une PCT  $<$  à 0,6ng/ml avaient une hémoculture prélevée plus de 12h après la naissance. Au total sur les 16 PCT négatives, huit nouveau-nés étaient symptomatiques, deux hémocultures étaient probablement contaminées et pour quatre nouveau-nés se pose la question d'une infection post natale. En utilisant l'algorithme diagnostique de Lencot et al (34) utilisant le dosage de la PCT, seulement deux enfants avec un faible syndrome inflammatoire biologique n'auraient probablement pas été diagnostiqués initialement. Par ailleurs 4 nouveau-nés asymptomatiques à la naissance avaient un dosage de PCT au cordon  $>$  0,6ng/ml permettant une prise en charge précoce de ces nouveau-nés. Les niveaux de PCT au cordon doivent donc être interprétés combinés avec des données cliniques dans un algorithme global.

La surveillance clinique des nouveau-nés suspects d'INBP semble être d'une importance considérable et est soulignée dans cette cohorte dans laquelle 22% des nouveau-nés infectés étaient asymptomatiques (27% en Suisse (23)). Les modalités de surveillance postnatale en maternité nécessitent une identification rapide des premiers signes d'infection, car le risque de traitement retardé et de ses conséquences délétères bien établies devrait être évité. L'établissement de paramètres consensuels de surveillance postnatale pourrait conduire à une optimisation des pratiques en maternité (35).

En conclusion, l'établissement d'un registre national d'INBP documentées pourrait contribuer à mieux décrire l'évolution épidémiologique de ces nouveau-nés, dans le but d'améliorer nos connaissances et nos pratiques de maternité en matière de diagnostic et de traitement des INBP. La validation d'algorithmes diagnostiques d'INBP combinant des données cliniques et biologiques, telles que le taux de PCT, semble être une approche

prometteuse pour réserver les traitements antibiotiques aux seuls nouveau-nés infectés, sans exposer les nouveau-nés non infectés aux effets délétères du traitement antibiotique.

## V. Bibliographie

1. Sundaram V, Kumar P, Dutta S, Mukhopadhyay K, Ray P, Gautam V, et al. Blood culture confirmed bacterial sepsis in neonates in a North Indian tertiary care center: changes over the last decade. *Jpn J Infect Dis.* janv 2009;62(1):46-50.
2. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The Burden of Invasive Early-onset Neonatal Sepsis in the United States, 2005–2008: *Pediatr Infect Dis J.* nov 2011;30(11):937-41.
3. HAS. Recommandations pour la pratique clinique. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. [Internet]. [cité 11 sept 2016]. Available at : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos-\\_inn-\\_mel\\_2006.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos-_inn-_mel_2006.pdf)
4. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns  $\geq$  34 weeks' gestation. *Pediatrics.* janv 2014;133(1):30-6.
5. Wortham JM, Hansen NI, Schrag SJ, Hale E, Van Meurs K, Sánchez PJ, et al. Chorioamnionitis and Culture-Confirmed, Early-Onset Neonatal Infections. *Pediatrics.* janv 2016;137(1):1-11.
6. van Herk W, Stocker M, van Rossum AMC. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *J Infect.* juill 2016;72:S77-82.
7. Kerste M, Corver J, Sonneveld MC, van Brakel M, van der Linden PD, M Braams-Lisman BA, et al. Application of sepsis calculator in newborns with suspected infection. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 7 mars 2016;1-6.
8. Mukhopadhyay S, Lieberman ES, Puopolo KM, Riley LE, Johnson LC. Effect of early-onset sepsis evaluations on in-hospital breastfeeding practices among asymptomatic term neonates. *Hosp Pediatr.* avr 2015;5(4):203-10.
9. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics.* 29 nov 2016;e20162013.

10. Sikias P, Parmentier C, Imbert P, Rajguru M, Chavet M-S, Coquery S, et al. [Early-onset neonatal infection: assessment of professional practices in 14 maternity wards in the Île-de-France region in 2013]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. oct 2015;22(10):1021-6.
11. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. janv 2009;123(1):58-66.
12. Didier C, Streicher M-P, Chognot D, Campagni R, Schnebelen A, Messer J, et al. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. *Eur J Pediatr*. avr 2012;171(4):681-7.
13. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox L, Blaser M. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes* 2005. janv 2013;37(1):16-23.
14. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep*. 1 mai 2012;13(5):440-7.
15. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. mai 2007;56(5):661-7.
16. Basmaci R, Bonacorsi S, Bidet P, Biran V, Aujard Y, Bingen E, et al. Escherichia Coli Meningitis Features in 325 Children From 2001 to 2013 in France. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 sept 2015;61(5):779-86.
17. Boyer-Mariotte S, Duboc P, Bonacorsi S, Lemeland J-F, Bingen E, Piquier D. CTX-M-15-producing Escherichia coli in fatal neonatal meningitis: failure of empirical chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. déc 2008;62(6):1472-4.
18. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. mai 2011;127(5):817-26.

19. Infection Probability Calculator - Neonatal Sepsis Calculator [Internet]. [cité 14 mai 2017]. Disponible sur: <https://neonatalesepsiscalculator.kaiserpermanente.org/>
20. Joram N, Boscher C, Denizot S, Loubersac V, Winer N, Roze JC, et al. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* janv 2006;91(1):F65-66.
21. Joram N, Muller J-B, Denizot S, Orsonneau J-L, Caillon J, Rozé J-C, et al. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* août 2011;30(8):1005-13.
22. Lencot S, Cabaret B, Sauvage G, Laurans C, Launay E, Orsonneau J-L, et al. A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* juill 2014;33(7):1229-38.
23. Giannoni E, Berger C, Stocker M, Agyeman P, Posfay-Barbe KM, Heininger U, et al. Incidence and Outcome of Group B Streptococcal Sepsis in Infants in Switzerland. *Pediatr Infect Dis J.* févr 2016;35(2):222-4.
24. Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, Simonsen GS, Salvesen B, Rønnestad AE, et al. Early-Onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-Based Study in Norway. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2015;1.
25. Berardi A, Baroni L, Bacchi Reggiani ML, Ambretti S, Biasucci G, Bolognesi S, et al. The burden of early-onset sepsis in Emilia-Romagna (Italy): a 4-year, population-based study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* oct 2016;29(19):3126-31.
26. Jourdan-Da Silva N, Antona D, Six C et al. Infections néonatales à streptocoque B en France : données d'incidence de 1997 à 2006 et pratiques de prévention en maternité. BEH thématique 14-15/ avril 2008 [Internet]. [cité 13 nov 2016]. Available at: [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=3286](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3286)
27. Leroux BG, N'guyen The Tich S, Branger B, Gascoin G, Rouger V, Berlie I, et al.

