

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 130

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES DE PEDIATRIE

par

Solène LENCOT

née le 11/04/1984 à Gonesse

Présentée et soutenue publiquement le 25 novembre 2013

**Identification des critères de risque prénataux
d'infection néonatale précoce
11 ans après les recommandations de l'ANAES**

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean-Christophe ROZE

Directrice de thèse : Madame le Professeur Christèle GRAS-LE GUEN

Remerciements

A Madame le Professeur Christèle Gras-Leguen pour vos conseils, votre soutien, votre patience et votre disponibilité. Merci de m'avoir permise de réaliser ce travail passionnant. Soyez assurée de mon profond respect et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe Rozé pour l'honneur que vous m'accordez en présidant cette thèse et pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Loïc Sentilhes pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail. Soyez assuré de mon profond respect.

A toutes les équipes soignantes avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler pour leur accueil et leur bonne humeur, à mes collègues et aux pédiatres nantais, choletais et yonnais qui m'ont transmis leurs savoirs et le goût de la pédiatrie.

A toute l'équipe du CIC de Nantes, au Dr Savagner à Angers et à Mme Bellot attachée de recherche clinique à Saint-Brieuc, dont l'aide précieuse a rendu ce travail possible.

A ma famille et à ma belle-famille qui m'ont toujours soutenue dans ce long et merveilleux projet qu'est la pédiatrie.

A mes amis pour leur aide et leur soutien en toutes circonstances.

A Fred. Merci d'être là.

Table des matières

Abréviations.....	5
1. Introduction	6
2. Matériel et Méthode	8
2.1. Caractéristiques de l'étude	8
2.2. Population étudiée	8
2.2.1. Critères d'inclusion	8
2.2.2. Critères d'exclusion.....	9
2.3. Statut infectieux des nouveau-nés	9
2.3.1. Définition du caractère symptomatique du nouveau-né	10
2.3.2. Définition du caractère anormal des bilans biologiques et bactériologiques..	10
2.4. Critères d'antibioprophylaxie anténatale.....	11
2.5. Analyse de la valeur diagnostique des critères d'infection néonatale précoce.....	12
2.6. Saisie et exploitation des données	13
2.7. Méthode statistique	14
3. Résultats.....	15
3.1. Description de la population étudiée.....	15
3.1.1. Population totale.....	15
3.1.2. Selon les centres.....	18
3.2. Description de la population infectée.....	19
3.3. Description des antibiothérapies anténatales.....	21
3.3.1. Population totale.....	21
3.3.2. Selon les centres.....	22
3.4. Description de la prise en charge des enfants suspects d'INP.....	23
3.5. Analyse uni-variée des critères d'infection néonatale précoce.....	24
3.6. Courbe ROC de la durée d'ouverture de la poche des eaux.....	26
3.7. Analyse multi-variée des critères d'infection néonatale précoce.....	27
3.8. Proposition d'un arbre diagnostique.....	28
3.9. Description des infectés considérés à « faible risque » par l'arbre diagnostique.....	32
4. Discussion.....	33
4.1. Incidence de l'infection néonatale précoce.....	34
4.2. Définition de l'infection néonatale précoce.....	34
4.3. Critères de suspicion d'infection néonatale précoce.....	35
4.4. Taux de suspicion d'infection néonatale précoce.....	36
4.5. Prise en charge des enfants suspects d'infection néonatale précoce.....	36
4.6. Antibioprophylaxie anténatale.....	37
5. Conclusion.....	39
6. Bibliographie.....	41

Sommaire des figures et tableaux

Figure 1 : Flow-chart.....	15
Tableau 1 : Description de la population étudiée.....	17
Tableau 2 : Description de la population étudiée selon les centres.....	19
Tableau 3 : Description de la population infectée.....	20
Tableau 4 : Antibio prophylaxies anténatales.....	22
Tableau 5 : Antibio prophylaxies anténatales selon les centres.....	22
Tableau 6 : Prise en charge des nouveau-nés suspects d'INP selon les centres.....	23
Tableau 7 : Analyse uni-variée des critères d'INP.....	25
Figure 2 : Courbe ROC de la durée d'ouverture de la poche des eaux.....	26
Tableau 8 : Analyse multi-variée des critères d'INP.....	27
Figure 3 : Arbre diagnostique.....	29
Figure 4 : Arbre diagnostique appliqué au 2 ^{ème} échantillon.....	30
Figure 5 : Nomogramme de Bayes de l'arbre diagnostique.....	31

Abréviations

AG	âge gestationnel
ANAES	agence national d'accréditation et d'évaluation en santé
CDC	centers for disease control
CH	centre hospitalier
CHU	centre hospitalier universitaire
CRP	C-reactive protein
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
IC 95%	intervalle de confiance à 95%
INP	infection néonatale précoce
LG	liquide gastrique
NFS	numération formule sanguine
OR	odds ratio
PCT	procalcitonine
PV	prélèvement vaginal
RPDE	rupture de la poche des eaux
RPM	rupture prématurée des membranes
RV+	rapport de vraisemblance positif
RV-	rapport de vraisemblance négatif
SA	semaines d'aménorrhées
SGB	Streptocoque de groupe B
Se	sensibilité
Sp	spécificité

1. Introduction

L'infection néonatale précoce (INP) est une pathologie grave et urgente à diagnostiquer. Mais ce diagnostic se base encore essentiellement à l'heure actuelle sur des critères anamnestiques, cliniques, biologiques et bactériologiques, sans test diagnostique formel. C'est pourquoi depuis 2002, l'ANAES a défini des critères anamnestiques et cliniques de suspicion d'infection néonatale sur lesquels les néonatalogues se basent pour identifier les nouveau-nés à risque de développer une INP [1]. Ces nouveau-nés considérés à risque font alors l'objet d'une prise en charge spécifique, impliquant un à plusieurs bilans biologiques et bactériologiques, une surveillance clinique de 48 heures, voire une antibiothérapie [1-3]. Parallèlement, les mesures préventives mises en place aux États-Unis depuis 1996 [4-11] et en France depuis 2001 [12], par la recherche en fin de grossesse de Streptocoque de groupe B (SGB) au prélèvement vaginal et l'antibioprophylaxie per-partum des femmes porteuses, ont permis une nette diminution de l'incidence des INP. En effet aux États-Unis, le Centers for Disease Control (CDC) a publié en 2010 que l'incidence de l'infection néonatale précoce à Streptocoque de groupe B aux États-Unis est passée de 1.7‰ dans les années 1990 à 0.34-0.37‰ en 2010 [9,11]. Pourtant le nombre d'enfants présentant des facteurs de risque d'INP reste très important, impliquant la réalisation d'examens complémentaires, d'hospitalisations et d'antibiothérapies probabilistes chez de nombreux nouveau-nés non infectés. Dans certains centres hospitaliers français, il représente 30 à 40% des naissances [13-15] ; au CHU de Nantes, une étude réalisée de 2011 à 2012 dénombrait 40.8% de nouveau-nés présentant au moins un facteur de risque d'infection néonatale et faisant donc l'objet d'un liquide gastrique et d'une surveillance clinique post-natale [16]. Aux États-Unis, une révision des recommandations en 2010 a permis de restreindre les critères d'évaluation des nouveau-nés en n'incluant plus les nouveau-nés ayant reçu une antibiothérapie anténatale inadéquate

(incomplète ou non indiquée) s'ils ne présentaient pas au moins un autre facteur de risque d'INP parmi la fièvre maternelle en début de travail (température supérieure à 38°C), la prématurité ou la rupture de la poche des eaux de plus de 18 heures. Cela permettait de réduire le nombre d'enfants asymptomatiques nécessitant une évaluation post-natale de 23% selon une étude publiée en juillet 2013 [11,17].

Des études récentes ont montré l'effet possiblement délétère des antibiotiques sur l'implantation de la flore digestive néonatale, l'émergence de bactéries résistantes aux céphalosporines (productrices de bêta-lactamases à spectre étendu) [18,19], l'augmentation du risque d'infection materno-fœtale tardive, d'entérocolite ulcéronécrosante [2], et sur la maturation du système immunitaire avec ses conséquences possibles à long terme sur l'apparition de pathologies auto-immunitaires, allergiques ou métaboliques [20-24]. On comprend ainsi la nécessité de mieux cibler les enfants à haut risque d'INP afin de limiter l'exposition aux antibiotiques et la multiplication des examens complémentaires, sans pour autant retarder le diagnostic de cette pathologie qui représente toujours l'une des premières causes de morbi-mortalité néonatale [11,25] du fait de la fragilité immunitaire des nouveau-nés [26,27] et de la rapidité d'évolution du sepsis en période néonatale.

Compte-tenu des modifications épidémiologiques et écologiques récentes, il nous a donc paru intéressant d'analyser les différents critères prénataux que recommandait l'ANAES en 2002 afin de déterminer ceux qui apparaissent à l'heure actuelle comme les plus significatifs et de déterminer les situations les plus à risque pour mieux cibler les indications de bilans complémentaires et d'antibiothérapie probabiliste. Le but de notre étude était d'analyser la valeur diagnostique des différents critères prénataux d'infection néonatale définis par l'ANAES en 2002 chez les nouveau-nés suspects d'INP nés aux CHU de Nantes, d'Angers et au centre hospitalier (CH) de St-Brieuc sur une période de 18 mois.

2. Matériel et Méthode

2.1. Caractéristiques de l'étude

Cette étude était une étude multicentrique, rétrospective, non interventionnelle, portant sur les nouveau-nés suspects d'INP nés entre le 1^{er} avril 2012 et le 1^{er} octobre 2013 aux CHU de Nantes et d'Angers et au CH de St-Brieuc.

