

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2004

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Pédiatrie

par

Nicolas JORAM

Présentée et soutenue publiquement le 8 juin 2004

**La Procalcitonine dosée au cordon : un marqueur
précoce d'infection materno-fœtale**

Président : Monsieur le Professeur Rozé
Directeur de thèse : Madame le Docteur Gras-Leguen

REMERCIEMENTS

Je remercie Christèle Gras-Leguen pour ses conseils avisés dans la réalisation de ce travail, sa grande patience et sa bonne humeur. Qu'elle trouve ici l'expression de mon admiration et de ma grande sympathie.

Je remercie le Professeur Rozé pour son enseignement au quotidien et ses conseils dans la réalisation de ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de ma plus grande gratitude et de mon admiration.

Je remercie le Dr Loubersac et le Dr Winer pour leur aide et leur temps passé dans la réalisation de ce projet, et d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je remercie le Professeur Potel et le Professeur Philippe qui ont accepté de participer à ce jury et de juger ce travail.

Je remercie l'ensemble des médecins du service de réanimation pédiatrique et de néonatalogie du CHU de Nantes, pour m'avoir donné le goût et l'envie de pratiquer ces disciplines.

SOMMAIRE :

INTRODUCTION.....	5
I. MATERIEL ET METHODE	8
A. LES PATIENTS.....	9
1. Nouveaux-nés sains (non infectés, non colonisés).....	11
a) Critères d'inclusion	11
b) Critères d'exclusion.....	11
2. Nouveau-nés colonisés.....	12
a) Critères d'inclusion	12
b) Critères d'exclusion.....	12
3. Nouveau- nés infectés	13
a) Critères d'inclusion	13
b) Critères d'exclusion.....	13
4. Témoins.....	13
B. METHODES D'ANALYSE	13
1. Dosages réalisés	13
a) Dosages de la procalcitonine.....	14
(1) Nature des dosages	14
(2) Détermination du seuil pathologique	14
b) Dosages de la CRP	15
2. Critères de jugement.....	15
II. RESULTATS	16
A. DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ETUDE	17
B. ANALYSE DES DOSAGES DE PROCALCITONINE AU CORDON.....	18
1. Résultats des dosages	18
a) Pour tous les groupes de termes confondus	18
b) Résultats en fonction des groupes de termes	20
(1) Nouveau-nés à terme	20
(2) Nouveaux-nés prématurés	21
2. Calcul du seuil pathologique et des statistiques associées	22
C. ANALYSE DES DOSAGES DE CRP AU CORDON.....	25
1. Calcul de la valeur seuil pathologique	25
2. Résultats des dosages	26
a) Pour tous groupes de termes confondus.....	26
b) Résultats en fonction des groupes de termes.....	28
(1) Nouveau-nés à terme	28
(2) Nouveau-nés prématurés	30
3. Calculs statistiques	31
D. COMPARAISON DES DOSAGES DE CRP ET DE PCT	32
1. Pour tous les groupes de termes confondus	32
2. Nouveau-nés à terme.....	33
3. Nouveau-nés prématurés.....	34
E. ANALYSE DES DOSAGES DE PROCALCITONINE MATERNELLE.....	35

III.	DISCUSSION	36
A.	LES PATIENTS	37
B.	INTERET DE LA PROCALCITONINE DOSEE AU CORDON	38
1.	Un marqueur précoce et sensible	38
a)	Résultats de l'étude	38
b)	Comparaison aux études précédentes.....	39
2.	Une bonne valeur prédictive négative.....	40
3.	Une bonne valeur prédictive positive.....	41
4.	Un point de départ pour le suivi.....	41
5.	Intérêt dans le diagnostic de syndrome de réponse inflammatoire fœtale (FIRS)	42
C.	INTERET DE LA CRP DOSEE AU CORDON	43
D.	DOSAGES DE PCT MATERNELLE	44
E.	COMPARAISON AUX AUTRES MARQUEURS INFECTIEUX.....	44
1.	La leucocytose.....	44
2.	La procalcitonine dosée en post-natal	45
3.	La CRP dosée en post-natal	46
4.	Le fibrinogène	47
5.	L'orosomucoïde	48
6.	Les cytokines.....	48
F.	INTERET DES PRELEVEMENTS AU CORDON.....	49
G.	LE COUT	51
	CONCLUSION	52
	BIBLIOGRAPHIE	54

Introduction

L'infection materno-fœtale représente l'une des premières causes de morbi-mortalité périnatale, et son pronostic est étroitement corrélé à la précocité du diagnostic et du traitement ^{1,2}. Pour cela, les marqueurs biologiques dont nous disposons à l'heure actuelle, en particulier la CRP, manquent de sensibilité notamment dans les premières heures de vie puisque son élévation, en cas d'infection, ne survient, habituellement, qu'à partir de la 12^{ème} heure ³⁻⁶.

La procalcitonine (PCT) est une prohormone de la calcitonine, hormone utilisée, en pratique clinique, dans le suivi des cancers médullaires de la thyroïde. Il s'agit d'une protéine synthétisée par les cellules C de la thyroïde, puis transformée dans le sang en calcitonine. Depuis une dizaine 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 ⁷⁻¹¹. En pédiatrie ¹²⁻¹⁷, et en particulier en néonatalogie ^{6,18-24}, les données sont maintenant nombreuses et elle apparaît comme un marqueur fiable et précoce d'infections bactériennes immédiates ou retardées, chez le nouveau-né à terme comme chez le prématuré ²⁴. En cas d'infection bactérienne, son taux sérique augmente de façon significative, mais son rôle dans le processus de défense est inconnu. En effet, son taux s'élève entre 2 et 4 heures après le début de l'infection ²⁵. Son site de production dans ce cadre est probablement différent du site de production physiologique car il a été montré que son taux augmentait également en cas d'infection bactérienne chez des sujets thyroïdectomisés. De plus, la calcitonine n'augmente pas en cas de processus infectieux.

Par ailleurs, il a été établi que le dosage de la procalcitonine présentait certaines particularités chez le nouveau-né. En effet, son taux augmente de manière

physiologique dans les premiers jours de vie²⁶⁻²⁸, la cinétique chez l'enfant prématuré n'étant pas précisément établie. Elle s'élève à partir de la 12^{ème} heure de vie, pour atteindre un pic entre la 24 et la 36^{ème} heure à des valeurs situées entre 2 et 20 ng/ml. Elle décroît ensuite pour revenir à des taux indétectables après 48 heures^{27,29}.

De plus, il a été montré que le taux de procalcitonine s'élevait en cas de défaillance respiratoire ou hémodynamique, en l'absence d'infection^{22,30}.

Dans ce contexte, un dosage de la procalcitonine dans le sang de cordon ombilical présenterait un double intérêt. D'une part celui d'obtenir un marqueur infectieux discriminant le plus précoce possible, et, d'autre part, d'avoir une valeur de la procalcitonine avant son augmentation physiologique et avant une éventuelle augmentation due à une défaillance cardio-respiratoire, rendant l'interprétation plus aisée. Les études réalisées jusque alors, sur ce sujet précis, sont rares.

Nous avons donc réalisé une étude prospective dont le but était d'évaluer l'intérêt d'un dosage de la procalcitonine au cordon dans l'établissement du diagnostic d'infection materno-fœtale.

- Le critère de jugement principal était le dosage de procalcitonine dans le sang de cordon des nouveau-nés infectés versus les nouveau-nés colonisés ou encore indemnes de toute pathologie.
- Le critère de jugement secondaire était la comparaison du dosage de procalcitonine au cordon avec celui de la CRP, réalisé également au cordon.

En complément de ces dosages, nous avons réalisé des dosages de la procalcitonine dans le sang maternel, en post-natal immédiat, afin de les comparer aux valeurs obtenues au cordon.

I. Matériel et méthode

Cette étude prospective s'est déroulée à l'hôpital mère enfant du CHU de Nantes, dans les services d'obstétrique, de réanimation néonatale et de néonatalogie ainsi qu'au laboratoire de biochimie médicale, entre novembre 2003 et avril 2004. Elle a concerné 167 nouveau-nés.

A. LES PATIENTS

L'étude a été réalisée chez tous les enfants nés durant cette période et suspects d'infection materno-fœtale, c'est-à-dire dont l'anamnèse maternelle ou foetale présentait au moins l'un des facteurs de risque suivants^{31,32}:

- Prélèvement vaginal de dépistage du troisième trimestre de grossesse positif à Streptocoque B
- Température maternelle supérieure à 38°C en l'absence de péridurale, ou supérieure à 38,3°C sous péridurale
- Infection génitale ou urinaire maternelle 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 supérieure à 12 heures
- Liquide amniotique méconial (ou liquide teinté en présence d'un autre facteur de risque), sans cause obstétricale

- Tachycardie fœtale supérieure ou égale à 160 battements par minute pendant plus de 10 minutes
- Souffrance fœtale aiguë sans cause obstétricale (score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie)
- Prématurité non consentie
- Naissance en dehors du bloc obstétrical

En complément, nous avons réalisé des dosages de procalcitonine au cordon chez 30 nouveaux-nés ne présentant pas de facteurs de risque d'infection materno-fœtale, constituant un groupe témoin.