- Neurological assessment of preterm infants for predicting neuromotor status at 2 years: results from the LIFT cohort. *BMJ Open*. 2013;3(2).
28. Cabaret B, Laurans C, Launay E, Orsonneau J-L, Roze J-C, Gras-Le Guen C. [Diagnostic value of a new procalcitonin cord sample-guided algorithm to manage newborns suspected of early-onset infection]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. sept 2013;20(9):954-62.
  29. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AKM, Cousens S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 11 févr 2012;379(9815):547-56.
  30. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. mai 2015;28(7):766-82.
  31. Lautridou A, Ancel P-Y, Launay E, Denizot S, Orsonneau J-L, Roze JC, et al. Umbilical cord blood procalcitonin as a risk factor for mortality in very premature infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. sept 2012;31(9):2407-12.
  32. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. juill 2002;20(1):1-9.
  33. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mars 1998;26(3):664-72.
  34. Lencot S, Cabaret B, Sauvage G, Laurans C, Launay E, Orsonneau J-L, et al. A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. juill 2014;33(7):1229-38.
  35. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. mai 2012;129(5):1006-15.

**Annexe 1:** article proposé pour la revue *Archive of disease in childhood* (fetal and neonate).

## Epidemiology of invasive Early-Onset-Neonatal-Infection in France: a 10-year population-based study

Dain C.<sup>1</sup>, Roze J.C.<sup>1</sup>, Caillon J.<sup>2</sup>, Flamant C.<sup>1</sup>, Muller J.B.<sup>1</sup>, Boscher C.<sup>1</sup>, Launay E.<sup>3</sup>, and Gras-Le Guen C.<sup>3</sup>

1. Department of perinatal medicine, Nantes university hospital, 38 Boulevard Jean Monnet, 44093 Nantes Cedex 1, France

2. Department of bacteriology, Nantes university hospital, 8 boulevard Moncoussu, 44093 Nantes Cedex 1, France.

3. Department of pediatrics, Nantes university hospital, 38 Boulevard Jean Monnet, 44093 Nantes Cedex 1, France

### **ABSTRACT**

**Background:** In light of the pending update of the French guidelines for the management of neonatal infections, the aim of our study was to assess the current epidemiology of a French cohort of proven early-onset neonatal infections (EONI), including umbilical cord blood procalcitonin levels.

**Methods:** We conducted a monocentric retrospective population-based study at the University Hospital Center in Nantes. We included all infants treated for proven EONI in the maternity, neonatology or intensive care wards between 1 January 2006 and 31 December 2015.

**Results:** Between 2006 and 2015, 74 cases of EONI were documented at the University Hospital Center in Nantes. The overall incidence of confirmed EONI was 0.43/1000 live births, with 0.23/1000 GBS infections and 0.08/1000 *E. coli* infections. The majority of infected newborns were full-term or late-preterm (i.e. 69% were  $\geq 34$  weeks of gestation), and had symptoms of early onset infection (86% in the first 24 hours of life), most of which were respiratory. Meningitis accounted for 5.4% of cases and there were 8% of deaths (occurring only in premature infants). Most of the newborns were treated with cefotaxime and amoxicillin. Umbilical cord blood procalcitonin levels were available for 51% of the infected newborns, and sensibility was limited (58%, CI95 % ( 0.42; 0.73)) when using 0.6 ng/ml as threshold value.

**Conclusions:** Diagnostic algorithms in EONI should combine clinical and biological data, such as procalcitonin levels to provide an evidence based approach. Implementation of a national registry of rare but serious EONI could contribute to an improvement in maternity practices.

## INTRODUCTION

Early-onset neonatal infection (EONI) remains a major cause of morbidity and mortality in neonates(1,2). Any clinical or biological sign is sensitive or specific enough to establish a diagnosis, and in light of the potential seriousness of the infection, a significant number of healthy infants are presumed to be infected and receive antibiotics (3,4). A study from 2013 that focused on professional practices in 14 maternity wards in the Ile-de-France area reported that, in a cohort of 1217 full-term neonates, more than half of the infants underwent a bacteriological sampling at birth, and antibiotic treatment was administered to 4% of the infants, although for none of them did the culture in fact confirmed EONI(5). Practices are the same in Europ with 5 to 10% of neonates undergoing antibiotic treatment (6,7) and about 10% in the U.S.A.(4,8), where the global incidence of EONI has been reported about 0.8/1000 live births (2,9). However, exposure to antibiotics during the first few weeks of life is not without adverse consequences. Among these are an increased risk of necrotizing enterocolitis and late-onset neonatal infection, while induction of changes in the microbiota can affect the immune system and thereby lead to long-term effects (e.g. autoimmune diseases, asthma, metabolic or cardiovascular disease, etc...)(10–13).

The key issue is being able to distinguish newborns with a high level of risk for EONI and who hence need an early treatment from those with a low risk level of EONI for whom specific monitoring or standard maternity care may be more appropriate. This would allow for better use of antibiotic treatments, reduce the emergence of antibiotic bacterial resistance and decrease additional examinations. Because most epidemiological data used for EONI risk stratification came from the USA (12), it was useful to know the current incidence and epidemiological characteristics of EONI and to include the data for umbilical cord blood procalcitonin levels, previously been reported as a predictive factor of EONI (14,15).