2.2. Population étudiée

2.2.1. Critères d'inclusion

Tous les nouveau-nés présentant au moins un critère parmi les critères de l'anamnèse maternelle et fœtale de l'ANAES 2002 ont été inclus en cas de non-opposition des parents :

- Tableau évocateur de chorioamniotite;
- Jumeau atteint d'une infection materno-fœtale ;
- Température maternelle supérieure ou égale à 38°C en début de travail ;
- Prématurité spontanée (avant 37 SA) ;
- Durée d'ouverture de la poche des eaux supérieure à 12 heures ;
- Rupture prématurée des membranes avant 37 SA ;
- En dehors d'une antibioprofylaxie maternelle complète :
 - un antécédent d'infection materno-foetale à SGB,
 - un portage vaginal de SGB chez la mère,
 - une bactériurie à SGB chez la mère pendant la grossesse.
- Anomalies du rythme cardiaque fœtal ;
- Liquide amniotique teinté ou méconial.

2.2.2. Critères d'exclusion

Les enfants dont les données cliniques ou biologiques étaient manquantes ont été exclus de l'étude.

2.3. Statut infectieux des nouveau-nés

Le statut vis-à-vis de l'infection néonatale précoce était défini à partir des critères cliniques, biologiques et bactériologiques défini par l'ANAES 2002 et de l'évolution clinique du nouveau-né [1] :

- Une INP était dite certaine si la bactériologie d'un site normalement stérile, hémoculture ou LCR, était positive à un germe pathogène ;
- Une INP était dite probable si l'enfant présentait des signes cliniques et/ou biologiques, et que des prélèvements bactériologiques périphériques (liquide gastrique) étaient positifs à un germe pathogène ;
- Une INP était dite possible si l'enfant présentait des signes cliniques et/ou biologiques, sans documentation bactériologique ou avec isolement d'un germe non pathogène ;
- Une colonisation bactérienne était définie par une bactériologie de prélèvements périphériques positive sans signe clinique ni biologique.

Dans notre étude, le statut infectieux des nouveau-nés a été déterminé par deux experts selon ces critères cliniques, biologiques et bactériologiques :

- les enfants considérés comme infectés rassemblaient les « infectés certains », les « infectés probables » et « possibles » ;
- les enfants considérés comme non infectés rassemblaient les « infectés probables » ou « possibles » mais dont l'évolution clinique a été favorable en l'absence d'antibiothérapie, les

« colonisations bactériennes » et les enfants ne présentant aucun signe clinique, biologique ou bactériologique d'infection.

2.3.1. Définition du caractère symptomatique du nouveau-né

95% des nouveau-nés infectés sont symptomatiques dans les 48 premières heures de vie [1], mais aucun signe clinique n'est spécifique d'une INP. La symptomatologie devant faire penser à une INP est donc très large. Dans notre étude, nous avons considéré comme symptomatique tout nouveau-né présentant les signes cliniques définis par les recommandations de l'ANAES 2002 :

- fièvre ($> 37.8^{\circ}\text{C}$) ou hypothermie ($< 35^{\circ}\text{C}$) ;
- signes hémodynamiques : teint gris, tachycardie, bradycardie, augmentation du temps de recoloration capillaire, hypotension artérielle ;
- signes respiratoires : geignements, tachypnée, dyspnée, pauses respiratoires, détresse respiratoire ;
- signes neurologiques : fontanelle tendue, somnolence, troubles du tonus, troubles de conscience, convulsions ;
- signes cutanés : purpura, éruption.

Les signes cliniques les plus évocateurs d'une infection bactérienne sévère du nouveau-né sont la fièvre ($> 37.8^{\circ}\text{C}$) ou l'hypothermie ($< 35^{\circ}\text{C}$) et les troubles hémodynamiques.

2.3.2. Définition du caractère anormal des bilans biologiques et bactériologiques

Nous avons défini la normalité des bilans biologiques et bactériologiques en suivant

les recommandations de l'ANAES 2002 [1]. Un bilan biologique était considéré comme anormal s'il présentait au moins un des critères parmi :

- NFS : Globules blancs (GB) $> 25000/mm^3$ ou $< 4000/mm^3$; Plaquettes $< 150000/mm^3$; Formes jeunes $> 5\%$;
- CRP $> 20 mg/l$.

L'hémoculture affirmait le diagnostic d'INP si elle était positive aux germes pathogènes (Streptocoque de groupe B, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes...*).

L'examen direct du liquide gastrique était considéré comme positif s'il retrouvait des diplocoques gram positif (risque d'infection à Streptocoque de groupe B) ou des bacilles gram négatif (risque d'infection à *Escherichia coli*) ; il était considéré comme négatif s'il retrouvait plusieurs types de germes différents (probable contamination) ou des bacilles gram négatif (probable flore vaginale faite de lactobacilles) sauf si le tableau clinique était évocateur de listériose (fièvre maternelle ou néonatale).

La ponction lombaire affirmait le diagnostic d'INP si elle était positive.

2.4. Critères d'antibioprophylaxie anténatale

L'ANAES 2002 recommande une antibioprophylaxie anténatale de l'infection néonatale à Streptocoque de groupe B par de la pénicilline G 2 grammes puis 1 gramme toutes les 4 heures en cas de [1]:

- diagnostic de portage de SGB au cours de la grossesse (grade B) ;
- bactériurie à SGB au cours de la grossesse (grade B) ;

- antécédent d'infection néonatale à SGB (grade B) ;
- absence de prélèvement vaginal de dépistage du SGB, si un des facteurs de risque suivants est présent :
 - l'accouchement survient avant 37 SA ;
 - la durée de rupture des membranes est supérieure à 12 heures ;
 - la température maternelle dépasse 38° C en début de travail.

Une antibioprofylaxie anténatale était considérée comme complète si la mère recevait au moins 2 doses d'antibiotiques à 4 heures d'intervalle.

2.5. Analyse de la valeur diagnostique des critères d'infection néonatale précoce

Les critères anamnestiques établis par l'ANAES en 2002, pour lesquels les nouveau-nés doivent être considérés comme à risque d'infection néonatale, sont classés en 2 catégories selon un ordre de risque décroissant :

- Les critères majeurs (grade A), pour lesquels le risque d'infection néonatale est important [1,28-31]. Ces critères sont peu fréquents (moins de 5%), en dehors du portage vaginal du Streptocoque de groupe B qui est estimé à 10 à 15% [1,19,31] :
 - Tableau évocateur de chorio-amnionite;
 - Jumeau atteint d'une infection materno-fœtale ;
 - Température maternelle supérieure ou égale à 38°C en début de travail ;
 - Prématurité spontanée avant 35 semaines d'aménorrhée ;
 - Durée d'ouverture de la poche des eaux supérieure à 18 heures ;
 - Rupture prématurée des membranes avant 37 SA ;

- Portage vaginal de SGB chez la mère (antécédent d'infection materno-foetale à SGB, prélèvement vaginal positif à SGB ou bactériurie à SGB chez la mère pendant la grossesse) en dehors d'une antibioprophylaxie maternelle complète ;

- Les critères mineurs (grade B), moins liés à l'infection néonatale mais plus fréquents :

- Durée d'ouverture de la poche des eaux supérieure à 12 h mais inférieure à 18 h ;
- Prématurité spontanée avant 37 SA et après 35 SA ;
- Anomalies du rythme cardiaque fœtal ;
- Liquide amniotique teinté ou méconial.

Ces critères ont d'abord été étudiés en analyse uni-variée avec pour chacun de ces marqueurs le calcul de la sensibilité, de la spécificité, des valeurs prédictives, des rapports de vraisemblance, et des probabilités post-tests et des odds ratios. Ensuite, nous avons étudié ces critères en analyse multi-variée par une régression logistique sur un échantillon randomisé rassemblant les 2 tiers de la population étudiée, afin de faire apparaître des marqueurs d'INP indépendants. Nous avons ensuite tenté de proposer un arbre diagnostique se basant sur ces facteurs de risque indépendants et avons testé cet arbre diagnostique sur le tiers restant de la cohorte.

2.6. Saisie et exploitation des données

Le recueil des données s'était fait de manière prospective sur un cahier d'observation électronique dans le cadre de l'étude HEMOCORD qui étudiait la valeur diagnostique de l'hémoculture au cordon dans les INP. Cette étude incluait en cas de non-opposition des parents tous les nouveau-nés ayant fait l'objet d'un liquide gastrique en salle de naissance car

ils présentaient un ou plusieurs critères anamnestiques de suspicion d'INP selon l'ANAES 2002.

2.7. Méthode statistique

La description de la population étudiée a été faite avec des pourcentages avec un intervalle de confiance à 95% pour les données qualitatives et par le calcul de médianes et de moyennes avec écart-types pour les données quantitatives. Leurs comparaisons ont été faites à l'aide du test du χ^2 ; un $p < 0.05$ était considéré comme significatif. Une analyse uni puis multi-variée par régression logistique, avec réalisation de courbe ROC, a été menée à l'aide du logiciel SPSS version 17.0.