Les nouveau-nés étaient d'emblée répartis en 2 groupes en fonction de leur terme :

- Nouveaux-nés à terme : nés strictement après 36 semaines d'aménorrhée
- Prématurés : nés avant 36 semaines d'aménorrhée incluses

Tous les enfants bénéficiaient ensuite d'un examen clinique quotidien et de prélèvements biologiques post-nataux, à la recherche de signes d'infection néonatale. Pour cela, nous réalisions des hémocultures, des prélèvements de liquide gastrique et trachéaux, voire une ponction lombaire si nécessaire. Nous étudions la numération formule sanguine, avec analyse du rapport entre les formes immatures de polynucléaires neutrophiles (myélocytes, promyélocytes, métamyélocytes) et leur taux total. De plus, nous réalisions des dosages répétés de CRP. Tous ces marqueurs infectieux sont validés en période néonatale, avec une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive positive et négative qui sont détaillées dans le chapitre *discussion*. Les critères cliniques d'infection recherchés étaient les suivants: détresse respiratoire,

apnées, cyanose, tachycardie, bradycardies, hypotension, oligurie, hypotonie, convulsions, hépato-splénomégalie, ictère non physiologique. Ces signes sont à la fois peu sensibles et peu spécifiques. En effet, isolés ou en association, ils ont une sensibilité et une spécificité inférieures à 80%³³.

Ceci nous a permis, a posteriori, dans chacun de ces deux groupes, de répartir les nouveau-nés en trois sous-groupes (nouveau-nés infectés, colonisés ou non infectés). Tous les enfants infectés ont bénéficié d'une antibiothérapie d'au moins 8 jours. Les colonisés et les sains n'ont pas reçu de traitement antibiotique.

1. Nouveaux-nés sains (non infectés, non colonisés)

a) Critères d'inclusion

- Absence de signe clinique d'infection néonatale
- Absence de tout prélèvement bactériologique positif, central (hémocultures, liquide céphalo-rachidien) ou périphérique (placenta, liquide gastrique, trachée)
- Absence de syndrome inflammatoire biologique (CRP<10mg/l, leucocytose >5000/mm³ et <30000/mm³ et présence de moins de 10% de formes jeunes de polynucléaires neutrophiles) sur les prélèvements post-nataux

b) Critères d'exclusion

- Présence de signe clinique d'infection néonatale
- Prélèvement bactériologique central ou périphérique positif

- Mise en évidence d'un syndrome inflammatoire sur les prélèvements post-nataux

2. Nouveau-nés colonisés

a) Critères d'inclusion

- Absence de signes cliniques d'infection néonatale
- Mise en évidence d'une bactérie sur un prélèvement périphérique (liquide gastrique ou placenta) **ET** absence de syndrome inflammatoire (CRP<10mg/l, leucocytose >5000/mm³ et <30000/mm³ et présence de moins de 10% de formes jeunes de polynucléaires neutrophiles) sur les prélèvements post-nataux

b) Critères d'exclusion

- Présence de signes cliniques d'infection néonatale
- Absence de mise en évidence d'une bactérie sur un prélèvement périphérique
- Mise en évidence d'une bactérie sur un prélèvement central
- Mise en évidence d'un syndrome inflammatoire sur les prélèvements post-nataux

3. Nouveau-nés infectés

a) Critères d'inclusion

- Infectés certains : mise en évidence d'une bactérie sur un prélèvement central (hémoculture ou liquide céphalo-rachidien)
- Infectés probables : signes cliniques et biologiques de sepsis néonatal sans confirmation bactériologique par un prélèvement central

b) Critères d'exclusion

Absence de signes clinique et biologique de sepsis néonatal

4. Témoins

Les 30 témoins prélevés étaient des nouveau-nés à terme, ne présentant aucun facteur de risque d'infection materno-fœtale. Ce groupe était destiné à contrôler la fiabilité des techniques de dosage. Il n'est pas rentré en compte dans la réalisation des calculs.

B. METHODES D'ANALYSE

1. Dosages réalisés

Dans le sang de cordon, nous avons réalisé un dosage de la procalcitonine pour chacun des 167 nouveaux-nés suspects d'infection, et de la CRP pour 137 d'entre eux. Pour cela, 0,2 ml de sang étaient prélevés. De plus, nous avons dosé la procalcitonine au cordon chez les 30 enfants du groupe témoin.

En complément de ces prélèvements de sang de cordon, nous avons réalisé des dosages de la procalcitonine dans le sang maternel, en post natal immédiat, afin de les comparer avec les valeurs obtenues au cordon.

a) Dosages de la procalcitonine

(1) Nature des dosages

Les dosages de procalcitonine ont été effectués sur le plasma par méthode immunoluminométrique (LUMI test®PCT, diagnostique de BRAHMS), spécifique de la molécule de procalcitonine. Les résultats étaient exprimés de manière semi quantitative en ng/ml. 5 résultats étaient possibles :

- Taux de procalcitonine < 0.5ng/ml
- Taux de procalcitonine égal à 0, 5ng/ml
- Taux de procalcitonine compris entre 0.5 et 2ng/ml
- Taux de procalcitonine compris entre 2 et 10ng/ml
- Taux de procalcitonine >10ng/ml

(2) Détermination du seuil pathologique

Du fait de l'absence d'étude préalable sur les dosages semi quantitatifs de procalcitonine au cordon, nous avons dû calculer la valeur pathologique seuil (cut-off), en effectuant des calculs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative en fonction des différents seuils semi quantitatifs. Afin de déterminer si ce seuil était identique chez les nouveau-nés à terme et prématurés, nous avons réalisé les calculs pour chacun de ces groupes.

b) Dosages de la CRP

Le dosage de la CRP était effectué sur plasma par méthode immunoréactive.

Les résultats étaient exprimés en mg/l.

Le seuil pathologique habituellement retenu en période néonatale, pour des prélèvements post-nataux est de 10 mg/l^{6,34}. C'est la valeur que nous avons choisie pour effectuer nos calculs.

Par ailleurs, nous avons réalisé une courbe ROC, afin d'identifier une valeur seuil de CRP dans cette étude. Nous ne l'avons pas pris en compte pour nos calculs de sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives, en raison de l'absence de validation par d'autres études.

2. Critères de jugement

Le but de cette étude était d'évaluer l'intérêt du dosage de la procalcitonine dans le sang de cordon dans le diagnostic d'infection materno-fœtale.

Le critère de jugement principal était le taux de procalcitonine dans le sang de cordon des nouveau-nés infectés versus celui des nouveau-nés colonisés ou encore indemnes de toute pathologie, permettant de calculer, pour ce marqueur, sa sensibilité, sa spécificité et ses valeurs prédictives positive et négative. Pour ces calculs, les enfants sains et colonisés étaient regroupés et considérés comme non infectés.

Le critère de jugement secondaire était la comparaison de ces résultats à ceux obtenus pour la CRP dosée, elle aussi, au cordon.

II. Résultats

A. DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ETUDE

Le tableau 1 relate la distribution des 167 nouveau-nés étudiés, dans les différents groupes et sous-groupes.

Le groupe témoin n'est pas représenté dans ce tableau.

Tableau 1 : répartition des nouveaux-nés suspects d'infection entre les différents groupes et sous-groupes

	Sains	Colonisés	Infectés	Total
Nés à terme	109	13	9	131
Prématurés	25	4	7	36
Total	134	17	16	167

Sur le plan bactériologique, parmi les 16 nouveau-nés infectés, un seul était un « infecté certain », avec des hémocultures et un examen du liquide céphalo-rachidien positifs (à *Streptocoque B*), les 15 autres étaient des « infectés probables ». 13 d'entre eux ont été considérés comme infectés à partir de signes cliniques d'infection, de prélèvements de liquide gastrique positifs, accompagnés de dosages de CRP post-nataux élevés. Parmi ces 13 enfants, 9 avaient un liquide gastrique positif à *Streptocoque B*, 4 à *Escherichia coli*. Deux nouveaux-nés ont été considérés comme infectés sur des critères cliniques et biologiques (leucocytose et dosages de CRP

post-nataux), sans documentation bactériologique centrale ni périphérique, mais après antibiothérapie maternelle *ante et per partum*.

Parmi les 17 enfants colonisés, 10 l'étaient par des colonies d'*Escherishia coli*, 6 par du streptocoque B et 1 par de l'*Enterococoque aerogenes*.

Nous n'avons pas documenté d'infection virale ni fongique.

Aucun des enfants du groupe contrôle n'a reçu d'antibiothérapie. Rétrospectivement, aucun ne s'est avéré être infecté.

B. ANALYSE DES DOSAGES DE PROCALCITONINE AU CORDON

1. Résultats des dosages

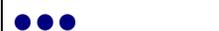
Tous les dosages de procalcitonine dans le sang de cordon des nouveau-nés du groupe contrôle étaient strictement inférieurs à 0,5ng/ml.

Pour les nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale, les résultats exprimés de façon semi quantitative, comme indiqué dans le chapitre *matériel et méthode*, pour les différents sous-groupes, étaient les suivants :

a) Pour tous les groupes de termes confondus

La figure 1 exprime la répartition des dosages de PCT en fonction des sous-groupes de nouveau-nés, tous groupes de termes confondus.

Figure 1: Résultats des dosages semi quantitatifs de procalcitonine (PCT) en fonction des sous-groupes de nouveau-nés, tous groupes de termes confondus

	Sains	Colonisés	Infectés	Total
PCT<0,5 ng /ml	 132	 17	 2	151
PCT = 0,5	 1		 5	6
0,5≤PCT<2	 1		 2	3
2≤PCT<10			 3	3
PCT≥10			 4	4
Total	134	17	16	167

◆10 valeurs ●1 valeur

Le seul enfant qui avait des hémocultures et un prélèvement de LCR positifs (à Streptocoque B) avait une PCT > 10ng/ml.