At the time when new French population for the management of EONI will be soon published, the aim of our study was to describe current epidemiological characteristics of

EONI in a French cohort, including umbilical cord blood procalcitonin levels.

## **METHODS**

We conducted a retrospective population-base study at the University Hospital Center in Nantes. We included all infants treated between 1 January 2006 and 31 December 2015 in the maternity and neonatology care wards for confirmed EONI. In keeping with French legislation, there was no need to request parental written consent for this anonymized retrospective study.

Confirmed EONI was defined as the isolation of pathogenic bacteria from a normally sterile site (blood, cerebrospinal fluid, urine, or lung). Based on the French guidelines in use since 2002(16), ‘early’ was defined as an infection in the first 72 hours of life. The inclusion of patients was done retrospectively by combining the bacteriology and the ISMP registry information (Information Systems Medical Program), using the keywords search “certain or probable materno-fetal infection”. The EONI cases exhaustivity was reached since our tertiary care center is the only hospital facility that addresses this pathology in this area. The exclusion criterion was the positivity of a blood culture for a non-pathogenic organism (e.g. coagulase-negative staphylococcus).

The incidence of EONI was determined for infants born in the Nantes metropolitan area only, since the total number of births was available only for this population. For each infant, the following data were collected: maternal and obstetric characteristics, EONI risk factors described in the french guidelines of the HAS (e.g. rupture of membranes > 12 hours, spontaneous delivery prior to 37 weeks of gestation, maternal fever, chorioamnionitis, premature rupture of membranes, fetal heart rate abnormalities without an obstetric cause, meconium or stained amniotic fluid, previous infection or GBS bacteriuria), neonatal characteristics, symptoms of the newborn in the first 72 hours of life, biological and bacteriological samples, mortality and morbidity and neurodevelopment at 24 months

(systematic follow-up conducted in the LIFT cohort)(17).

We also study the diagnostic value of umbilical cord blood procalcitonin levels in EONI (the threshold value was 0.6 ng/ml)(14).

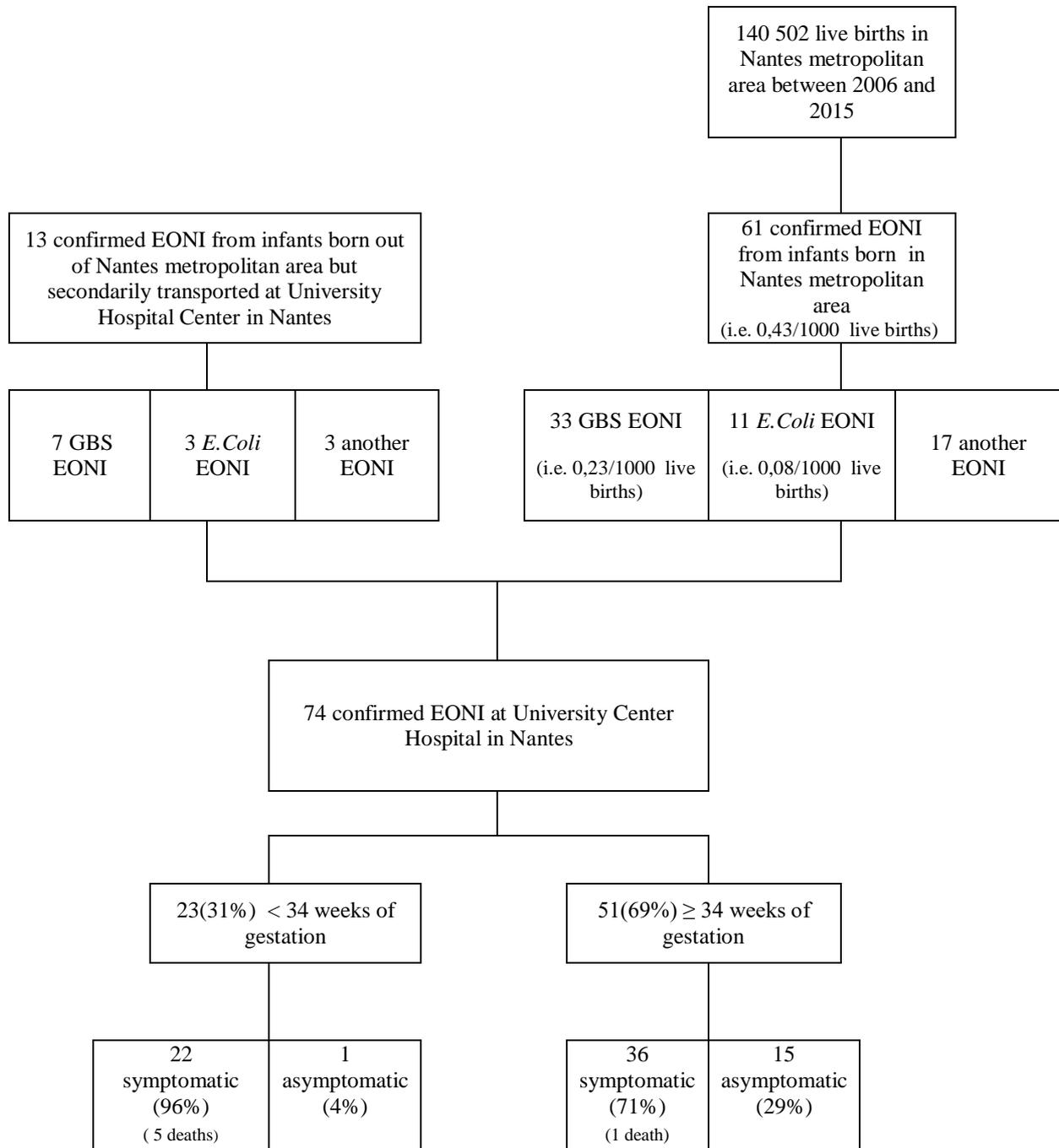
The statistical analysis was carried out using R software and Excel. Comparisons were made by the Fisher's exact test for the qualitative variables. Univariate analysis was used to study usual risk factors for EONI. A p-value of  $<0.05$  was considered significant.