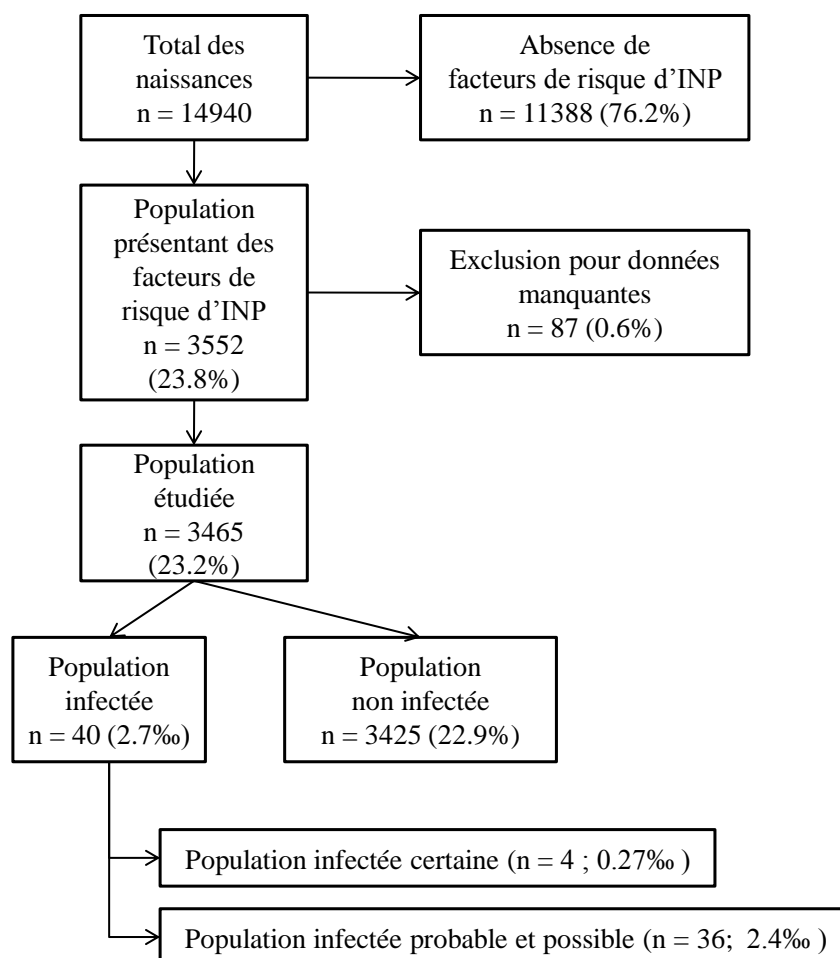
3. Résultats

3.1. Description de la population étudiée

3.1.1. Population totale

Du 1^{er} avril 2012 au 1^{er} octobre 2013, 14940 enfants sont nés dans les 3 centres hospitaliers, dont 3552 soit 23.8% étaient suspects d'INP selon les critères de l'ANAES 2002. Parmi ces nouveau-nés suspects d'INP, 87 ont été exclus pour cause de données manquantes (cf. figure 1).

Figure 1 : Flow-chart



Au total, l'étude a porté sur 3465 nouveau-nés suspects d'INP. La population étudiée était principalement composée de nouveau-nés à terme (n = 2934 ; 84.6%) et eutrophes. Le prélèvement vaginal était positif à Streptocoque de groupe B chez 751 femmes soit 21.7% de la population incluse. 50.6% (n = 1727) des nouveau-nés ont fait l'objet d'une antibioprofylaxie anténatale qui était complète dans 41.2% des cas (n = 711). La grande majorité des nouveau-nés présentait une bonne adaptation à la vie extra-utérine (98.6%) et 8.2% des nouveau-nés (n = 287) étaient symptomatiques au-delà de 2 heures de vie. 37.5% (n = 1298) des nouveau-nés inclus faisaient l'objet d'un bilan infectieux avec numération formule sanguine et CRP ; une hémoculture était réalisée dans la moitié des cas chez ces enfants (n = 659). Une antibiothérapie probabiliste était débutée chez 10.3% des enfants suspects d'INP et une hospitalisation était nécessaire pour 18.2% des nouveau-nés suspects d'INP. Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Description de la population étudiée (n=3465). (Les résultats sont exprimés en nombres entiers avec entre parenthèses les pourcentages par rapport au nombre total de nouveau-nés inclus pour les variables qualitatives et les écart-types pour les variables quantitatives.)

	Nouveau-nés n = 3465	A terme n = 2934 (84,6%)	Prématurés n = 531 (15,4%)
Age gestationnel : moyen/médian (SA)	38.8/39.6 (2.5)		
- < 28 SA	18 (0.5%)		
- 28 – 32 SA	86 (2.5%)		
- 32 – 35 SA	163 (4.7%)		
- 35 – 37 SA	264 (7.6%)		
- > 37 SA	2934 (84.6%)		
Poids de naissance : moyen/médian (g)	3155/3240 (652)		
- < 1000g	24 (0.7%)		
- 1000 – 1500g	69 (2%)		
- 1500g – 2500g	366 (10.6%)		
- > 2500g	3006 (86.7%)		
Prélèvement vaginal positif à SGB	751 (21.7%)	677 (23%)	74 (13.9%)
Antibioprophylaxie anténatale	1727 (50.6%)	1468 (50%)	259 (48.7%)
- Complète	711 (20.5%)	608 (20.7%)	103 (19.3%)
- Incomplète	1016 (29.3%)	860 (29.3%)	156 (29.4%)
Apgar à 5 minutes < 7	49 (1.4%)	27 (0.9%)	22 (4.1%)
Nouveau-nés symptomatiques	287 (8.2%)	152 (5.2%)	135 (25.3%)
Décès	11 (0.3%)	4 (0.01%)	7 (1.3%)
Nouveau-nés infectés	40 (1.2%)	24 (0.8%)	16 (3%)
Liquides gastriques réalisés	3402 (98.2%)	2889 (98.5%)	513 (96.4%)
- Examen direct positif	594 (17.1%)	518 (17.9%)	76 (14.8%)
- Culture positive	492 (14.2%)	419 (14.5%)	73 (14.2%)
Bilans infectieux	1298 (37.5%)	900 (30.7%)	398 (74.8%)
Hémocultures	659 (19%)	325 (11.1%)	334 (62.8%)
Antibiothérapies	358 (10.3%)	139 (4.7%)	219 (41.2%)
Hospitalisations	630 (18.2%)	217 (7.4%)	413 (77.3%)

3.1.2. Selon les centres

Après avoir exclus les nouveau-nés pour cause de données manquantes, on comptait 1428 enfants inclus dans le centre 1, 626 enfants inclus dans le centre 2 et 1411 enfants inclus dans le centre 3. Le taux de nouveau-nés suspects d'INP variait de manière significative selon les centres : le centre 3 présentait plus de nouveau-nés suspects d'INP (n = 1486 ; 26.4% IC95% [25.2-27.6]) que le centre 2 (n = 1431 ; 23.8% IC95% [22.7-24.9%]) (p = 0.01) ; le centre 2 présentait significativement moins de nouveau-nés suspects d'INP (n = 633 ; 19.2% IC95% [17.9-20.5]) que les 2 autres centres (p < 0.001).

On retrouvait des populations significativement différentes pour l'âge gestationnel et le poids selon les centres avec plus de prématurés dans le centre 1. Il y avait significativement moins de prélèvements vaginaux positifs à Streptocoque de groupe B dans le centre 1 par rapport aux deux autres centres. Le nombre d'enfants faisant l'objet d'une antibioprofylaxie anténatale n'était pas significativement différent entre les centres 1 et 3 mais le centre 2 réalisait plus d'antibioprofylaxie anténatale que le centre 1. Les enfants présentaient une moins bonne adaptation à la vie extra-utérine dans le centre 1 que dans les autres centres mais ne présentaient pas de différence significative en ce qui concerne la présence de symptômes à 2 heures de vie. Les caractéristiques de la population étudiée en fonction des centres sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Description de la population étudiée selon les centres. (Les résultats sont exprimés en nombres entiers avec entre parenthèses les pourcentages par rapport au nombre total de nouveau-nés inclus pour les variables qualitatives et les écart-types pour les variables quantitatives.)

	Centre 1 n = 1428	Centre 2 n = 626	Centre 3 n = 1411
Age gestationnel : moyen/médian (SA)	38.4/39.3 (3.1)	39.3/39.8 (2.2)	39.5/39.8 (1.8)
- Prématurés	322 (22.5%)	78 (12.5%)**	131 (9.3%)**
- A terme (> 37 SA)	1106	548	1280
Poids de naissance : moyen/médian (g)	2999/3155 (750)	3241/3280 (588)	3276/3300 (527)
- < 1000g	19 (1.3%)	5 (0.8%)	0 **
- 1000 – 2500g	289 (20.2%)	50 (8%)**	96 (6.8%)**
- > 2500g	1120 (78.4%)	571 (91.2%)*	1315 (93.2%)**
PV positif à SGB	131 (9.2%)	204 (32.6%)**	416 (29.5%)**
Antibioprophylaxie anténatale	667 (46.7%)	346 (55.3%)*	714 (50.6%)
- Complète	245 (17.2%)	181 (28.9%)**	285 (20.2%)
- Incomplète	422(29.5%)	165(26.4%)	429 (30.4%)
Apgar à 5min < 7	40 (2.8%)	5 (0.8%)**	4 (0.28%)**
Nouveau-nés symptomatiques	126 (8.8%)	66 (10.5%)	95 (6.7%)

* $p < 0.05$ (par rapport au centre 1)

** $p < 0.01$ (par rapport au centre 1)

3.2. Description de la population infectée

Seuls 40 nouveau-nés étaient infectés soit 1.2% IC95% [0.8 – 1.6%] des nouveau-nés suspects d'INP et 2.7‰ IC95% [2-4‰] de l'ensemble des nouveau-nés. 16 d'entre eux étaient prématurés soit 3% des prématurés suspects d'INP. On retrouvait pour 8 des nouveau-nés infectés la notion de prélèvement vaginal positif à Streptocoque de groupe B. 26 (soit 65%) avaient fait l'objet d'une antibioprophylaxie anténatale qui était complète dans 30% des cas (n = 8). 60% (n = 24) des nouveau-nés infectés étaient symptomatiques à 2 heures de vie.

Tableau 3: Description de la population infectée (n=40). (Les résultats sont exprimés en nombres entiers avec entre parenthèses les pourcentages par rapport au nombre total de nouveau-nés inclus pour les variables qualitatives et les écart-types pour les variables quantitatives.)