Les 2 enfants infectés ayant une PCT<0,5ng/ml avaient une CRP dosée au cordon à 4 mg/l, et qui s'est élevée secondairement. Les deux avaient des hémocultures

négatives. L'un avait un prélèvement placentaire et de liquide gastrique positifs à *E.coli*, l'autre avaient un prélèvement gastrique positif à *Streptocoque B*.

Notons qu'aucun enfant colonisé n'avait une $PCT \geq 0,5 \text{ ng/ml}$.

b) Résultats en fonction des groupes de termes

(1) Nouveau-nés à terme

La figure 2 exprime les résultats des dosages de PCT des différents sous-groupes de nouveaux-nés, pour les nouveau-nés à terme.

Figure 2: Résultats des dosages semi quantitatifs de PCT en fonction des sous-groupes de nouveau-nés, pour les nouveau-nés à terme

	Sains	Colonisés	Infectés	Total
PCT < 0,5	◆◆◆◆◆◆◆◆◆◆ ●●●●●●●● 107	◆●●●● 13	● 1	121
PCT = 0,5	● 1		●●●● 3	4
$0,5 \leq PCT < 2$	● 1		● 1	2
$2 \leq PCT < 10$			●● 2	2
$PCT \geq 10$			●● 2	2
Total	109	13	9	131

◆ 10 valeurs ● 1 valeur

Les 2 nouveau-nés sains dont la procalcitonine n'était pas négative étaient à terme.

Parmi les 2 nouveau-nés infectés dont la procalcitonine est restée inférieure à 0,5 ng/ml, l'un était né à terme, l'autre à 33 semaines d'aménorrhée.

(2) Nouveaux-nés prématurés

La figure 3 exprime les résultats des dosages de PCT des différents sous-groupes, pour les nouveau-nés prématurés.

Figure 3 : Résultat des dosages semi quantitatifs de PCT en fonction des sous-groupes de nouveau-nés, pour les prématurés

	Sains	Colonisés	Infectés	Total
PCT<0,5ng/ml	◆◆●●●●●● 25	●●●● 4	● 1	30
PCT= 0,5			●● 2	2
0,5≤PCT<2			● 1	1
2≤PCT<10			● 1	1
PCT≥10			●● 2	2
Total	25	4	7	36

◆ 10 valeurs ● 1 valeur

Le seul prématurissime sain (né à 27 semaines d'aménorrhée) avait une procalcitonine <0,5ng/ml.

Le seul prématurissime infecté (né à 26 semaines) avait une procalcitonine égale à 0,5ng/ml.

2. Calcul du seuil pathologique et des statistiques associées

Afin de déterminer le seuil pathologique pour des dosages semi quantitatifs, nous avons réalisé des calculs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative, en considérant successivement comme valeur semi quantitative pathologique minimale, les valeurs de 0,5 ng/ml, 0,5 à 2 ng/ml, 2 à 10 ng/ml puis supérieures à 10 ng/ml. Ces calculs ont été effectués pour tous les groupes de termes confondus, puis pour le groupe des nouveau-nés à terme et enfin, pour le groupe des prématurés. Les résultats sont exprimés respectivement dans les tableaux 2, 3 et 4.

Tableau 2: Résultats des sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives de la PCT au cordon en fonction des différents seuils pathologiques, pour la population générale

	0,5ng/ml	0,5-2ng/ml	2-10ng/ml	≥10ng/ml
Sensibilité	87,5%	64%	44%	26%
Spécificité	98,5%	99%	100%	100%
Valeur prédictive positive	87,5%	90%	100%	100%
Valeur prédictive négative	98,7%	95,5%	94%	93%

Les résultats de ces calculs ont été représentés sur une courbe ROC (figure 4).

Figure 4 : Courbe ROC des dosages semi quantitatifs de PCT, pour l'ensemble de la population.

Ces résultats montrent que, dans notre étude, le meilleur seuil était de 0,5ng/ml. En effet, si l'on abaisse le seuil semi quantitatif pathologique de 0,5-2ng/ml à 0,5ng/ml, la sensibilité et la valeur prédictive négative des dosages pour le diagnostic d'infection materno-fotale passent respectivement de 64 à 87,5% et de 95,5 à 98,7% et la spécificité reste élevée (98,5%). Les autres seuils présentent une trop faible sensibilité pour être fiables. Ces résultats semblent valables pour les nouveau-nés à terme comme pour les prématurés comme l'attestent les résultats du tableau 3 et 4.

Tableau 3 : Résultats des sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives en fonction des différents seuils, pour les nouveau-nés à terme

	0,5ng/ml	0,5-2ng/ml	2-10ng/ml	≥10ng/ml
Sensibilité	89%	55%	44%	22%
Spécificité	98%	99%	100%	100%
Valeur prédictive positive	80%	83%	100%	100%
Valeur prédictive négative	99%	97%	96%	95%

Tableau 4 : Résultats des sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives en fonction des différents seuils, pour les prématurés

	0,5ng/ml	0,5-2ng/ml	2-10ng/ml	10ng/ml
Sensibilité	86%	57%	43%	29%
Spécificité	100%	100%	100%	100%
Valeur prédictive positive	100%	100%	100%	100%
Valeur prédictive négative	97%	91%	88%	85%

Nous avons donc retenu comme pathologiques les valeurs supérieures ou égales à 0,5ng/ml et donc les résultats statistiques correspondant à la première colonne de chaque tableau. Ils sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative de la PCT dosée au cordon, avec la valeur seuil de 0,5 ng/ml

	A terme et prématurés confondus	A terme	Prématurés
Sensibilité	87,5%	89%	86%
Spécificité	98,5%	98%	100%
Valeur prédictive positive	87,5%	80%	100%
Valeur prédictive négative	98,7%	99%	97%

C. ANALYSE DES DOSAGES DE CRP AU CORDON

1. Calcul de la valeur seuil pathologique

Dans cette étude, la courbe ROC, a permis de déterminer le seuil pathologique, pour les dosages de CRP, entre 3 et 4 mg/l (tableau 6 et figure 5). Néanmoins, ce chiffre n'ayant jamais été validé par d'autres études, nous avons préféré conserver la valeur de 10 mg/l, couramment admise dans la littérature^{6,34}.

Tableau 6 : Sensibilité et spécificité de la CRP au cordon en fonction du seuil pathologique.

Figure 5 : Courbe ROC de la CRP dosée au cordon.

2. Résultats des dosages

Les résultats des dosages de CRP au cordon, pour les différents sous- groupes, étaient les suivants :

a) Pour tous groupes de termes confondus

Le tableau 7 et la figure 6 expriment les résultats des dosages de CRP dans les différents sous-groupes, tous groupes de termes confondus.

Tableau 7: Résultats des dosages de CRP en fonction des sous-groupes de nouveau-nés, tous groupes de termes confondus

	Sains	Colonisés	Infectés	Total
CRP < 10 mg /l	105	15	10	130
CRP > 10 mg/l	1	0	6	7
Total	106	15	16	137

Notons que tous les enfants infectés ayant une CRP supérieure à 10mg/l avaient également une PCT pathologique.

Les 2 enfants infectés avec une PCT <0,5ng/ml avaient une CRP inférieure ou égale à 4mg/l. Les 5 enfants infectés ayant une PCT à 0,5ng/ml avaient une CRP<10mg/l. Les 2 enfants infectés avec une PCT comprise entre 0,5 et 2ng/ml avaient également une CRP au cordon pathologique, dont une à 59mg/L. Parmi les 3 enfants infectés avec une PCT entre 2 et 10 ng/ml, l'un avait une CRP pathologique, à 13,1 mg/l, les 2 autres avaient une CRP négative. Parmi les quatre nouveau-nés infectés qui avaient une PCT>10ng/ml, un avait une CRP à 24 mg/l, deux entre 15 et 20 mg/L, et un à 5 mg/l.

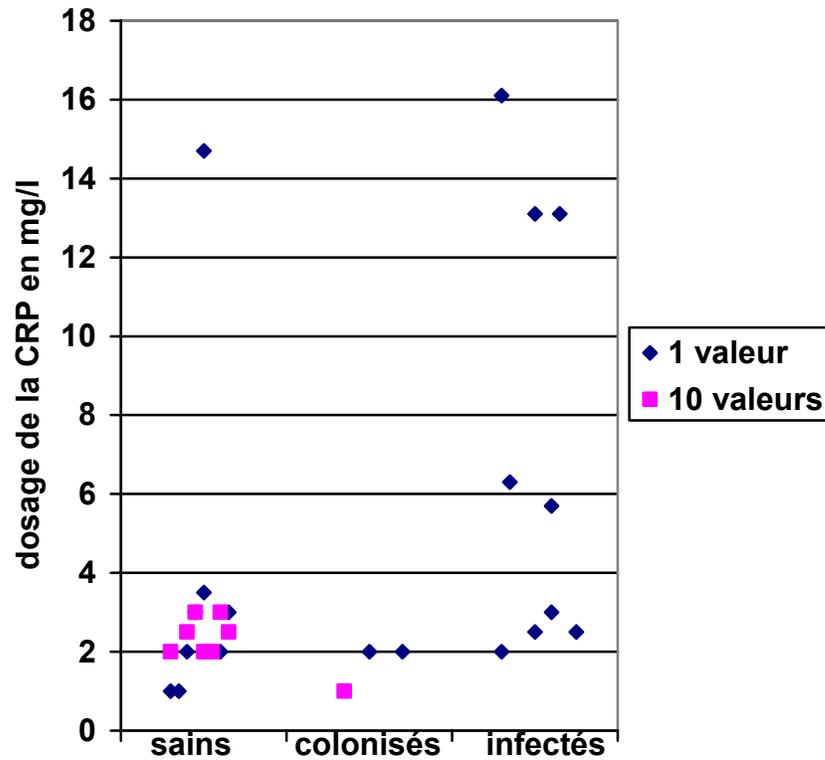
Celui qui avait les hémocultures et le prélèvement de LCR positif à *Streptocoque B* avait une CRP au cordon à 16 mg/l.