## **RESULTS**

Between 2006 and 2015, 74 cases of EONI were documented at the University Hospital Center in Nantes. Sixty-one of these cases involved newborns born in the Nantes metropolitan area. As the total of number of live births for the Nantes area was 140,502 live births, the overall incidence for confirmed EONI was 0.43/1000 live birth and it has remained stable over the last 10 years (in 2006: 0.44/1000; in 2010: 0.55/1000; and in 2015: 0.5/1000). The incidence of GBS EONI was 0.23/1000 (in 2006: 0.15/1000; in 2010: 0.26/1000; and in 2015: 0.22/1000) while the incidence of *E. coli* EONI for this period was 0.08/1000 live births (varying from 0.07/1000 in 2006; to 0.14/1000 in 2010; and 0.29/1000 in 2015, while in some years no cases were documented). The flow chart of the study is detailed in Figure 1 and the incidence of EONI in the figure 2.

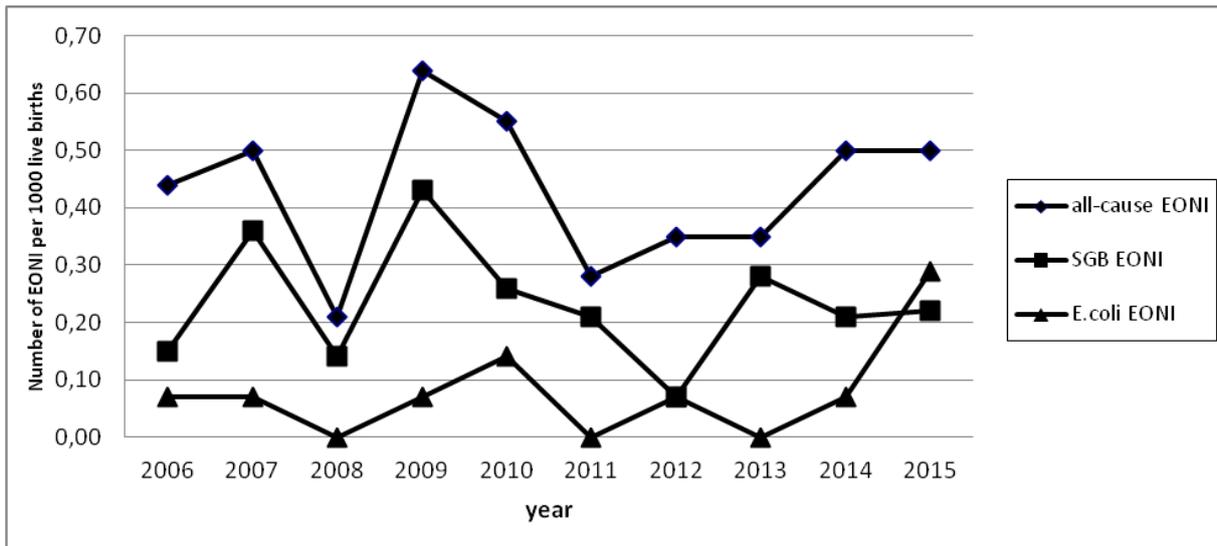
Of the 74 EONI, 23 (31%) of the newborns were born at less than 34 weeks, and 51 (69%) after 34 weeks of gestation. The description of the population is provided in Table 1.

**Figure 1:** Flow chart of the study. Confirmed Early-onset neonatal infection (EONI) at University Center Hospital in Nantes between 2006 and 2015. Incidence of confirmed *EONI* was calculated from infants born in Nantes metropolitan area where the total number of live births was known.



GBS: Group B streptococcus, *E.coli* : Escherichia coli, EONI : early-onset neonatal infection

Figure 2: All-causes *E.coli* and GBS.EONI, 2006 to 2015



GBS: group B streptococcal, E.coli: Escherichia coli

**Table 1:** Characteristics of infants with confirmed early-onset neonatal infection 2006-2015, overall and by gestational age.

Characteristics	all infants N = 74	< 34 weeks N = 23 (31)	≥ 34 weeks N = 51(69)	P value <sup>1/</sup>
<u>Sex n (%) : Male / female</u>	40(54)/34(46)	10(43)/ 13(57)	30(59)/ 21(41)	0,31
<u>Birth Weight (g), n (%) :</u>				< 0.001
< 1500	18 (24)	18 (78)	0	
1501 - 2500	10 (14)	5 (22)	5 (10)	
> 2500	46 (62)	0	46 (90)	
<u>Mode of delivery, n(%) : Vaginal/cesarean</u>				
Vaginal / cesarean	53(72)/21(28)	16 (70)/7(30)	37 (73)/14(27)	0,79
<u>APGAR &lt;7 at 5 min, n (%)</u>	18 (24)	11 (48)	7 (14)	0.003
<u>Symptomatology :</u>				
asymptomatic	16 (22)	1 (4)	15 (29)	0.016
symptomatic	58 (78)	22 (96)	36 (71)	
hypothermia/fever	9 (16)	4 (18)	5 (14)	
respiratory	48 (83)	18 (82)	30 (83)	
hemodynamic	25 (43)	11(50)	14(39)	
neurology	4 (7)	1 (5)	3 (8)	
<u>Timing of symptoms (hours)</u>				
0-2	40(69)	21(95)	19 (53)	
2-24	10(17)	0	10(28)	
24-48	6(10)	0	6(17)	
>48	2(3)	1(5)	1(3)	
<u>Procalcitonin (umbilical cord blood) /38 <sup>2/</sup></u>	38	15	23	
Average value of PCT (SD)	19.4(47)	21.6(34)	18(54)	
PCT < 0,6 ng/ml	16 (42)	1 (7)	15 (65)	<0.001
<u>WBC in the first 72 hours of life /63 <sup>3/</sup></u>				
< 5000 /mm <sup>3</sup>	17 (27)	11	6	
> 25 000 /mm <sup>3</sup>	8 (13)	2	6	
<u>CRP in the first 72 hours of life /70 <sup>4/</sup></u>	/70	/20	/50	
Average value of CRP (SD)	60.3(56)	40.5(29.7)	68.4(62)	
CRP > 10 mg/l	62(89)	19(95)	43(86)	0,42
<u>Site of positive culture</u>				
Blood / 72	64	23	41	
CSF	4	0	4	
urine culture	2	0	2	
trachea culture	9	3	6	
<u>Antibiotics /72 <sup>5/</sup></u>	/72	/23	/49	
cefotaxime	60(83)	21(91)	39(80)	0.32
amoxicilline	56(79)	15 (65)	41(84)	0.13
Aminoside	42(58)	15(65)	27(55)	0.45
<u>Outcome</u>				
second Infection	5 (7)	0	5	
death	6 (8)	5	1	0.01