	Population infectée n = 40
Age gestationnel : moyen/médian (SA)	36.9/39.2 (4.9)
Prématurés	16 (40%)
Poids de naissance : moyen/médian (g)	2676/2842 (881)
Prélèvement vaginal positif à SGB	8 (20%)
Antibiothérapie anténatale	26 (65%)
- Complète	8 (20%)
- Incomplète	18 (45%)
Apgar <7 à 5 min	4 (10%)
Nouveau-nés symptomatiques	24 (60%)
Examen direct du liquide gastrique positif	27 (67.5%)
Culture du liquide gastrique positive	19 (47.5%)
Hémoculture positive	4 (10%)
Hospitalisation et antibiothérapie	40 (100%)
Décès	0

Quatre nouveau-nés présentaient une INP certaine, soit 1.2% de la population étudiée:

- 2 nouveau-nés présentaient une hémoculture positive à Streptocoque de groupe B ;
- Un nouveau-né présentait une hémoculture positive à Streptocoque de groupe Mitis Oralis ;
- Un nouveau-né présentait une hémoculture positive à *Escherichia coli*.

15 nouveau-nés présentaient une INP probable : 8 à Streptocoque de groupe B, 2 à *Escherichia coli*, 1 à *Streptococcus sanguinis*, 1 à Pneumocoque, 1 à *Klebsiella pneumoniae*, 1 à *Haemophilus influenzae* et 1 à *Enterococcus faecalis*. 21 nouveau-nés présentaient une INP possible, sans germe retrouvé.

Parmi les nouveau-nés infectés ayant présenté des séquelles, un enfant né à 26SA dans un contexte de chorioamniotite à *Escherichia coli*, a présenté des complications liées à sa prématurité (bronchodysplasie pulmonaire, canal artériel persistant, rétinopathie du prématuré) mais son évolution à 9 mois d'âge corrigé est rassurante ; un enfant né à terme dans un contexte de souffrance fœtale aigüe a présenté des lésions corticales pariéto-occipitales et du corps calleux à l'IRM cérébrale pendant la première semaine de vie mais présentait cependant un examen neurologique normal à la sortie à J15 de vie. Les autres nouveau-nés infectés ont bien évolué cliniquement après traitement antibiotique.

3.3. Description des antibioprofylaxies anténatales

3.3.1. Population totale

Parmi les nouveau-nés inclus, 1727 ont reçu une antibiothérapie anténatale soit 50.6% des nouveau-nés inclus. 41.1% (n=711/1727) des antibiothérapies étaient complètes.

En reprenant les critères d'antibioprofylaxie de l'ANAES 2002, on peut voir qu'une antibioprofylaxie était indiquée chez 29.5% (n=1022) des mères et que parmi elles, seules 70% (n=715/1022) recevaient effectivement une antibioprofylaxie et seulement 25.2% (n=258/1022) recevaient une antibioprofylaxie complète.

On remarque également que lorsque l'antibioprofylaxie n'est pas indiquée, elle est tout de même réalisée dans 41.4% des cas (cf. tableau 4).

Tableau 4 : Antibioprophylaxies anténatales

	Indiquée (1022)	Non-indiquée (2443)
Données: (1727)	715 (70%)	1012 (41.4%)
- Complètes (711)	258 (25.2%)	453 (18.5%)
- Incomplètes (1016)	457	559
Non données (1738)	307 (30%)	1431 (58.6%)

3.3.2. Selon les centres

Dans les centres 2 et 3, l'antibioprophylaxie per-partum était plus souvent donnée lorsqu'elle était indiquée que dans le centre 1 avec un taux d'antibioprophylaxie indiquée et réalisée de 81.9% et 79.2% contre 50.3% dans le centre 1 ($p < 0.001$). L'antibiothérapie était significativement moins donnée lorsqu'elle n'était pas indiquée dans le centre 3 (37.4%) par rapport au centre 1 (45.7%) ($p = 0.01$) (cf. tableau 5).

Tableau 5 : Antibioprophylaxies anténatales selon les centres

	Centre 1		Centre 2		Centre 3	
	Indiquée (n = 300)	Non- indiquée (n=1128)	Indiquée (n = 243)	Non- indiquée (n = 383)	Indiquée (n = 479)	Non- indiquée (n = 932)
Données:	151 (50.3%)	516 (45.7%)	199 (81.9% ; $p < 0.001$)*	147 (38.4% ; $p = 0.1$)*	365 (79.2% ; $p < 0.001$)*	349 (37.4% ; $p = 0.01$)*
- Complètes	48	197	90	91	120	165
- Incomplètes	103	319	109	56	245	184
Non données	149 (49.7%)	621 (54.3%)	44 (18.1%)	236 (61.6%)	114 (23.8%)	583 (83.6%)

* p exprimé par rapport au centre 1.

3.4. Description de la prise en charge des enfants suspects d'INP

La prise en charge des nouveau-nés suspects d'INP variait de manière significative selon les centres. En effet les nouveau-nés ont fait l'objet de plus de bilans infectieux dans le centre 2 (80.5% ; $p < 0.01$) et en subissaient moins dans le centre 3 (22.4% ; $p < 0.01$). Ils faisaient plus l'objet d'hémocultures (26.7% ; $p < 0.01$) et étaient plus souvent hospitalisés en néonatalogie (26.3% ; $p < 0.01$) dans le centre 1. Ils recevaient significativement moins d'antibiothérapie probabiliste dans le centre 3 que dans les deux autres centres (5.4% ; $p < 0.01$) (cf. tableau 6).

Tableau 6 : Prise en charge des nouveau-nés suspects d'INP selon les centres

	Centre 1 n = 1428	Centre 2 n = 626	Centre 3 n = 1411
Liquides gastriques	1379 (96.6%)	621 (99.2%)	1402 (99.4%)
Bilans infectieux	478 (33.5%)	504 (80.5%)*	316 (22.4%)*
Hémocultures	382 (26.7%)	108 (17.2%)*	169 (12%)*
Antibiothérapies	192 (13.4%)	90 (14.4%)	76 (5.4%)*
Hospitalisations	375 (26.3%)	108 (17.3%)*	145 (10.3%)*

* $p < 0.01$ (par rapport au centre 1)

3.5. Analyse uni-variée des critères d'infection néonatale précoce

L'analyse uni-variée des critères d'INP définis par l'ANAES 2002 a été réalisée sur l'ensemble de la population étudiée et retrouvait 4 critères prénataux significativement associés à la survenue d'une INP :

- le tableau évocateur de chorioamniotite (OR = 179 ; $p < 0.001$) ;
- la température maternelle supérieure ou égale à 38°C en début de travail (OR = 47 ; $p < 0.001$) ;
- la prématurité (âge gestationnel inférieur à 37 SA) (OR = 19 ; $p < 0.001$) ;
- la durée d'ouverture de la poche des eaux supérieure à 18 heures (OR = 9.2 ; $p = 0.002$).

Les autres critères définis par l'ANAES 2002 (durée d'ouverture de la poche des eaux supérieure à 12 heures, rupture prématurée des membranes avant 37 SA, portage de SGB en dehors d'une antibioprofylaxie anténatale complète, anomalies du rythme cardiaque fœtal et liquide amniotique méconial ou teinté) n'ont pas montré de lien significatif avec la survenue d'une INP dans cette étude (cf. tableau 7).