Notons enfin qu'un seul enfant sain avait une CRP>10ng/ml (14,7mg/l), il avait une PCT <0,5ng/ml. Les 2 enfants sains avec une PCT pathologique avaient une CRP inférieure à10mg/l.

Tableau 8 : Résultats des dosages de CRP en fonction des sous-groupes de nouveaux-nés, pour les nouveau-nés à terme

	Sains	Colonisés	Infectés	Total
CRP < 10 mg/l	79	12	6	97
CRP > 10 mg/l	1	0	3	4
Total	80	12	9	101

Figure 7 : Résultats des dosages de CRP en fonction des sous-groupes de nouveaux-nés pour les nouveau-nés à terme



Chez les nouveau-nés à terme, la CRP dosée au cordon a été mise en défaut (résultats négatifs chez des nouveau-nés infectés) à 6 reprises. A l'opposé, elle n'était pathologique que pour un enfant sain.

(2) Nouveau-nés prématurés

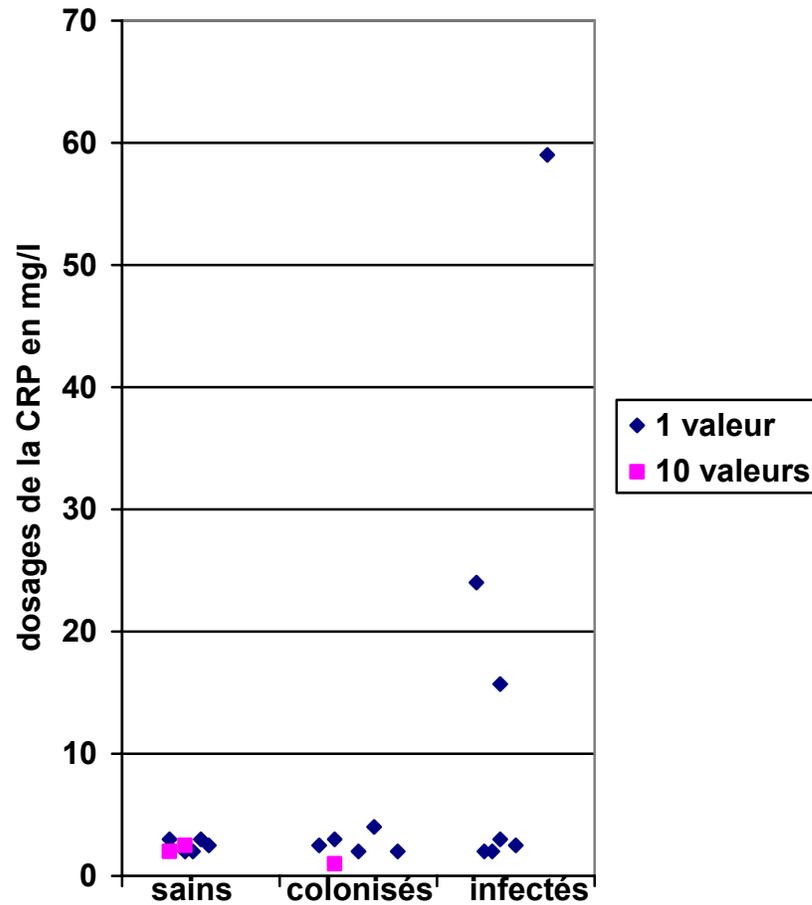
Le tableau 9 et la figure 8 expriment les résultats des dosages de CRP dans les différents sous-groupes, pour le groupe des enfants prématurés.

Tableau 9 : Résultats des dosages de CRP en fonction des sous-groupes de nouveaux-nés, pour le groupe des prématurés

	Sains	Colonisés	Infectés	Total
CRP < 10 mg/l	26	3	4	33
CRP > 10 mg/l	0	0	3	3
Total	26	3	7	36

Dans le groupe des prématurés, la CRP a été prise en défaut dans 4 cas sur 7. En revanche, aucun enfant sain n'avait une CRP pathologique. Le seul prématurissime sain (né à 27 semaines d'aménorrhée) avait un dosage de CRP inférieur à 4mg/l. Le seul prématurissime infecté (né à 26 semaines d'aménorrhée) avait également une CRP inférieure à 4 mg/l.

Figure 8 : Résultats des dosages de CRP en fonction des sous-groupes de nouveaux-nés, pour les prématurés



3. Calculs statistiques

A partir de ces données et considérant le seuil pathologique de CRP à 10 mg/l, nous avons calculé les mêmes statistiques que pour la PCT, pour chaque groupe de termes. Elles sont exprimées dans le tableau 10.

Tableau 10 : résultats des calculs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative e la CRP pour chaque groupe de termes :

	Tous termes confondus	A terme	Prématurés
Sensibilité	37,5%	33%	43%
Spécificité	99%	99%	100%
Valeur prédictive positive	85%	75%	100%
Valeur prédictive négative	92%	94%	88%

D. COMPARAISON DES DOSAGES DE CRP ET DE PCT

Pour chaque groupe de termes, nous avons comparé la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positive et négative de la PCT et de la CRP. Pour cela nous avons utilisé le test de Fischer. Les résultats du « p », correspondant à chaque comparaison sont exprimés dans les tableaux 10, 11 et 12, en fonction du groupe de termes.

1. Pour tous les groupes de termes confondus

Le tableau 11 relate les résultats des comparaisons des sensibilités, spécificités et valeurs prédictives positive et négatives entre la CRP et de la PCT, pour l'ensemble de la population étudiée.

Tableau 11 : Résultats des comparaisons de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative entre la PCT et la CRP, pour tous les groupes de termes confondus.

	PCT	CRP	p
Sensibilité	87,5%	37,5%	0,003
Spécificité	98,5%	99%	0,58
Valeur prédictive positive	87,5%	85%	0,68
Valeur prédictive négative	98,7%	92%	0,008

Pour l'ensemble de la population, nous avons donc mis en évidence une différence significative ($p < 0,05$) de sensibilité et de valeur prédictive négative entre la PCT et la CRP (en faveur de la PCT). En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de spécificité ni de valeur prédictive positive entre ces deux marqueurs ($p > 0,05$).

2. Nouveau-nés à terme

Le tableau 12 relate les résultats des comparaisons de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative entre la PCT et la CRP, pour les nouveau-nés à terme.

Tableau 12 : Résultats des comparaisons de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative entre la PCT et la CRP, pour les nouveau-nés à terme

	PCT	CRP	p
Sensibilité	89%	33%	0,024
Spécificité	98%	99%	0,61
Valeur prédictive positive	80%	75%	0,67
Valeur prédictive négative	99%	94%	0,03

Dans le groupe des nouveau-nés à terme, les résultats sont identiques à ceux de la population générale : nous avons également mis en évidence une différence significative ($p < 0,05$) de sensibilité et de valeur prédictive négative entre PCT et CRP (en faveur de la PCT). Nous n'avons pas mis en évidence de différence de spécificité et de valeur prédictive positive entre ces deux marqueurs.

3. Nouveau-nés prématurés

Le tableau 13 relate les résultats des comparaisons de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative entre la PCT et la CRP, pour les nouveau-nés prématurés.

Tableau 13 : Résultats des comparaisons de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative entre la PCT et la CRP, pour les nouveau-nés prématurés

	PCT	CRP	p
Sensibilité	86%	43%	0,13
Spécificité	100%	100%	/
Valeur prédictive positive	100%	100%	/
Valeur prédictive négative	97%	88%	0,20

En raison des petits effectifs étudiés dans le groupe des prématurés, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre la procalcitonine et la CRP dans ce groupe.

E. ANALYSE DES DOSAGES DE PROCALCITONINE MATERNELLE

Parmi les enfants infectés, alors que la procalcitonine était pathologique dans 15 cas sur 17, la procalcitonine maternelle n'était positive que chez une femme (entre 0,5 et 2 ng/ml). La procalcitonine de son enfant était entre 2 et 10 ng/ml. Tous les autres dosages de PCT maternelle étaient inférieurs à 0,5 ng/ml.

III. Discussion

Cette étude a permis de mettre en évidence l'intérêt du dosage de la procalcitonine au cordon pour le diagnostic d'infection materno-fœtale. Ce marqueur semble être à la fois sensible et spécifique (sensibilité et spécificité respectivement de 87,5 et 98,5% dans la population générale). Il présente également une bonne valeur prédictive positive et négative (respectivement 87,5% et 98,7% dans la population générale). Il s'avère présenter une sensibilité et une valeur prédictive négative significativement supérieures à la CRP pour les nouveau-nés à terme. La valeur pathologique seuil semi quantitative, calculée dans l'étude était de 0,5 ng/ml.