PCT: procalcitonin, WBC: white blood cell, CRP: C- reactive protein, CSF: cerebrospinal fluid

1/ p-value for a test of whether the characteristic differed by gestational age by Fisher's exact test (categorical variables)

2/we had 38 value of umbilical cord blood procalcitonin

3/ WBC was missing for 11 newborn

4/value of CRP was missing for 3 preterm and 1 newborn at term

5/2 data about antibiotics were missing, one for preterm and one for term

The majority of infected newborns (78%) had early symptoms of disease (86% in the first 24 hours of life). Infants at term or late preterm were symptomatic in 71% of cases; 97% were before 48 hours of life and 81% before 24 hours. The most frequent symptoms were respiratory (83%) and hemodynamic (43%). While 82% of the blood cultures were positive within 24 hours or less, two grew between 24 and 48 hours and none was noticed positive after 48 hours. Approximately 80% of newborns were exposed to cefotaxime and amoxicillin. GBS was responsible for 54% of the 74 EONI, and *E.coli* for 19%. There were three monocytogenic listeriosis infections. The other bacteria are shown in Table 2.

**Table 2:** Pathogen isolated from newborn with confirmed EONI between 2006 and 2015 at University Center Hospital in Nantes

Bacterium n (%)	all infants	< 34 weeks	≥ 34 weeks	p value <sup>1/</sup>
GBS	40 (54.1)	3(13)	37(73)	<0.001
<i>E.coli</i>	14 (18.9)	8(35)	6(12)	0.027
<i>Haemophilus influenzae</i>	4(5.4)	3(10)	1(2.3)	
<i>Listeria monocytogenes</i>	3(4.1)	3(10)	0	
<i>Salmonella</i>	1(1.4)	1(3,3)	0	
<i>Proteus mirabilis</i>	1(1.4)	0	1(2.3)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1(1.4)	0	1(2.3)	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1(1.4)	0	1(2.3)	
<i>Streptococcus mitis</i>	4(5.4)	2(6.7)	2(4.5)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1(1.4)	1(3.3)	0	
Another streptococcus	3(4.1)	1(3.3)	2(4.5)	
<i>Treponema Pallidum</i>	1(1.4)	1(3.3)	0	

GBS: group B streptococcus, *E.coli*: *Escherichia coli*

<sup>1/</sup> p-value for a test of whether the pathogen differed by gestational age were derived by Fisher's exact test (categorical variables)

GBS EONI was significantly more frequent in infants born at ≥ 34 weeks of gestation than in infants born at <34 weeks (73% versus 13%, with p <0.001); and *E.coli* infections were more common in preterm infants (35% versus 12%, with p = 0.027). The *E.coli* serovar K1 was involved in 71% of the cases. The resistance of GBS to erythromycin and clindamycin was 30% and 10%, respectively; and the amoxicillin resistance of *E.coli* was 61.5%. No *E.coli* resistant to third-generation cephalosporins or aminosides was reported.

The usual EONI risk factors are shown in Table 3.

**Table 3:** Usual risk factors for early onset neonatal infection for infants with culture-confirmed (2006-2015). Comparison between < 34 and > or = 34 weeks gestation.

Risk factors, n (%)	all infants N = 74	< 34 weeks N = 23	≥ 34 weeks N = 51	p value <sup>1/</sup>
Clinical chorioamnionitis	17 (23)	16 (70)	1 (2)	<0.001
Histological chorioamnionitis <sup>2/</sup>	18	15	3	
Maternal fever <sup>3/</sup>	18 (25)	9 (43)	9 (18)	0.038
Spontaneous Delivery < 37 weeks' gestation	28 (38)	20 (87)	8 (16)	<0,001
Premature rupture of membrane	12 (16)	8 (35)	4 (8)	0.006
Rupture of membrane > 12 hours	19 (26)	9 (39)	10 (20)	0.09
GBS vaginal colonisation <sup>4/</sup>	8	1	7	
Fetal Heart Rate Abnormality <sup>5/</sup>	30 (43)	7 (35)	23 (46)	0.43
Meconial or stained amniotic fluid	21 (28)	6(26)	15 (29)	1

<sup>1/</sup>Statistical significance for a difference between risk factors of EONI for infants born < 34 weeks of gestation versus ≥ 34 weeks was derived by Fisher's exact test

<sup>2/</sup> For 18 mothers who had a histological chorioamnionitis, 12 had also a clinical chorioamnionitis

<sup>3/</sup> 3 data were missing (2 for infants <34 weeks and 1 for infant > or = 34 weeks)