Tableau 7 : Analyse uni-variée des critères d'INP

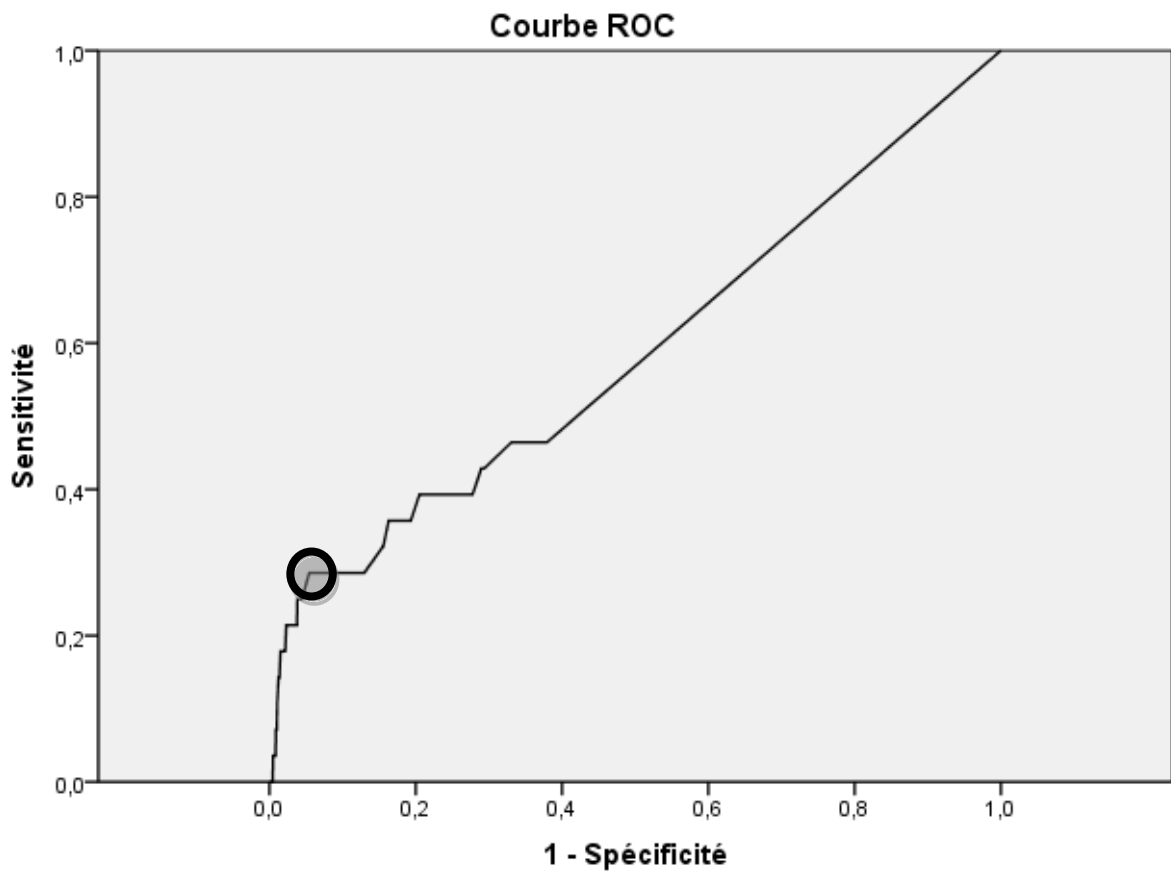
	Se	Sp	RV + [IC95%]	RV - [IC95%]	OR [IC95%]	χ^2	p
Tableau évocateur de chorioamniotite	20%	99.4%	33 [15-69]	0.8 [0.69-0.94]	40.62 [16.7-98.2]	179	p<0.001
Température maternelle $\geq 38^\circ\text{C}$ en début de travail	45%	89.3%	4.22 [2.96-6.03]	0.62 [0.47-0.81]	6.86 [3.65-12.91]	47	p<0.001
Age gestationnel :							
- < 32 SA	20%	97.2%	7.14 [3.7-14]	0.82 [0.7-0.96]	8.67 [3.89-19.31]	40	p<0.001
- < 35 SA	30%	92.6%	4.05 [2.48-6.59]	0.76 [0.62-0.93]	5.35 [2.69-10.69]	28	p<0.001
- < 37 SA	40%	85%	2.66 [1.81-3.92]	0.71 [0.55-0.91]	3.77 [1.99-7.15]	19	p<0.001
Durée d'ouverture de la poche des eaux :							
- $\geq 48\text{h}$	30%	94.7%	5.71 [3.48-9.36]	0.74 [0.6-0.91]	7.73 [3.87-15.45]	46	p<0.001
- $\geq 18\text{h}$	42.5%	77.6%	1.9 [1.32-2.74]	0.74 [0.57-0.97]	2.57 [1.51-5.61]	9.2	p=0.002
- $\geq 12\text{h}$	50%	60.8%	1.28 [0.93-1.75]	0.82 [0.6-1.12]	1.55 [0.83-2.89]	1.9	p=0.16
Rupture prématurée des membranes avant 37 SA	12.5%	93.9%	2.06 [0.9-4.72]	0.93 [0.83-1.05]	2.21 [0.86-5.7]	2.8	p=0.09
Portage de SGB en dehors d'une antibioprofylaxie anténatale complète	27.5%	73.4%	1.03 [0.62-1.72]	0.99 [0.82-1.2]	1.05 [0.52-2.11]	0.02	p=0.89
Anomalies du rythme cardiaque fœtal	32.5%	74.3%	1.27 [0.81-1.99]	0.91 [0.73-1.13]	1.39 [0.71-2.71]	0.97	p=0.32
Liquide amniotique méconial ou teinté	30%	68.1%	0.94 [0.58-1.51]	1.03 [0.84-1.26]	0.91 [0.46-1.8]	0.07	p=0.97

Se : sensibilité ; sp : spécificité ; RV+ : rapport de vraisemblance positif ; RV- : rapport de vraisemblance négatif ; OR : odds ratio

3.6. Courbe ROC de la durée d'ouverture de la poche des eaux

On a constaté dans cette étude que l'aire sous la courbe ROC de la durée d'ouverture de la poche des eaux n'était pas très élevée : elle était seulement de 0.586 IC95% [0.57-0.602]. Nous avons décidé de choisir le seuil de 48 heures de rupture de la poche des eaux qui présentait le meilleur compromis entre sensibilité (30% ; IC95% [16-44%]) et spécificité (94.7% ; IC95% [93.7-95.5%]) (cf. figure 2).

Figure 2 : Courbe ROC de la durée d'ouverture de la poche des eaux



3.7. Analyse multi-variée des critères d'infection néonatale précoce

Nous avons réalisé une analyse multi-variée par régression logistique sur un échantillon randomisé rassemblant les 2 tiers de la population étudiée, soit un échantillon de 2289 enfants. Dans cet échantillon, 28 nouveau-nés étaient infectés soit 1.2% de la population, ce qui était comparable à l'ensemble de la cohorte.

Nous avons ainsi mis en évidence 4 facteurs de risque indépendants (cf. tableau 8) :

- le tableau évocateur de chorioamniotite ($\chi^2 = 132$; $p < 0.001$) ;
- la température maternelle supérieure ou égale à 38°C en début de travail ($\chi^2 = 37.5$; $p < 0.001$) ;
- l'âge gestationnel inférieur à 32SA ($\chi^2 = 36.8$; $p < 0.001$) ;
- la durée d'ouverture de la poche des eaux supérieure ou égale à 48h ($\chi^2 = 28.2$; $p < 0.001$).

Tableau 8 : Analyse multi-variée des critères d'INP

	Taux d'INP dans la population ne présentant pas le critère	Taux d'INP dans la population présentant le critère	χ^2	p
Tableau évocateur de chorioamniotite	1%	28.6%	132	p<0.001
Température maternelle ≥ 38°C en début de travail	0.7%	4.9%	37.5	p<0.001
Age gestationnel < 32 SA	0.1%	8.3%	36.8	p<0.001
Durée d'ouverture de la poche des eaux ≥ 48h	0.9%	6.1%	28.2	p<0.001
Rupture prématurée des membranes avant 37 SA	1.2%	2.1%	1.07	p=0.30
Portage de SGB en dehors d'une antibioprofylaxie anténatale complète	1.2%	1.5%	0.36	p=0.84
Anomalies du rythme cardiaque fœtal	1.2%	1.3%	0.04	p=0.83
Liquide amniotique méconial ou teinté	1.2%	1.3%	0.09	p=0.76

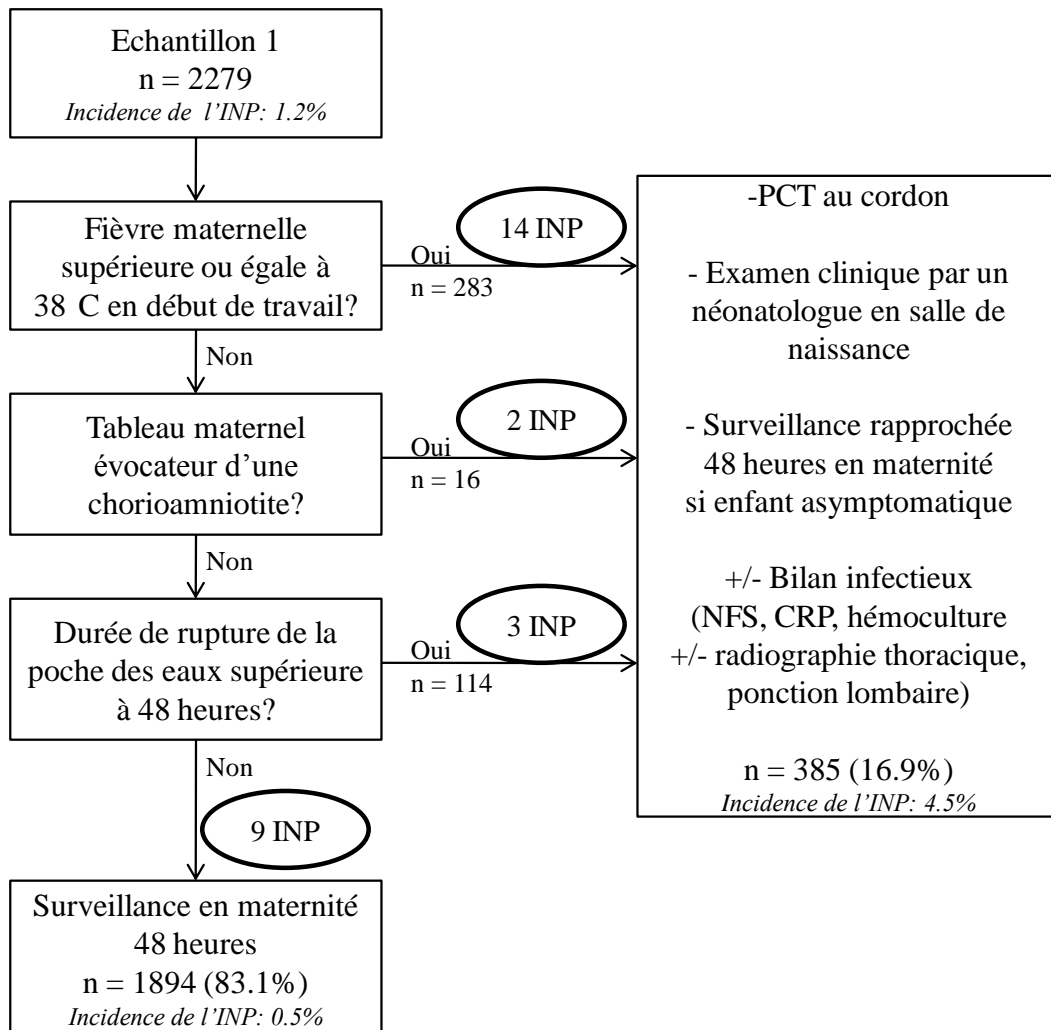
3.8. Proposition d'un arbre diagnostique

Dans notre échantillon randomisé de 2279 enfants, nous avons proposé un arbre diagnostique qui aurait pour but de distinguer les nouveau-nés à « haut risque » d'INP et qui devraient faire l'objet d'une évaluation néonatale attentive des nouveau-nés à « faible risque » dont la prise en charge pourrait éventuellement être allégée avec uniquement une surveillance de 48 heures en maternité si l'enfant est à terme et asymptomatique (cf. figure 3).