A. LES PATIENTS

Sur les six mois durant lesquels notre étude a été réalisée, strictement tous les nouveaux nés suspects d'infection materno-fœtale ont été inclus. Parmi ces 167 nouveaux-nés, nous avons établi a posteriori que 16 d'entre eux étaient infectés. Si l'on extrapolait à une année entière ce chiffre, cela représenterait environ 30 nouveaux nés atteints d'infection materno-foetale par an. Or le CHU de Nantes compte environ 3500 naissances par an, ce qui donnerait un taux d'attaque d'infection materno-fœtale de 8.5%. Dans le monde, le taux global des infections, incluant les infections probables, est de 2 à 6%, ce taux étant bien entendu variable en fonction des pays, des régions et des centres³⁵⁻³⁸.

En répartissant les nouveaux-nés en fonction de leur terme de naissance, le premier objectif était de réaliser des calculs chez les nouveau-nés à terme afin de s'affranchir du risque lié au fait que le métabolisme de la procalcitonine est tout à fait

méconnu chez le prématuré et que donc, les résultats du groupe des prématurés auraient pu modifier les résultats généraux. Le second objectif était justement d'étudier spécifiquement les résultats de ce groupe de prématurés, afin d'évaluer la fiabilité de la procalcitonine chez ces enfants. Dans notre étude, les résultats des nouveaux nés à terme étaient parfaitement superposables à ceux des prématurés (cf tableau 5) ce qui montre que le terme des nouveau-nés n'est pas un facteur limitant dans l'utilisation de ce marqueur. En ce qui concerne les enfants nés avant 28 semaines d'aménorrhée (prématurissimes), les faibles effectifs (2 enfants) de notre étude ne permettent pas de conclure.

Le faible nombre d'enfants infectés étudiés, lié au faible taux d'attaque de cette maladie, reste néanmoins un facteur limitant pour conclure avec certitude sur les résultats, et nécessitera une confirmation par d'autres études.

B. INTERET DE LA PROCALCITONINE DOSEE AU CORDON

1. Un marqueur précoce et sensible

a) Résultats de l'étude

La procalcitonine dosée au cordon apparaît comme un marqueur précoce et sensible pour le dépistage d'infections materno-fœtales, aussi bien pour les nouveaux nés à terme que pour les prématurés. En effet, dans cette étude, les résultats de sensibilité pour l'ensemble des nouveau-nés, pour le groupe des nouveau-nés à terme

et pour le groupe des prématurés, étaient respectivement de 87,5, 89 et 86%. En terme de pronostic, posséder un marqueur infectieux aussi précoce et sensible paraît important. Cela permet d'éviter les retards à la mise en place du traitement antibiotique, en particuliers dans les situations où le risque infectieux semble faible et où l'enfant infecté se présente, dans un premier temps, comme asymptomatique. On connaît en effet, dans cette population, le risque d'évolution fulgurante du sepsis en l'absence de traitement.

La procalcitonine est effectivement connue pour être un marqueur précoce d'infection bactérienne. En 1988, Dandonna et al ont montré qu'après une simple injection d'endotoxine, le taux de PCT augmentait dès la deuxième heure, et durant 24 heures²⁹.

b) Comparaison aux études précédentes

Dans la littérature, les données concernant la procalcitonine dosée au cordon sont rares. En 1996, Gendrel et al ont montré l'intérêt de cette molécule comme marqueur d'infection materno-fœtale en étudiant 177 nouveau-nés à terme, dont 37 avaient été prélevés au cordon. Dans cette étude, la sensibilité était de 100%¹⁸. En 2001, Janota et al ont également trouvé une différence significative entre nouveau-nés infectés et non infectés en réalisant des dosages successifs de procalcitonine durant la première semaine de vie. Les prélèvements du premier jour étaient réalisés au cordon, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes à ce stade³⁹. En 2003, Kordek et al ont étudié des dosages quantitatifs de procalcitonine au cordon chez 187 nouveau-nés dont 60 prématurés. Ils ont mis en évidence une différence

significative entre les sujets infectés et non infectés, uniquement dans le groupe prématuré. La valeur seuil calculée était de 1,2 ng/ml. Avec ce seuil, la sensibilité était de 69%⁴⁰.

2. Une bonne valeur prédictive négative

Nous avons également montré dans cette étude, que le dosage de la procalcitonine au cordon présentait une valeur prédictive négative de 98% pour l'ensemble de la population. Faute d'un marqueur infectieux précoce fiable, la tendance actuelle est de traiter de façon systématique tous les nouveaux nés symptomatiques et les enfants asymptomatiques présentant au moins deux facteurs de risque d'infection materno-foetale. Les enfants asymptomatiques n'ayant qu'un seul facteur de risque sont traités uniquement s'ils présentent un syndrome inflammatoire. L'indication de l'antibiothérapie est systématiquement rediscutée à 48 heures en fonction de l'évolution clinique, des résultats bactériologiques et de la cinétique de la CRP (recommandations de l'ANAES 2001).

Un résultat négatif de procalcitonine dans ce type de situations laisserait un faible risque de manquer le diagnostic d'infection. Cependant, même si cette valeur prédictive est excellente, il ne paraît pas pour autant possible de s'abstenir de traiter sur ce seul résultat. En revanche, cette valeur prédictive négative pourrait encore être abaissée en associant les différents marqueurs infectieux.

Par ailleurs, notons que dans cette étude, aucun des enfants colonisés, c'est-à-dire ayant un prélèvement périphérique positif sans être réellement infecté, n'avait une PCT supérieure ou égale à 0,5 ng/ml. Cela signifie que la procalcitonine est également un bon marqueur discriminatif entre infection et simple colonisation.

Ceci permettrait de réduire significativement l'utilisation des antibiotiques en période néonatale avec de multiples intérêts. D'une part, un intérêt direct, car la toxicité des antibiotiques, notamment rénale concernant les aminosides, constitue un problème en néonatalogie, en particulier chez les prématurés ; d'autre part, un intérêt indirect en terme d'écologie bactérienne de l'enfant, mais aussi des services de néonatalogie, car l'utilisation *larga manu* des antibiotiques à large spectre a été impliquée directement dans l'émergence de résistances bactériennes⁴¹⁻⁴³.

Il faut aussi souligner que la diminution des indications d'antibiothérapie permettrait de limiter le nombre d'hospitalisations dans les services de néonatalogie, génératrices de séparations mère-enfant, toujours préjudiciables.

3. Une bonne valeur prédictive positive

Le niveau de la valeur prédictive positive obtenu dans l'étude (87,5% pour la population générale) présente un intérêt secondaire. Néanmoins, elle permet d'avoir une bonne confiance en cas de positivité du dosage, permettant de confirmer le diagnostic d'infection, qui repose toujours sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

4. Un point de départ pour le suivi

La procalcitonine est non seulement utile au diagnostic d'infection materno-fœtale, mais est également un bon marqueur pour le suivi du traitement. En effet, en 1996, Gendrel et al ont montré que le taux de procalcitonine décroissait rapidement en cas d'efficacité de l'antibiothérapie¹⁸. En 1997, Monneret et al ont mis en évidence

qu'elle était un meilleur marqueur de guérison que la CRP sous antibiothérapie adaptée⁴⁴. D'autres études ont confirmé l'intérêt de cette molécule dans le suivi des infections, et sa supériorité par rapport aux autres marqueurs^{11,45,46}. La procalcitonine dosée au cordon servirait donc de point de départ à ce suivi, et pourrait être évaluée, tout comme la CRP, comme critère d'arrêt des antibiotiques^{34,47,48}.

5. Intérêt dans le diagnostic de syndrome de réponse inflammatoire fœtale (FIRS)

Ce syndrome, décrit par Gomez et Romero, est un ensemble de réactions biologiques et histologiques témoignant d'une réaction inflammatoire fœtale. En théorie, il est défini histologiquement, par un infiltrat de polynucléaires neutrophiles dans le placenta et le cordon. En pratique, il se caractérise biologiquement par une élévation de la concentration plasmatique fœtale en IL-6⁴⁹⁻⁵². Il a été établi qu'il existait une association entre FIRS et prématurité. Par ailleurs, il est associé à une morbidité néonatale élevée, cérébrale (leucomalacie peri-ventriculaire^{53,54}) et pulmonaire (dysplasie broncho-pulmonaire⁵⁵).

Dans ce contexte, la procalcitonine paraissant être un marqueur infectieux à la fois sensible et spécifique, il serait intéressant de rechercher l'association de son élévation avec la mise en évidence histologique d'un FIRS. Ensuite, on pourrait l'étudier comme marqueur prédictif de survenue de leucomalacies peri-ventriculaires ou de dysplasies broncho-pulmonaires.

Ainsi, elle pourrait permettre d'identifier précocement les enfants à risque de ces pathologies, d'autant que contrairement à l'IL-6, elle peut être utilisée en

prélèvement de routine.

Ceci déboucherait d'une part sur une surveillance particulièrement attentive de ces nouveau-nés à risque, car l'on sait que les lésions cérébrales et broncho-pulmonaires sont liées à une accumulation d'agressions (dysglycémies, bas débits cérébraux par canal artériel persistant etc.), dont l'infection fait partie. Ainsi, cela pourrait peut être inciter à mettre en place des thérapeutiques plus précoces comme, par exemple des cures de corticothérapie ou des traitements medico-chirurgicaux précoces de canal artériel persistant .

C. INTERET DE LA CRP DOSEE AU CORDON

Dans notre étude, la CRP dosée au cordon présente, pour la population générale et le groupe des nouveaux-nés à terme, une sensibilité et un valeur prédictive négative significativement plus faible que la PCT ($p < 0,01$). Néanmoins, elle présente une valeur prédictive négative intéressante (92% dans la population générale). Associée à celle de la procalcitonine, celle-ci serait encore abaissée.