<sup>4/</sup> we had missing data, only 43 results of GBS vaginal colonisation was known

<sup>5/</sup> 4 data were missing (3 < 34 weeks and 1 > or = 34 weeks)

Clinical chorioamnionitis (p <0.001), maternal fever (p = 0.038), premature rupture of membranes (p = 0.006), and spontaneous delivery at < 37 weeks of gestation (p<0.001) were significantly more frequent in infants of < 34 weeks. Information for maternal antenatal screening for GBS was available for 29/47 of the infants born after 35 weeks of gestation (5 were not screened, and data were missing for the 13 others), and 7/29 mothers were colonized with GBS (22%). Four were diagnosed by the systematic screening that takes place between 35 and 37 weeks, and three mothers who were deemed to be negative in the systematic screening were colonized by GBS on the day of delivery. Data regarding intrapartum antibioprohylaxis was available for 61 cases. Only 22 (58%) women received antibiotic prophylaxis, although 38 were indicated. A newborn with adapted antibiotic prophylaxis and a positive maternal screen for GBS was however infected with GBS. For nine full-term newborns (12%) infected with either GBS (n=8) or group A streptococcus (n=1) the clinical history did not reveal any usual risk factors.

Values for umbilical cord blood procalcitonin levels were available for 38 infected newborns. The sensibility was 58% (CI 95% (0.42; 0.74) and sixteen newborn (42%) had a negative value (i.e. < 0.6 ng/ml). Among these sixteen PCT false negative cases (table 4), 8 were symptomatic. Among asymptomatic, 4 had blood culture sampled far from birth (> 12 hours of life), 1 remained asymptomatic without inflammatory syndrome with a negative control blood culture and a favorable outcome without any antibiotic treatment, and another had a blood culture which was positive in 40 hours, suggesting a blood contamination for these two newborns. Only 2 EONI newborns would be “overlooked” using the French algorithm(18). Four newborns with procalcitonin level > 0.6ng/ml were asymptomatic.

**Table 4:** Description of culture-confirmed EONI with “false negative” PCT value. Value of CRP and WBC were collected in the first 72 hours of life.

Newborns 1 to 8 were symptomatic and had received an antibiotic treatment systematically. Newborns 9 to 12 had blood culture sampled tardily (after 12 hours of life) and had probable postnatal infection (not present at birth). Newborn 16 stayed asymptomatic without antibiotic treatment and a second blood culture was negative and newborn 15 had a blood culture which was positive in 40 hours, it was probably a contamination for these two newborns. Newborns 13 to 15 who had blood culture sampled just after birth are considered as false negative value of PCT without inflammatory syndrome regarding the results of usual markers (CRP, WBC).

Newborn number	Gestational age (weeks)	Risk factors	Symptomatic	Timing of symptoms (hours)	Symptoms	PCT (ng/ml)	Pathogen isolated in blood culture	Timing of blood culture (hours)	Maximal CRP (mg/l)	Minimal WBC (/mm <sup>3</sup> )	Maximal WBC (/mm <sup>3</sup> )
1	35	PROM, ROM>12, FHRA, SD<37	yes	birth	respiratory	0.1	SGB	3	20.1	5180	8280
2	41	MAF	yes	24	respiratory	0.1	SGB	24	13.1	NC	NC
3	40	ROM>12	yes	68	hemodynamic	0.1	proteus mirabilis	68	89	6360	31000
4	40	FHRA	yes	birth	respiratory, hemodynamic	0.12	SGB	3	82.7	19440	22290
5	41	FHRA	yes	1	respiratory	0.14	SGB	2	10.6	13790	15990
6	41	SAF	yes	9	fever/hypothermia	0.18	SGB	9	100	7222	22000
7	41	MAF	yes	2	respiratory	0.19	SGB	3	12.9	8450	10410
8	32	SD<37	yes	68	hemodynamic	0.28	E COLI	69	31.5	2180	6290
9	40	FHRA, MAF	no			0.15	streptococcus D	24	71.6	NC	14480
10	39	FHRA, MAF	no			0.12	SGB	12	69.3	7870	20650
11	41	SAF	no			0.3	SGB	24	6.3	NC	NC
12	34	FHRA	no			0.19	SGB	12	68.9	8860	13860
13	34	MF, SD<37	no			0.17	SGB	2	14.7	13990	17440
14	41	MF, SAF	no			0.2	streptococcus anginosus	2	7.3	23520	24830
15	40	FHRA, MAF	no			0.26	streptococcus mitis	3	15.5	15360	18130
16	37	FHRA	no			0.19	E COLI	28	<5	NC	NC

GBS : group B streptococcus , E.coli : Escherichia coli , PROM : premature rupture of membrane, ROM > 12 : rupture of membrane > 12 hours, FHRA : fetal heart rate abnormality, SD < 37 : spontaneous delivery, MAF : meconial amniotic fluid, SAF : stained amniotic fluid, MF : maternal fever, PCT : procalcitonin, CRP : C-reactive protein, WBC : with blood cell

The mortality rate was 8.1% (6 deaths). With the exception of a newborn of 34 weeks gestation that died from an *E. coli* infection in a context of polymalformative syndrome, all of the deaths occurred in extreme or very premature cases. They were born in a context of chorioamnionitis. Four out of the five had an APGAR score of less than 7 at 5 minutes of life, and all were symptomatic from birth. Four had very high levels of procalcitonin (between 11 and 127 ng/ml). The microorganisms responsible for the EONI were *E. coli* (n=3), *Haemophilus influenzae* (n=1), and *Listeria monocytogenes* (n=1). Meningitis (5.4% of cases) was documented with one *E. coli* and three GBS infections (two concomitantly had a positive blood culture). For five newborns (one *E. coli* and four GBS infections) the infection reoccurred few weeks after the end of adapted antibiotic treatment.