Les nouveau-nés à « haut risque » d'INP présenteraient au moins un des 3 critères parmi la fièvre maternelle supérieure ou égale à 38°C en début de travail, le tableau évocateur de chorioamniotite et la durée d'ouverture de la poche des eaux supérieure ou égale à 48 heures. L'évaluation néonatale des nouveau-nés à « haut risque » comporterait la réalisation d'une procalcitonine (PCT) au cordon, l'examen clinique du nouveau-né en salle de naissance par un néonatalogue et la surveillance rapprochée par une puéricultrice en maternité pendant 48 heures si l'enfant reste asymptomatique et qu'il ne présente pas d'anomalie biologique. On réaliserait un bilan infectieux avec NFS, CRP, hémoculture, voire ponction lombaire et radiographie thoracique en cas d'enfant symptomatique et/ou de PCT au cordon positive (≥ 0.6 ng/ml).

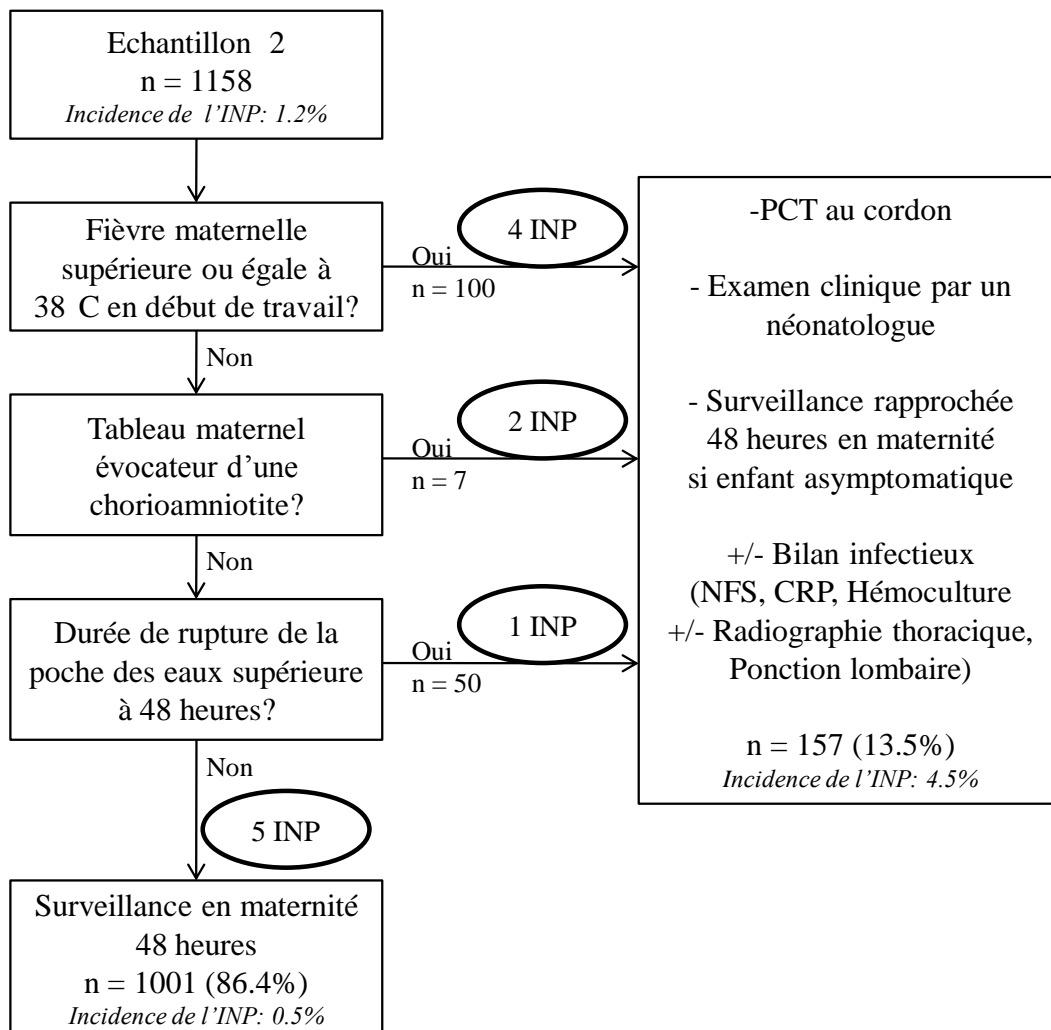
Dans cet échantillon, 413 enfants (16.9%) étaient définis à « haut risque » d'INP, l'incidence de l'INP dans cette population à haut risque était de 4.5%. Chez les nouveau-nés à « faible risque » (n = 1894 ; 83,1% de la population), l'incidence de l'INP était ramenée à 0.5% contre 1.2% dans l'ensemble de population.

Figure 3 : Arbre diagnostique



Nous avons ensuite testé cet arbre diagnostique sur le tiers restant de la cohorte qui n'avait pas été intégré dans l'échantillon randomisé précédemment, soit un échantillon de 1158 enfants. Nous retrouvons des résultats similaires dans ce 2^{ème} échantillon avec 157 nouveau-nés à « haut risque » d'INP (13.5%) et une incidence de l'INP dans cette population à « haut risque » de 4.5%. Chez les nouveau-nés à « faible risque » (n= 1001 ; 86.4%), l'incidence de l'INP était ramenée à 0.5% (cf. figure 4).

Figure 4 : Arbre diagnostique appliqué au 2^{ème} échantillon



La valeur diagnostique de cet arbre diagnostique était la suivante :

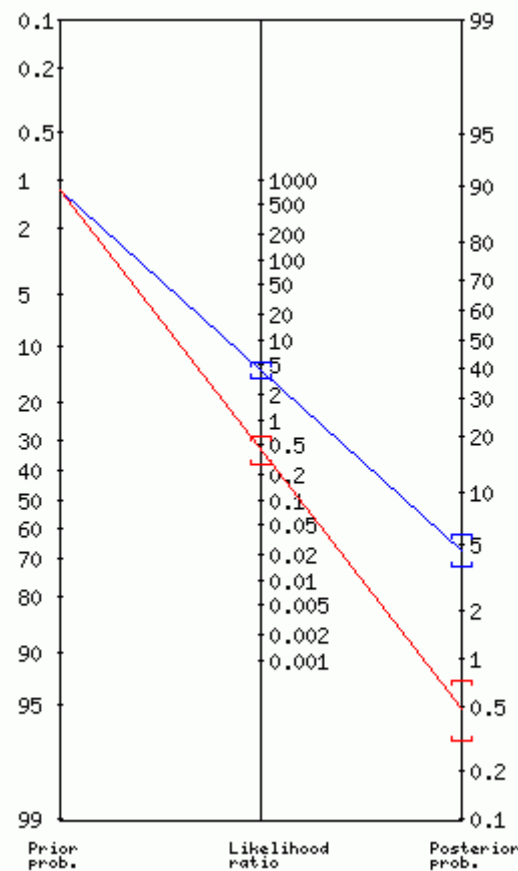
- Sensibilité : 65% ;
- Spécificité : 84.1% ;
- Rapport de vraisemblance positif : 4.09 IC95% [3.22-5.2] ;
- Rapport de vraisemblance négatif : 0.42 IC95% [0.27-0.63] ;
- Probabilité pré-test positif : 4.56% IC95% [4-6] ;
- Probabilité post-test négatif : 0.48% IC95% [0-1] ;
- Odds Ratio : 9.84 IC95% [5.1-19] ;
- Le χ^2 était de 69.4 ($p < 0.001$).

Le nomogramme de Bayes de cet arbre diagnostique est représenté dans la figure 5.

Figure 5 : Nomogramme de Bayes de l'arbre diagnostique

La probabilité pré-test correspond à la prévalence de l'INP qui était de 1.2% dans cette étude. La probabilité post-test était de 4.56% IC95% [4-6] en cas de test positif : la probabilité d'être infecté pour les enfants dont le test est positif était donc 4 fois plus élevée que dans l'ensemble de la population étudiée.

La probabilité post-test était de 0.48% IC95% [0-1] en cas de test négatif : la probabilité d'être infecté pour les enfants dont le test était négatif était donc 2 fois et demi moins élevée que dans l'ensemble de la population étudiée.



3.9. Description des infectés considérés à « faible risque » par l'arbre diagnostique

Dans l'arbre diagnostique que nous proposons, 14 nouveau-nés (9 nouveau-nés dans le 1^{er} échantillon et 5 dans le 2^{ème} échantillon) auraient été classés dans la population à « faible risque » alors qu'ils étaient infectés. Ces nouveau-nés étaient principalement des enfants nés à terme, sauf un nouveau-né à 31 SA. 57% des nouveau-nés étaient symptomatiques à 2 heures de vie : ils ont été hospitalisés en néonatalogie et ont reçu une antibiothérapie probabiliste dès la 2^{ème} heure de vie. Parmi les 6 nouveau-nés asymptomatiques à 2 heures de vie, l'INP a été diagnostiquée après réalisation de bilans infectieux pour apparition secondaire d'une fièvre pour 2 des enfants et pour examen direct du liquide gastrique positif à cocci gram positif pour 3 enfants et procalcitonine au cordon fortement positive pour un enfant.