Actuellement, une seule étude sur la CRP dosée au cordon a été réalisée, en 2003 en Corée par B.H. Yoon. Elle montre des dosages significativement plus élevés chez les nouveau-nés infectés versus les nouveau-nés sains⁵⁶. Cependant, ces auteurs ont utilisé des dosages très particuliers de la CRP (micro CRP) qui ne permettent pas d'extrapoler leurs résultats aux pratiques de routine. De plus, cela ne nous a pas permis de comparer la valeur seuil utilisée avec celle de notre étude. Néanmoins, il avait mis en évidence une association sensible (62% contre 66% pour l'IL-6) et

spécifique (83% contre 76% pour l'IL6) entre une augmentation de cette CRP au cordon et la présence d'une funiculite, qui constitue une preuve histologique d'une réaction inflammatoire fœtale.

Par ailleurs, il serait intéressant de comparer les valeurs de cette CRP obtenues au cordon, aux dosages réalisés classiquement à H12 et H24.

D. DOSAGES DE PCT MATERNELLE

Les équipes obstétrico-pédiatriques sont à la recherche d'un marqueur infectieux précoce sensible pour les guider, en cas de suspicion de chorioamniotite, dans la décision d'interrompre ou non la grossesse, en particulier en cas de rupture prématurée des membranes. En effet, le problème actuel, faute de marqueur précoce, est de choisir le meilleur moment pour faire naître ces enfants, en pesant d'une part les risques liés à la prématurité, et d'autre part ceux liés à une infection.

Dans cette étude, les résultats des dosages de procalcitonines maternelles étaient très reproductibles. Parmi les 43 femmes prélevées, une seule avait un dosage de procalcitonine supérieur à 0,5 ng/ml (entre 0.5 et 2 g/ml). Ce dosage n'apparaît donc pas comme un marqueur pertinent de chorioamniotite et donc d'infection materno-foetale.

E. COMPARAISON AUX AUTRES MARQUEURS INFECTIEUX

1. La leucocytose

La neutropénie, la présence de formes jeunes de polynucléaires neutrophiles

(myélémie), et l'hyperleucocytose sont des marqueurs validés d'infection néonatale, mais ils possèdent une fiabilité limitée. Le taux de polynucléaires présente, selon les études, une sensibilité et une spécificité respectivement entre 45 et 60% et entre 44 et 99%, pour le diagnostic d'infection materno-fœtale. De plus, la leucocytose varie de manière physiologique durant les premiers jours de vie et en fonction de l'âge gestationnel⁵⁷, rendant son interprétation délicate.

La myélémie, considérée comme physiologique en période néonatale tant qu'elle n'excède pas 10% des leucocytes totaux, pose le problème de sa fugacité, suite à la survenue d'un phénomène infectieux.

Le rapport entre les polynucléaires neutrophiles immatures et totaux, considéré comme pathologique à partir de 20%, offre une sensibilité entre 13 et 92 % et une spécificité entre 51 et 90 % selon les études⁵⁸⁻⁶⁵.

2. La procalcitonine dosée en post-natal

La procalcitonine est une prohormone de la calcitonine, hormone utilisée en pratique clinique pour le suivi des cancers médullaires de la thyroïde. Il s'agit d'une protéine de 116 acides aminés, habituellement synthétisée par les cellules C de la thyroïde, puis transformée dans le sang en calcitonine. Chez les sujets sains, en dehors de la période néonatale, elle est indétectable dans le serum. Chez le nouveau né, il existe une augmentation physiologique du taux procalcitonine à partir de la 12ème heure de vie, pour atteindre un pic entre la 24 et la 36^{ème} heure à des valeurs situées entre 2 et 20 ng/ml. Elle décroît ensuite pour revenir à des taux indétectables

après 48 heures^{27,29}. En cas d'infection bactérienne, son taux sérique augmente de façon significative mais son rôle dans le processus de défense est inconnu. Sa cinétique est retardée par rapport à celle des cytokines mais plus précoce que celle de la CRP. En effet, son taux s'élève entre 2 et 4 heures après le début de l'infection²⁹. Son site de production dans ce cadre est probablement différent du site de production physiologique car il a été montré que son taux augmentait également en cas d'infection bactérienne chez des sujets thyroïdectomisés. De plus la calcitonine n'augmente pas en cas de processus infectieux. Chez le nouveau né, son augmentation dans ce contexte est issu d'une production endogène et non d'un passage transplacentaire après production maternelle, comme l'atteste notre étude qui montre qu'un seul dosage maternel était supérieur à 0,5 ng/ml chez les mères dont les enfants avaient des dosages supérieurs à 0,5 ng/ml. Chez cet enfant, la PCT était plus élevée que chez sa mère. Ceci permet de s'affranchir d'un doute en cas de septicémie maternelle avec augmentation de la procalcitonine maternelle et de l'enfant, quant au statut infectieux de ce dernier. En revanche, il a été décrit que son taux pouvait augmenter en cas de détresse respiratoire ou hémodynamique, ou de souffrance fœtale aigue en dehors de contexte infectieux^{22,30,66}.

3. La CRP dosée en post-natal

De nombreuses études ont été réalisées concernant l'intérêt de la CRP pour le diagnostic d'infection materno-fœtale^{3,4,6,67-73}. Elle constitue aujourd'hui le marqueur infectieux le plus utilisé dans ce contexte, pour les nouveau-nés à terme ainsi que pour les prématurés. Comme les autres protéines de l'inflammation, elle est

synthétisée de manière endogène, par le nouveau-né, en cas d'infection. En effet, ces protéines ne passent pas la barrière placentaire. Son seuil pathologique habituellement retenu en période néonatale, est de 10 mg/l^{6,34}. Dans notre étude la sensibilité de la CRP dosée au cordon semble très médiocre (37,5% dans la population générale), probablement parce qu'il s'agit d'un marqueur moins précoce, qui ne devient pathologique que plus tardivement après la naissance. Selon les études, sa sensibilité en période néonatale varie entre 43 et 90% et sa spécificité entre 70 et 92%. Son manque de précocité en cas d'infection est son inconvénient majeur. Son taux sérique s'élève en effet à partir de la 12^{ème} heure et présente un pic entre 24 et 48^{ème} heures, ce qui exige des dosages répétés afin de ne pas considérer à tort comme sains, des enfants infectés, en raison d'un dosage trop précoce^{3,5,6}. Sa valeur prédictive négative est intéressante (entre 76 et 98% selon les études) mais sa valeur prédictive positive est plus basse (entre 13 et 68%). En effet, son dosage peut, entre autres, être augmenté en cas d'inhalation méconiale, de traumatismes musculaires durant l'accouchement ou après administration de surfactant exogène. En revanche, la CRP est un marqueur de guérison intéressant permettant de guider la durée de l'antibiothérapie^{34,47,48,74}. Néanmoins, chez l'adulte comme chez l'enfant, il a été montré que la procalcitonine est un marqueur plus intéressant que la CRP, pour le diagnostic et le suivi des infections néonatales^{75,76}.

4. Le fibrinogène

Le fibrinogène est un marqueur infectieux sensible, y compris en période néonatale⁷⁷.

En revanche, son augmentation retardée, à partir de la 24^{ème} heure, ne permet

pas de l'utiliser comme marqueur précoce d'infection materno-fœtale. Son taux persiste à des valeurs élevées en cas d'infection persistante et diminue rapidement en cas de guérison. C'est ainsi un marqueur pertinent pour le suivi du traitement des enfants infectés^{62,77-79}.

5. L'orosomucoïde

Il présente les mêmes intérêts et inconvénients que le fibrinogène : c'est un marqueur trop tardif d'inflammation mais peut être utile comme marqueur de guérison. Ses valeurs sont à interpréter en fonction de l'âge gestationnel et de la date du prélèvement par rapport à la naissance^{71,72}.

6. Les cytokines

Ces protéines sont des médiateurs mis en jeu lors des processus inflammatoires, infectieux ou non, situés, dans la cascade de l'inflammation, en amont des protéines sus-citées. Elles font l'objet de nombreux travaux de recherche depuis une dizaine d'année dans le domaine des infections néonatales, y compris sur des prélèvements réalisés au cordon. L'interleukine 6 (IL6) et le Tumor Necrosis Factor α (TNF α) sont les deux molécules les plus étudiées. D'un point de vue cinétique, elles sont très précocement détectables dans le sérum après l'apparition d'un phénomène infectieux (une heure pour le TNF α et entre deux et trois heures pour l'IL6), mais elles en disparaissent également rapidement, ce qui pose problème dans le cadre du dépistage d'infection materno-fœtale. En 1998, Kuster et al ont montré que l'IL6 augmentait avant l'apparition des signes cliniques en cas d'infection materno-fœtale chez les

nouveau-nés prématurés⁸⁰. De nombreuses études ont montré que l'IL6 était un marqueur sensible d'infection néonatale s'il était dosé suffisamment tôt après le début de cette infection et d'autant plus s'il était analysé en parallèle de la CRP. Selon les études, sa sensibilité varie entre 69 et 93%, sa spécificité entre 71 et 96% et elle présente une valeur prédictive négative entre 93 et 98%. En 2003, Kowalik et al ont réalisé des dosages de TNF α au cordon et ont mis en évidence des taux significativement plus élevés chez les nouveau-nés infectés versus les nouveau-nés sains⁸¹. Ces chiffres sont valables pour les nouveaux-nés à terme comme pour les prématurés. D'autres molécules comme l'IL1, l'IL8, l'intra cellular adhesion molécule-1 (ICAM-1) ou les antagonistes des récepteurs de l'IL1 (IL1-ra) ont été étudiées sans montrer un intérêt supérieur à celui des autres cytokines ou des autres protéines de l'inflammation. Le dosage de ces cytokines pose par ailleurs des problèmes de coût élevé et de difficultés pratiques de prélèvement, de transport et d'analyse, le rendant inutilisable comme marqueur de routine⁸²⁻⁸⁶.