Our follow-up network tracked 31/68 living children with an EONI. For the twenty children who had more than two years of follow-up and for whom the information was available (i.e. 4 of the original 31 had <2 years, and 7 were lost from follow-up), 6 (30%) had neurodevelopmental sequelae. All of these children were very preterm (between 25 and 31 weeks of gestation); for 4/6 the umbilical cord blood PCT level increased (between 1.65 and 26 ng/ml, data were missing for the 2 others); and 5/6 were born in a chorioamnionitis context.

## DISCUSSION

Our study indicates that between 2006 and 2015 the incidence of confirmed EONI was stable and amounted to 0.43 cases per 1000 live births in an area of western France. The incidence of GBS infections was stable, whereas the incidence of *E. coli* infections has increased in recent years. The incidence of EONI remains low, however, compared to the 15-50% of births that are reported to have a suspected neonatal infection(5,15), and that results in

10% of all newborns being exposed to antibiotic therapy(7,19).

Although our cohort size was modest, we report updated epidemiological findings that are not yet available in France regarding the incidence of confirmed EONI and their detailed characteristics. While there is recent data from Switzerland(20), the U.S.A.(9), Norway(21), and Italy(22), the latest French data are from EPIBAC in 2006(23). Our report is a population-based study in light of the exhaustiveness of infants with EONI in this hospital area during this period as a result of the combined analysis of bacteriology laboratory data and PMSI coding of neonatology services. Moreover, we also provide original data regarding the umbilical cord PCT levels for 38 newborns with confirmed EONI.

Despite of the introduction of systematic screening for GBS and the introduction of antibiotic prophylaxis in 2001, GBS remains the leading cause of EONI in full-term infants. Its incidence was around 0.20 cases per one-thousand live births in our study, previously described between 0.01 to 0.5/1000 live births in Europe(24). GBS colonization was intermittent (three mothers who had negative systematic screening were colonized by GBS on the day of delivery)(25) and it would be interesting to determine the diagnostic value and impact of GBS PCR in the delivery room in order to better shape guidelines for peripartum antibiotic prophylaxis treatments(26). Indeed, antibioprohylaxis was only performed in 58% of the cases where it was indicated.

The second most common microorganism observed here was *E. coli*, with a higher incidence in preterm newborns. Its overall incidence increased between 2006 and 2015, although its incidence still lagged behind that of GBS EONI (with the exception of 2015, when *E. coli* occurred in 0.29/1000 vs. GBS in 0.22/1000 live births). These are in keeping with a recent American study over the same period: GBS remained the main pathogen compared to *E. coli* (except for in specific areas, such as in California) and infection by *E. coli* was more frequent in preterm. The *E.coli* infections appear to be more severe, given the higher mortality rate (i.e.

four of the six deaths were due to *E.coli*), particularly in preterm infants in a chorioamnionitis context, as described previously (27). The mortality rate was 8.1% in, compared with 11% in the U.S.A.(9). The children who had neurodevelopmental sequelae were all born very preterm, and the majority of them had increased umbilical cord blood PCT levels and a chorioamnionitis context at birth, like the infants who died of EONI in our study. This is in keeping with another study that also found that elevated PCT levels in umbilical blood at birth were associated with increased neonatal mortality and morbidity(28).

Umbilical blood cord PCT levels have been reported to be of high diagnostic value in newborns suspect of EONI with a sensitivity of 92% (CI 95%;75-98) and a specificity of 97% (CI 95%; 96-98)(14), although interpretation of these values must take into account the clinical symptoms. In our population of infants with a confirmed infection, only 22/38 had a PCT level above the pathological. Some infants who were deemed to be infected may in fact not have been infected, as blood culture samples can be contaminated (e.g. a newborn with a positive *E.coli* blood culture, asymptomatic without inflammatory syndrome and with a spontaneous favorable outcome and another asymptomatic newborn with a blood culture positive in 40 hours). These results raise questions regarding the sampling mode and antiseptic procedures to limit contamination, and the difficulty in interpreting microbial culture results. Additionally, an infection beginning a few hours after birth may not be identified by an umbilical cord blood PCT assay as this biomarker starts to increase at 2 hours, with a maximum level between 6 and 12 hours after the onset of the infectious process(29) (e.g. blood cultured after 12-24 hours of life). However, the PCT level for a sample taken a few hours later in the newborn is difficult to interpret in light of the physiological postnatal peak in PCT levels reported in the literature(30). As suggested by Lencot et al. (18), umbilical cord PCT levels should be interpreted only combined with clinical data in a global algorithm.

Clinical monitoring of suspected EONI patients appears to be of considerable importance in this context, and is underlined in this cohort that had 22% asymptomatic EONI infants (27% in Switzerland (20)). The modalities of postnatal monitoring in maternity warrant rapid identification of the first signs of infection, as the risk of delayed therapy and its well-established deleterious consequences should be avoided. The establishment of consensual postnatal monitoring parameters could lead to optimization of the conditions of monitoring in maternity(31).

The validated EONI risk stratification with diagnostic algorithms combining clinical and biological data appears to be a promising approach to restrict antibiotic treatments to only the infected newborns that will benefit from it, without exposing uninfected newborns to deleterious effects of antibiotic treatment. The establishment of a national registry of rare but serious EONI could contribute to improvement of maternity practices.

## BIBLIOGRAPHY

1. Sundaram V, Kumar P, Dutta S, et al. Blood culture confirmed bacterial sepsis in neonates in a North Indian tertiary care center: changes over the last decade. *Jpn J Infect Dis.* 2009;62(1):46-50.
2. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al. The Burden of Invasive Early-onset Neonatal Sepsis in the United States, 2005–2008. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(11):937-41.
3. Wortham JM, Hansen NI, Schrag SJ, et al. Chorioamnionitis and Culture-Confirmed, Early-Onset Neonatal Infections. *Pediatrics.* 2016;137(1):1-11.
4. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns  $\geq$  34 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2014;133(1):30-6.
5. Sikias P, Parmentier C, Imbert P, et al. Early-onset neonatal infection: assessment of professional practices in 14 maternity wards in the Île-de-France region in 2013. *Arch Pediatr.* 2015;22(10):1021-6.
6. van Herk W, Stocker M, van Rossum AMC. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *J Infect.* 2016;72:S77-82.