4. Discussion

Cette étude des facteurs de risque anamnestiques de l'ANAES 2002 nous a permis de mettre en évidence 4 critères prénataux indépendants très significativement liés à la survenue d'une INP : l'âge gestationnel inférieur à 32SA ($p < 0.001$), la température maternelle supérieure ou égale à 38°C en début de travail ($p < 0.001$), le tableau évocateur de chorioamniotite ($p < 0.001$) et la durée d'ouverture de la poche des eaux supérieure ou égale à 48 heures ($p < 0.001$). Ces 3 derniers facteurs nous ont permis de définir un arbre diagnostique qui permet de sélectionner parmi notre population suspecte d'INP selon les critères ANAES 2002 les nouveau-nés à « haut risque » d'INP qui devraient faire l'objet d'une évaluation néonatale plus poussée, des nouveau-nés à « faible risque » dont la prise en charge pourrait éventuellement être allégée. Dans cette étude, seuls 15.6% des enfants ($n = 542/3465$) auraient été considérés comme à « haut risque » et auraient nécessité d'emblée dès la naissance des investigations. On pourrait envisager pour les nouveau-nés à « faible risque » une prise en charge basée essentiellement sur la surveillance clinique en maternité pendant 48 heures si l'enfant est à terme et asymptomatique et éviter ainsi les investigations chez ces nouveau-nés s'ils restent asymptomatiques, ce qui permettrait probablement une réduction importante des examens complémentaires.

L'infection néonatale précoce est une affection rare : 40 nouveau-nés infectés dans notre étude, soit 1.2% des nouveau-nés suspects d'INP et 2.7‰ de tous les nouveau-nés nés dans les centres hospitaliers étudiés durant cette période d'étude. Les infections bactériennes survenant dans les 72 premières heures de la vie du nouveau-né sont presque exclusivement d'origine materno-fœtale. Elles sont associées à un syndrome de réponse inflammatoire dans lequel le fœtus ou le nouveau-né répond soit à une infection ascendante (chorioamniotite) soit,

plus rarement, à une diffusion hémotogène d'une infection maternelle. Malgré une politique de prévention internationale de l'infection néonatale à Streptocoque B [4-12], les INP restent la cause principale de morbidité et de mortalité infectieuse chez les nouveau-nés aux Etats-Unis [11,25].

4.1. Incidence de l'infection néonatale précoce

Notre étude retrouve une incidence de l'INP de 2.7/1000 naissances vivantes et de 0.27/1000 naissances vivantes pour l'INP certaine, ce qui est un peu en dessous des données de l'ANAES en 2002 qui retrouvait pour la France une incidence des INP de 3 à 8 pour 1 000 naissances vivantes et de 1 à 4 pour 1000 naissances vivantes pour les INP certaines [1]. En 2010, le CDC retrouvait un taux de 0,34 à 0,37 INP pour 1000 naissances vivantes aux Etats-Unis soit 8 fois moins d'INP que dans notre étude, mais cela s'explique par le fait que seules les INP certaines à Streptocoque de groupe B sont prises en compte [11]. Dans une étude réalisée de 2000 à 2008 sur 143 467 enfants, Stafford retrouvait une incidence de l'INP certaine de 0.9/1000 naissances vivantes dont 0.66 cas pour 1000 étaient dus au Streptocoque de groupe B [33]. Le faible nombre d'enfants infectés, lié à la faible incidence de cette maladie, a été un facteur limitant dans notre étude dont les résultats nécessiteraient confirmation par l'étude de plus larges cohortes.

4.2. Définition de l'infection néonatale précoce

Une des difficultés de cette étude a été de déterminer de façon la plus fiable possible le statut infectieux des nouveau-nés alors que la définition de l'INP dans la littérature reste floue [1,2,32]. En dehors de la définition de l'INP certaine qui s'appuie sur des critères stricts de positivité des prélèvements bactériologiques centraux à des germes pathogènes, le diagnostic

d'INP est souvent difficile et ne s'appuie pas sur des tests fiables : les néonatalogues doivent s'aider d'arguments cliniques, biologiques et bactériologiques et sont souvent obligés de répéter les examens complémentaires. Pour déterminer le statut infectieux des nouveau-nés, nous nous sommes aidés des recommandations de l'ANAES 2002 en nous basant sur leur définition des anomalies cliniques, biologiques et bactériologiques : nous nous sommes basés uniquement sur des critères postnataux. Les critères prénataux, dont la valeur diagnostique était évaluée dans cette étude, n'étaient pas pris en compte pour déterminer le statut infectieux. L'option qui aurait été de ne prendre en compte que les INP certaines nous aurait permis d'éliminer ce biais, mais le faible nombre d'infections certaines (seulement 4) aurait fortement limité la puissance de notre étude.

4.3. Critères de suspicion d'infection néonatale précoce

L'un des principaux biais de cette étude est d'avoir pris pour étudier des facteurs de risque d'INP une population sélectionnée car elle présentait au moins un de ces facteurs de risque ; nous avons ainsi été privé de toute information sur les nouveau-nés qui ne présentaient aucun des facteurs de risque mentionnés par l'ANAES 2002 et avons ainsi pu manquer la découverte d'un facteur de risque qui n'aurait pas encore été mis en évidence dans les précédentes études. Cependant, les facteurs de risque d'INP définis par l'ANAES 2002 étaient déjà nombreux et concerneraient une partie très importante de la population néonatale (30 à 40% dans certaines maternités françaises [13-16]). Nous avons donc jugé qu'il serait intéressant de déterminer dans une population déjà définie comme à risque par l'ANAES les facteurs les plus liés à l'INP et de définir ainsi les situations les plus à risque. En effet le fait qu'une très grande partie de la population néonatale soit considérée comme à risque d'INP pose problème dans la mesure où cette population est en générale dans toutes les maternités

françaises soumise à des examens complémentaires comprenant au moins un liquide gastrique et souvent un bilan sanguin avec hémoculture, à une surveillance clinique accrue et parfois à une antibiothérapie probabiliste [13,16]. Le but de cette étude était donc de distinguer dans cette population déjà considérée par l'ANAES comme à risque les nouveau-nés à « haut risque » d'INP qui devraient faire l'objet d'une évaluation néonatale attentive des nouveau-nés à « faible risque » dont on pourrait éventuellement alléger la prise en charge.

4.4. Taux de suspicion d'infection néonatale précoce

On remarque dans cette étude que le taux de nouveau-nés suspects d'INP selon l'ANAES variait significativement en fonction des centres : ainsi il était de 19.2% IC95% [17.9-20.5] dans le centre 2, de 23.8% IC95% [22.7-24.9%] dans le centre 1 et de 26.4% IC95% [25.2-27.6] dans le centre 3. Cette différence met en lumière la difficulté pour les équipes soignantes de déterminer en pratique courante les facteurs de risque d'INP, d'une part parce qu'ils sont nombreux et complexes et d'autre part parce que certains comportent des éléments subjectifs (tableau « évocateur » de chorioamniotite, « anomalies » du rythme cardiaque fœtal, durée d'ouverture de la poche de eaux parfois inconnue...). Une réduction et une simplification de ces critères de suspicion d'INP permettraient probablement d'obtenir une harmonisation de notre prise en charge.

4.5. Prise en charge des enfants suspects d'infection néonatale précoce

Cette étude a été l'occasion de faire le point sur nos pratiques et notre prise en charge des nouveau-nés suspects d'INP en comparant entre elles 3 maternités de niveau 3 du grand ouest. Nous avons ainsi pu constater que nos pratiques variaient beaucoup d'un centre à

l'autre : certains centres pratiquaient significativement plus de bilans infectieux, d'antibiothérapie probabiliste ou d'hospitalisations aux nouveau-nés suspects d'INP. Il y a cependant plusieurs facteurs qui peuvent expliquer ce phénomène : le taux de nouveau-nés suspects d'INP était significativement plus élevé dans le centre 3 que les 2 autres centres, ce qui peut en partie expliquer le fait qu'il pratiquait moins de bilan infectieux, d'hémocultures et d'antibiothérapies sur cette population. De même le fait que la population étudiée était différente selon les centres avec dans le centre 1 une proportion plus importante de prématurés (22.5%) peut expliquer le plus fort taux de bilans infectieux, d'antibiothérapies et d'hospitalisations dans ce centre. Cependant certaines différences de prise en charge ne semblent pas être expliquées seulement par ces biais, comme la réalisation de bilans infectieux chez la majorité des nouveau-nés suspects d'INP dans le centre 2 ou le taux d'antibiothérapie variant quasiment du simple au triple en fonction du centre (5.4% IC95% [4.2-6.6] dans le centre 3 contre 14.4% IC95% [11.6-17.2] dans le centre 2 ; $p < 0.001$). Ces différences de pratiques sont probablement liées au fait que le diagnostic d'INP est difficile, qu'il ne répond pas à une définition claire et n'est pas défini par un test fiable. Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations claires pour guider nos pratiques qui gagneraient pourtant à être harmonisées.

4.6. Antibio prophylaxie anténatale

On remarque dans cette étude que les nouveau-nés suspects d'INP sont souvent exposés à une antibiothérapie anténatale (50.6% IC 95% [48.9-52.3]). De plus l'antibio prophylaxie anténatale est très souvent donnée à des femmes alors qu'elle n'est pas indiquée (41.4% des antibiothérapies anténatales) et inversement elle n'est pas donnée à des femmes qui auraient du en bénéficier dans 30% des cas. On sait aujourd'hui que l'antibio prophylaxie anténatale n'est pas sans risque : certaines études ont montré qu'elle

augmentait significativement la résistance de certaines bactéries aux antibiotiques, en particulier les bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu [18,19]. Elle représente aussi un risque de réactions allergiques graves pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique et au décès maternel et fœtal [34,35]. Elle pourrait également avoir une influence sur l'implantation du microbiote intestinal durant la période néonatale [20], ce qui pourrait avoir des conséquences à long terme sur l'apparition de pathologies auto-immunitaires, allergiques ou métaboliques [21-24]. Il convient donc de rester prudent dans l'utilisation des antibiotiques en période périnatale et de ne réserver l'antibioprophylaxie qu'aux femmes pour lesquelles elle est effectivement indiquée.