F. INTERET DES PRELEVEMENTS AU CORDON

Tout d'abord, le premier avantage des prélèvements au cordon serait d'obtenir un dosage de procalcitonine avant son pic physiologique néonatal, avant une éventuelle augmentation due à une souffrance fœtale aigüe *ante* ou *per* natale et avant l'apparition d'une détresse respiratoire. Le dosage serait ainsi beaucoup plus simple à interpréter. A notre connaissance, il n'y a jamais eu d'étude concernant le taux de procalcitonine chez les nouveau-nés dans un contexte de souffrance fœtale chronique, pouvant éventuellement fausser les dosages.

En dehors de la précocité des résultats que permettent les dosages au cordon, ceux-ci présentent également des avantages pratiques.

Le plus évident est d'éviter une ponction veineuse aux nouveaux-nés et donc un stress, ce qui, en terme de confort simple n'est pas négligeable, et particulièrement dans les situations d'instabilité respiratoire ou hémodynamique.

Ensuite, la spoliation sanguine, source d'anémie est un problème en néonatalogie, notamment dans les contextes de grande prématurité, et ce dosage au cordon évite un prélèvement. Certes il est nécessaire, dans les situation à risque d'infection materno-foetale, de réaliser d'autres prélèvements que la procalcitonine, comme les hémocultures et la numération formule sanguine, mais il est tout à fait imaginable de pratiquer ces prélèvements également au cordon, à condition de s'appuyer sur des études prouvant leur fiabilité. En effet, les prélèvements au cordon permettent de multiplier les dosages sans crainte quant au volume sanguin prélevé aux nouveaux-nés. Il serait en effet intéressant d'associer différents marqueurs inflammatoires lors du premier bilan.

En revanche, l'inconvénient de la grande précocité des dosages de marqueurs infectieux au cordon est de ne pouvoir dépister les nouveau-nés infectés de façon très tardive par rapport à la naissance, car contaminés en *per partum*, au moment du passage de la filière cervico-vaginale, ou, *a fortiori*, en *post partum*. Même si ces cas sont rares, ceci est sans doute une des raisons pour lesquelles les chiffres de sensibilité et de valeur prédictive négative ne sont pas de 100%. Néanmoins, dans notre étude, parmi les 2 enfants infectés qui avaient un dosage de procalcitonine négatif, un seulement pouvaient correspondre à une contamination *per partum* car le l'autre avait un prélèvement placentaire positif.

G. LE COUT

Le dosage de procalcitonine est plus onéreux que celui de la CRP. Il est coté B110, contre B35 pour la CRP. Le « B » valant 27 centimes d'euros, chaque dosage, sans considérer le coût du personnel technique et de l'entretien, revient environ à 30 euros. Néanmoins, il s'agit peut être d'un investissement intéressant car le but de son utilisation est, entre autres, de limiter les indications d'hospitalisation et d'antibiothérapie chez les nouveau-nés, avec les dépenses qu'elles impliquent.

Conclusion

Cette étude a permis de mettre en évidence une sensibilité et valeur prédictive négative intéressantes du dosage de procalcitonine au cordon pour le diagnostic d'infection materno-fœtale. La conséquence pratique serait de pouvoir l'utiliser au quotidien dans les situations à risque d'infection afin d'une part, de détecter précocement un plus grand nombre d'enfants infectés et, d'autre part, de limiter certaines antibiothérapies abusives. Il ne s'agit pas de remplacer la CRP qui est le marqueur de choix actuellement, mais de combiner les résultats de ces deux molécules afin d'accroître la sensibilité et la valeur prédictive négative.

Part ailleurs, cette étude a permis de fixer un seuil pathologique pour les dosages de PCT au cordon (0,5 ng/ml, identique pour les nouveau-nés à terme et prématurés).

Les prélèvements au cordon en général, avec les avantages pratiques qu'ils possèdent, semblent représenter une belle perspective d'avenir. En effet, il serait très intéressant de pouvoir y réaliser un grand nombre de dosages néonataux précoces. Pour cela, des travaux de recherche clinique sont nécessaires afin d'évaluer une à une, la fiabilité de chacun des dosages.

Enfin, l'autre perspective d'avenir pour ces dosages de PCT au cordon sera d'étudier leur pertinence dans le diagnostic de syndrome de réponse inflammatoire fœtale, et, ainsi, leur capacité à cibler les enfants à risque de leucomalacie periventriculaire et de dysplasie broncho-pulmonaire.

Bibliographie

1. Saizou C, Farnoux C, Rajguru M, Bingen E, Aujard Y. Severe neonatal bacterial infections. *Archives de pédiatrie* 2001 Sep; 8 Suppl 4: 721s-725s.
2. Weisman LE, Stoll BJ, Cruess DF, Merenstein GB, Hemming VG, Fischer GW. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. *J pediatr* 1992 Sep; 121(3): 428-33
3. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993;92(3): 431-5
4. Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteriemic versus viral infection in immunocompetent and compromised children. *J Pediatrics* 1988;113: 641-6
5. Kawamura M, Nishida H. The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection. *Acta paediatr.* 1995 Jan; 84(1):10-3
6. Mathers NJ, Pohlandt F, Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *European J Pediatr* 1987;146:147-51
7. Chirouze C, Schumacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer, May T, Hoen B. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteraemia in adults with acute fever. *Clin Infect Dis.* 2002 Jul 15;35(2):156-61.
8. Muller B, Becker KL, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28: 977-83

9. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and non infectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med.* 1999; 27(10):2304-5
10. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas S, Pugin J. Diagnostic value of procalcitonin; Interleukin 6, and interleukine 8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;164(3):396-402
11. Balci C, Sungutekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003;7(1):85-90
12. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C, High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515-8
13. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, Ravilly S, Lefevre H, Royer C, Lacombe C, Palmer C, Bohuon C, Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1999 Oct;18(10):875-81
14. Hatherill M, Tibby SM, Sykes Kim, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999;81:417-21
15. Fernandez Lopez A, Luaces Cubells C, Valls Tolosa C, Ortega Rodriguez J, Garcia

- Garcia JJ, Mira Vallet A, Pou Fernandez J. Use of procalcitonin in a pediatric emergency department in the early detection of invasive bacterial infection in infants. *An Esp Pediatr* 2001 Oct;55(4):321
16. Casado-flores J, Blanco-Quiros A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(2):190-5
 17. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez ON, Ausina V. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect DisJ.* 2003 Nov;22(11):963-8
 18. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, Bohuon C. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *The Journal of Pediatrics* 1996;128:570-3
 19. Chiesa C, Panero A, Rossi NA, Stegagno M, De Guiusti M, Osborn JF. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664-72
 20. Janota J, Stranak Z, Belohlavkova, Mudra K, Simak J. Postnatal increase of procalcitonin in premature newborns is enhanced by chorioamnionitis and neonatal sepsis. *European journal of clinical investigation* 2001;31:978-983
 21. Resch B, Gusenleitner W, Muller WD. Procalcitonin and interleukine 6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta paediatr.* 2003;92(2):243-5
 22. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle B. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998;351:1211-12

23. Guibourdenche J, Bedu A, Petzold L, Marchand M, Mariani-Kurdjia MF, Hurtaux-Roux O, Aujard Y, Porquet D. Biochemical markers of neonatal sepsis : value of procalcitonin in the emergency setting. *Ann Clin Biochem.* 2002 Mar;39(Pt 2):130-5
24. Distefano G, Curreri R, Betta P, Romeo MG, Amato M. Procalcitonin serum levels in perinatal bacterial and fungal infection of preterms infants. *Acta paediatr* 2004 Feb;93(2):216-9
25. Dandona P, Nix D, Wilson MF et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8
26. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin. Infect. Dis* 1998;26:664-72
27. Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infant without infection. *Clin Chem* 1998;44:1343-4
28. Assuma M, Signore F, Pacifico L, Rossi N, Osborn JF, Chiesa C. Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study. *Clinical chemistry* 2000;46:10 1583-1587
29. Dandonna P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;79:1605-8
30. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Increased serum procalcitonin levels are not specific to sepsis in neonates. *Clinical infectious disease* 1998;27:1559-61
31. Blond MH, Gold F, Quentin R, Legare C, Pierre F, Borderon JC et al. Infection bactérienne du nouveau-né par contamination materno-foetale : on peut se fier à l'anamnèse. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1992, 21: 393-7

32. Lejeune C, Jaby-Sergent MP and Floch-Tudal C. Infections néonatales précoces graves à streptocoque du groupe B. Etude multicentrique retrospective de l'incidence et des facteurs de risque. *J.Gynecol. Obstet. Biol Reprod.*, 1995, 24 : 644-50
33. Radetsky M. The newborn at risk for serious infection. *Clin Perinatol.* 1998 Jun;25(2):327-334
34. Philip AG, Mills PC. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics.* 2000 Jul;106(1):E4.
35. Isaacs D, Royle JA. Intrapartum antibiotics and early onset neonatal sepsis caused by group B streptococcus and by others organism in Australia. *Pediatr Infect dis J* 1999;18:524-8
36. Hyde TB, Hilger TM, Reingold A, Farley MM, O'Brien KL, Schuchat A. Trends in incidence and antimicrobial resistance in San Francisco and Atlanta. *Pediatrics* 2002;110:690-5
37. Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A, O'Brien KL. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics* 2001;108:1094-8
38. Schuchat A, Zywicki SR, Dinsmoore MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: A multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000;105:21-6
39. Janota J, Stranak Z, Belohlavkova S, Mudra K, and Simak J. Postnatal increase of procalcitonin in premature newborns is enhanced by chorioamnionitis and neonatal sepsis. *European Journal of Clinical Investigation* 2001 ; 31, 978-83.