7. Kerste M, Corver J, Sonneveld MC, et al. Application of sepsis calculator in newborns with suspected infection. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* mars 2016;1-6.
8. Mukhopadhyay S, Eichenwald EC, Puopolo KM. Neonatal Early-Onset Sepsis Evaluations Among Well-Appearing Infants: Projected Impact of Changes in CDC GBS Guidelines. *J Perinatol.* 2013;33(3):198-205.
9. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics.* 2016;138(6):e20162013.
10. Didier C, Streicher M-P, Chognot D, et al. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. *Eur J Pediatr.* 2012;171(4):681-7.
11. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD001058.
12. Trasande L, Blustein J, Liu M, et al. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes.* 2013;37(1):16-23.
13. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep.* 2012;13(5):440-7.
14. 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. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30(8):1005-13.
15. Cabaret B, Laurans C, Launay E, et al. Diagnostic value of a new procalcitonin cord sample-guided algorithm to manage newborns suspected of early-onset infection. *Arch Pediatr.* 2013;20(9):954-62.
16. HAS. Recommandations pour la pratique clinique. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. [Internet]. [cité 11 sept 2016]. Available at : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos-\\_inn-\\_mel\\_2006.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos-_inn-_mel_2006.pdf)
17. Leroux BG, N'guyen The Tich S, Branger B, et al. Neurological assessment of preterm infants for predicting neuromotor status at 2 years: results from the LIFT cohort. *BMJ Open.* 2013;3(2).
18. Lencot S, Cabaret B, Sauvage G, et al. A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* .2014;33(7):1229-38.
19. Cottineau M, Launay E, Branger B, et al. Diagnostic value of suspicion criteria for early-onset neonatal bacterial infection: report ten years after the Anaes recommendations. *Arch Pediatr.* 2014;21(2):187-93.
20. Giannoni E, Berger C, Stocker M, et al. Incidence and Outcome of Group B Streptococcal Sepsis in Infants in Switzerland. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(2):222-4.

21. Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, et al. Early-onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-based Study in Norway. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(1):1-6.
22. Berardi A, Baroni L, Bacchi Reggiani ML, et al. The burden of early-onset sepsis in Emilia-Romagna (Italy): a 4-year, population-based study. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2016;29(19):3126-31.
23. Jourdan-Da Silva N, Antona D, Six C et al. Infections néonatales à streptocoque B en France : données d'incidence de 1997 à 2006 et pratiques de prévention en maternité. BEH thématique 14-15/ avril 2008 [Internet]. [cité 13 nov 2016]. Available at: [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=3286](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3286)
24. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2012;379(9815):547-56.
25. Berardi A, Rossi C, Creti R, et al. Group B streptococcal colonization in 160 mother-baby pairs: a prospective cohort study. *J Pediatr*. oct 2013;163(4):1099-1104.e1.
26. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern-Fetal Neonatal Med* . 2015;28(7):766-82.
27. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-26.
28. Lautridou A, Ancel P-Y, Launay E, et al. Umbilical cord blood procalcitonin as a risk factor for mortality in very premature infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9):2407-12.
29. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;20(1):1-9.
30. Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26(3):664-72.
31. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-15.

Vu, le Président du Jury,  
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,  
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,  
(tampon et signature)

**Titre de Thèse :** Epidémiologie des infections néonatales bactériennes précoces invasives : étude en population de 2006 à 2015 au CHU de Nantes

---

## RESUME

Introduction : En attendant les nouvelles recommandations françaises sur la prise en charge des infections néonatales, le but de notre étude était d'évaluer l'incidence actuelle des infections néonatales bactériennes précoces (INBP) certaines dans une population française, incluant les dosages de la procalcitonine (PCT) au cordon et d'en décrire les caractéristiques épidémiologiques.

Méthodes: Nous avons réalisé une étude rétrospective en population au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. Nous avons inclus tous les nouveau-nés pris en charge pour une INBP confirmée dans les services de maternité, de néonatalogie ou de soins intensifs entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2015.

Résultats: Entre 2006 et 2015, 74 cas d'INBP ont été documentés au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. L'incidence globale de l'INBP certaine était de 0,43/1000 nouveau-nés, incluant 0,23/1000 infections à SGB et 0,08/1000 infections à E.coli. La majorité des nouveau-nés infectés étaient des nouveau-nés à terme ou proches du terme (69% étaient  $\geq$  34 semaines) et présentaient des symptômes d'infection précoce (86% dans les 24 premières heures de vie), la plupart respiratoires. Parmi les nouveau-nés infectés, 5,4% présentaient une méningite et il y a eu 8% de décès (survenant uniquement chez des prématurés). Environ 80% des nouveau-nés infectés ont été exposés au céfotaxime et à l'amoxicilline. La valeur de la procalcitonine au cordon ombilical était disponible pour 38 nouveau-nés infectés et 16 (42%) avaient un taux inférieur à 0,6 ng/ml (faux négatifs).

Conclusion: L'établissement d'un registre national des INBP documentées pourrait contribuer à l'amélioration des connaissances et pratiques de maternité en matière de diagnostic et de traitement des INBP. La validation d'algorithmes diagnostiques combinant des données cliniques et biologiques comme la valeur de la PCT au sang du cordon apparaît comme une approche importante pour limiter l'exposition aux antibiotiques sans retarder l'initiation du traitement chez les nouveau-nés infectés.

---

## MOTS-CLES

Infection néonatale, incidence, procalcitonine, nouveau-né, facteurs de risque, streptocoque du groupe B, Escherichia Coli