4. Conclusion

Dans nos maternités, une partie importante de la population néonatale est considérée comme suspecte d'infection néonatale précoce en application des recommandations de l'ANAES de 2002, impliquant une prise en charge parfois lourde. Pourtant l'incidence de cette pathologie a diminué depuis la mise en place de mesures préventives contre l'infection néonatale à Streptocoque de groupe B et ces pratiques semblent parfois en décalage avec la faible prévalence de cette infection. Il paraît nécessaire de pouvoir adapter nos stratégies diagnostiques, afin de limiter la répétition des examens complémentaires et l'exposition délétère aux antibiotiques des nouveau-nés sans pour autant prendre le risque de méconnaître une infection bactérienne néonatale potentiellement grave, voire mortelle. Cette étude des facteurs de risque anamnestiques de l'ANAES 2002 nous a permis de mettre en évidence 4 critères prénataux indépendants très significativement liés à la survenue d'une INP : l'âge gestationnel inférieur à 32SA, la température maternelle supérieure ou égale à 38°C en début de travail, le tableau évocateur de chorioamniotite et la durée d'ouverture de la poche des eaux supérieure ou égale à 48 heures. Ces 3 derniers facteurs nous ont permis de définir un arbre diagnostique qui permet de distinguer parmi notre population suspecte d'INP selon les critères ANAES 2002 les nouveau-nés à « haut risque » qui devraient faire l'objet d'une évaluation néonatale attentive, des nouveau-nés à « faible risque » dont la prise en charge pourrait éventuellement être allégée. Baser le dépistage de l'INP sur ces critères de risque prénataux permettrait une diminution probablement importante des investigations post-natales en évitant aux nouveau-nés à « faible risque » et asymptomatiques la réalisation de bilans infectieux. 95% des enfants ayant une INP sont symptomatiques dans les 48 heures de vie selon les données de l'ANAES [1] ; la surveillance clinique post-natale en maternité durant les 2 premiers jours de vie reste donc un élément crucial dans le diagnostic des INP. Ces

résultats ont cependant besoin d'être confirmés par une étude de validation externe sur une plus large cohorte.

6. Bibliographie

- 1- *Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né*, ANAES, Editor. 2002.
- 2- Polin RA, *Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis*. Pediatrics. 2012 May;129(5):1006-15. doi: 10.1542/peds.2012-0541.
- 3- NICE Clinical Guideline 149: Antibiotics for early-onset neonatal infection. 2012
- 4- Koenig J.M. and Keenan W.J., *Group B streptococcus and early-onset sepsis in the era of maternal prophylaxis*. Pediatr Clin North Am, 2009. 56(3): p. 689-708, Table of Contents.
- 5- *Trends in perinatal group B streptococcal disease - United States, 2000-2006*, CDC, MMWR 2009. 58(5):p.109-12.
- 6- *Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: A Public Health Perspective*, Recommendations and Reports, May 31, 1996 / 45(RR-7);1-24
- 7- Schrag S, Gorwitz R, Schuchat A. *Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC*. 2002 Aug. MMWR Recomm Rep. 16;51(RR-11):1-22.
- 8- Schrag SJ and Schuchat A, *A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates*. N Engl J Med. 2002 Jul 25;347(4):233-9.
- 9- *Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations-- United States, 2003-2005*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007 Jul 20;56(28):701-5.
- 10- Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC, *Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening*. Pediatrics. 2005 May;115(5):1240-6
- 11- Verani J.R., McGee L., and Schrag S.J., *Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010*. MMWR Recomm Rep. 59(RR-10): p. 1-36.
- 12- *Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce recommandation de bonne pratique*, ANAES – septembre 2001

- 13- Blond MH, Gold F, Pierre F, Quentin R, Aujard Y. *Neonatal bacterial infection by maternal-fetal contamination: for a change in approach?* J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2001 Oct;30(6):521-31.
- 14- Blond MH, Gold F, Quentin R, Legare C, Pierre F, Borderon JC, Laugier J. *Bacterial infection of the newborn by maternal fetal contamination: one can depend on the anamnesis.* J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1992;21(4):393-7.
- 15- Nogue Stroebe A, Thibaudon C, Dubos JP, Djavadzadeh-Amini M, Husson MO, Truffert P. *Early neonatal bacterial infections: could superficial bacteriologic samples at birth be limited?* Arch Pediatr. 2008 Apr;15(4):375-81. doi: 10.1016/j.arcped.2007.10.027. Epub 2008 Mar 11.
- 16- S. Lencot, B. Cabaret, C. Gras-Le Guen, *Diagnostic value of a new procalcitonin cord based algorithm to manage newborns suspected of early-onset infection: an 18-months study.* Mémoire de DES de pédiatrie.
- 17- 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 Mar;33(3):198-205. doi: 10.1038/jp.2012.96. Epub 2012 Jul 19.
- 18- Didier C and Kuhn P, *Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics.* Eur J Pediatr. 2012
- 19- Thibaudon Baveux C, Dubos JP and al. *Prevention of early-onset group B streptococcus neonatal diseases. The 2005 experience of the Lille University Health Center.* J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2008 Jun;37(4):392-9. doi: 10.1016/j.jgyn.2007.12.002. Epub 2008 Feb 20.
- 20- Neu J., *Perinatal and neonatal manipulation of the intestinal microbiome: a note of caution.* Nutr Rev, 2007. 65(6 Pt 1): p. 282-5.
- 21- C. Gras-Le Guen, E. Launay and al. *Intestinal microbiota and perinatal antibiotic treatment.* J Anti-infectieux. June 2011, (13)2 p103–108
- 22- Penders J., Thijs C., van den Brandt P.A., et al., *Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study.* Gut, 2007. 56(5): p. 661-7.

- 23- Russell SL and Finlay BB. *Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma*. Canada. EMBO Rep. 2012 May
- 24- Willing BP, Russell SL, Finlay BB, *Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism*. Nat Rev Microbiol. 2011 Apr;9(4):233-43. doi: 10.1038/nrmicro2536. Epub 2011 Feb 28. Review.
- 25- Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, and al. *Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005*. JAMA. 2008 May 7;299(17):2056-65. doi: 10.1001/jama.299.17.2056.
- 26- Marodi L., *Neonatal innate immunity to infectious agents*. Infect Immun, 2006. 74(4): p. 1999-2006.
- 27- Sadeghi K., Berger A., Langgartner M. et al., *Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling*. J Infect Dis, 2007. 195(2): p. 296-302.
- 28- William E. Benitz, Jeffrey B. Gould and Maurice L. Druzin *Risk Factors for Early-onset Group B Streptococcal Sepsis: Estimation of Odds Ratios by Critical Literature Review* Pediatrics 1999;103:e77
- 29- Martius JA, Roos T, Gora B, Oehler MK, Schrod L, Papadopoulos T, Gross U. *Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999 Aug;85(2):151-8.
- 30- Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, Patel D, Peters MT, Stoll B, Levine OS. *Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study*. Pediatrics. 2000 Jan;105(1 Pt 1):21-6.
- 31- Gilson GJ, Christensen F, Romero H, Bekes K, Silva L, Qualls CR. *Prevention of group B streptococcus early-onset neonatal sepsis: comparison of the Center for Disease Control and prevention screening-based protocol to a risk-based protocol in infants at greater than 37 weeks' gestation*. J Perinatol. 2000 Dec;20(8 Pt 1):491-5.
- 32- Haque KN. *Definitions of bloodstream infection in the newborn*. Pediatr Crit Care Med. 2005 May;6(3 Suppl):S45-9.
- 33- Stafford IA, Stewart RD, Sheffield JS, Wendel GD Jr, Sanchez PJ, McIntire DD, Roberts SW. *Efficacy of maternal and neonatal chemoprophylaxis for early-onset group*

B streptococcal disease. *Obstet Gynecol*. 2012 Jul;120(1):123-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182592451. PubMed PMID: 22914400

34- Chaudhuri K, Gonzales J, Jesurun CA, Ambat MT, Mandal-Chaudhuri S. *Anaphylactic shock in pregnancy: a case study and review of the literature*. *Int J Obstet Anesth*. 2008 Oct;17(4):350-7. doi: 10.1016/j.ijoa.2008.05.002.

35- Jao MS, Cheng PJ, Shaw SW, Soong YK. *Anaphylaxis to cefazolin during labor secondary to prophylaxis for group B Streptococcus: a case report*. *J Reprod Med*. 2006 Aug;51(8):655-8.

**Identification des critères de risque prénataux
d'infection néonatale précoce
11 ans après les recommandations de l'ANAES**

RESUME

Dans cette étude rétrospective multicentrique portant sur 3465 nouveau-nés, nous avons mis en évidence des critères anamnestiques indépendants d'infection néonatale précoce : l'âge gestationnel avant 32 semaines d'aménorrhée, le tableau évocateur de chorioamniotite, la fièvre maternelle supérieure ou égale à 38°C en début de travail et la rupture de la poche des eaux supérieure ou égale à 48 heures ($p < 0.001$). La présence de l'un de ces 4 critères devrait faire considérer le nouveau-né comme à « haut risque » d'infection néonatale ; au contraire on pourrait envisager chez les enfants asymptomatiques ne présentant aucun de ces critères une prise en charge simplifiée et uniquement observationnelle pendant 48 heures. Ces résultats seraient à confirmer par une étude de validation externe sur une plus large cohorte.

MOTS-CLES

Infection néonatale précoce, antibioprofylaxie anténatale, Streptocoque de groupe B