40. Kordek A, Giedrys-Kalemba S, Pawlus B, Podraza W, Czajka, Umbilical Cord Blood Serum Procalcitonin Concentration in the Diagnosis of Early Neonatal Infection. *J of Perinatology* 2003; 23:148-153
41. Mercer BM, Carr TL, Beazley DD, Crouse DT, Sibai BM. Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:816-21
42. Royle J, Halasz S, Eagles G, Gilbert G, Dalton D, Jefs P, et al. Outbreak of extended spectrum β lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit. *Arch Dis Child Neonatal Ed* 1999;80:F64-F68
43. Finnstrom O, Isaksson B, Haegmann S, Burman LG. Control of an outbreak of a highly beta-lactam resistant *Enterobacter cloacae* strain in a neonatal special care unit. *Acta Paediatr.* 1998;87:1070-1074
44. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr.* 1997 Feb;86(2):209-12.
45. Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2003 Jan;4(1):21(5)
46. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber P, Tamm M, Muller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004 Feb 21;363(9409):600-7

47. Ehl S, Gering B, Bartmann P, Hogel J, Pohlandt F. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics*. 1997 Feb;99(2):216-21.
48. Ehl S, Gehring B, Pohlandt F. A detailed analysis of changes in serum C-reactive protein levels in neonates treated for bacterial infection. *Eur J Pediatr*. 1999 Mar;158(3):238-42.
49. Romero R, Gomez r, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS, Berry SM. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 1998b Jul;179(1):186-93
50. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, Ghezzy F, Berry SM, Qureshi F, Jacques SM, Kim JC, Kadar N, Romero R. Funitis and chorionic vasculitis : the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002 Jan;11(1):18-25
51. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Jun JK, Gomez R, Choi JH, Syn HC. Amniotic fluid interleukin-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Mar;172(3):960-70
52. Baud O, Emilie D, Pelletier E, Lacaze-Masmonteil T, Zupan V, Fernandez H, Dehan M, Frydman R, Ville Y. Amniotic fluid concentrations of interleukin 1beta, interleukin 6 and TNF-alpha in chorioamnionitis before 32 weeks of gestation: histological associations and neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999 Jan;106(1):72-7

53. Nelson KB, Grether JK, Dambrosia JM, Walsh E, Kohler S, Satyanarayana G, Nelson PG, Dikens BF, Phillips TM. Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatric research* 2003;53(4):600-7
54. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, Sullivan MH, Counsell SJ, Allsop J, Al-Nakib L, Rutherford MA, Battin M, Roberts I, Edwards AD. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentrations in preterm infants with cerebral lesion. *Lancet* 2001 Nov 17;358(9294):1699-700
55. Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, Jun JK. A systemic fetal inflammatory response and development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):773-9
56. Yoon BH, Romero R, Shim S-S, Kim CJ, Jun JK, C-Reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis. *The journal of Maternal-fetal and neonatal medicine* 2003; 14:85-90
57. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Saunez PJ, Risser R, Revised reference ranges for circulating neutrophils in very low birth weight infants: *pediatrics* 1994;94:76-82
58. Tollner U, Pohlandt F, Kleinhauer E. Neonatal infection and white blood cell count. *Pediatrics* 1980; 65(6): 1196-7
59. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr.* 1979;95: 89-98
60. Krediet T, Gerards L, Fleer A, van Stekelenburg G. The predictive value of CRP and I/T-ratio in neonatal infection. *J Perinat Med.* 1992;20(6):479-85.

61. Squire E, Favara B, Todd J. Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases. *Pediatrics* 1979;64(1): 60-4
62. Guillois B, Donnou MD, Sizun J, Bendaoud B, Youinou P. Comparison study of four tests of bacterial infection in the neonate. Total neutrophil count, CRP, fibrinogen and C3d. *Bil neonate*. 1994 ; 66(4): 175-81
63. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicemia. *Eur J Pediatr*. 1995 Feb;154(2):138-44.
64. Manucha V, Rusia U, Sikka M, Faridi MM, Madan N. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. *J Paediatr Child Health*. 2002 Oct;38(5):459-64.
65. Dasilva O, Hammerberg O. Diagnostic value of leukocyte indices in late neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis* 1994; 13:409-10
66. Petzold L, Guibourdenche J, Boissinot C, Benoist JF, Luton D, Demelier JF, Porquet D. Apport de la procalcitonine dans le diagnostic des infections materno-fœtales. *Ann Biol Clin* 1998, 56 : 599-602
67. Magny JF, Benattar C, Saby MA, Lindenbaum, A, Dehan M, Gabilan JC. C-reactive protein and the diagnosis of neonatal infection. A retrospective study of 242 cases. *Pediatric*. 1986 Mar;41(2):105-8
68. Wasunna A, Whitelaw A, Gallimore R, Hawkins PN, Pepys MB. C-reactive protein and bacterial infection in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1990; 149(6):424-7

69. Seibert K, Yu, VY, Doery JC, Embury D. The value of C-reactive protein measurement in the diagnosis of neonatal infection. *J paediatr child Health* 1990 oct; 26(5) 267-70
70. Messer J, Donato L, Casanova R, Willard D. Biological indicators of bacterial infection in newborn infants. *Rev prat.* 1991 ; 41(15): 1345-9
71. Hansel S, Tillous-Borde I, Fontaine JL, Pressac M, Aymard P. Is the elevation of C-reactive protein and orosomucoid a good criterion of neonatal infection? *Arch Fr Pediatr.* 1986 Jan;43(1):70
72. Vanlieferinghen P, Peigue-Lafeuille H, Gaulme J, Amram S, Gentou C, Raynaud EJ. C-reactive protein and orosomucoid determinations in a neonatal pathology unit. *Pediatrie.* 1986 Mar;41(2):121-5.
73. Shortland DB, MacFadyen U, Elston A, Harrison G. Evaluation of C-reactive protein values in neonatal sepsis. *J Perinat Med.* 1990 ; 18(3): 157-63
74. Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, Cooper PA. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Jun;19(6):531-5. Erratum in: *Pediatr Infect Dis J* 2000 Oct;19(10):967.
75. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive care med* 2001, 27: 211-215.
76. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as a marker of sepsis. *Crit Care Med* 2003 Jun;31(6):1737-41

77. Relier JP, De Gamara E. Role of fibrinogen among the inflammatory proteins in neonatal infections. *Pédiatrie* 1984 ; 39(5): 379-83
78. Relier JP, De Gamara E, De Bethmann O, Savaglio N, Minkowski A. Intérêt de la mesure du taux de fibrinogène dans les infections néonatales par contamination maternelle : *Archives de pédiatrie*. 1976 ; 33 : 109-20
79. De Gamara E, Savaglio N, Moriette G, Relier JP. *Archives Françaises de pédiatrie*. 1980 ; 37(3) : 163-6
80. Kuster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, Geiger R, Lipowsky G, Simbruner G. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet*. 1998 Oct 17;352(9136):1271-7.
81. 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 Jun;74(6):439-45
82. Laborada G, Rego M, Jain A, Guliano M, Stavola J, Ballabh P, Krauss AN, Auld PA, Nesin M. Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis. *Am J Perinatol*. 2003 Nov;20(8):491-501.
83. Krueger M, Nauck MS, Sang S, Hentschel R, Wieland H, Berner R. Cord blood levels of interleukin-6 and interleukin-8 for the immediate diagnosis of early-onset infection in premature infants. *Biol Neonate*. 2001 Aug;80(2):118-23.
84. Kallman J, Ekholm L, Eriksson M, Malmstrom B, Schollin J. Contribution of interleukin-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant. *Acta Paediatr*. 1999 Aug;88(8):880-4.

85. Doellner H, Arntzen KJ, Haereid PE, Aag S, Austgulen R. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J Pediatr.* 1998 Feb;132(2):295-9.
86. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr.* 1996 Oct;129(4):574-80.

Vu, le président du jury,

Vu, le directeur de thèse

Vu, le doyen de la faculté

JORAM Nicolas

La procalcitonine dosée au cordon : un marqueur précoce d'infection materno-fœtale

RESUME

Dans cette étude prospective réalisée chez 167 nouveau-nés, nous avons mis en évidence que la procalcitonine dosée au cordon est un marqueur à la fois sensible (87,5%) et spécifique (98,5%) d'infection materno-fœtale et qu'elle présente une bonne valeur prédictive (87,5%) et négative (98,5%). Ces résultats étaient valables pour les nouveau-nés à terme comme pour les prématurés. Ceci devrait permettre un meilleur dépistage des infections néonatales et une diminution des antibiothérapies abusives. La perspective d'avenir est d'étudier la capacité de cette molécule à évaluer le syndrome de réponse inflammatoire fœtal, et donc à cibler les enfants à risque d'évolution vers la leucomalacie peri-ventriculaire et la dysplasie broncho-pulmonaire.

MOTS-CLES

Procalcitonine- Sang de cordon- Infection materno-fœtale- CRP