

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'Etat de Sage-femme

**Evaluation de la prise en charge diagnostic et thérapeutique des
nouveau-nés suspects d'infection néonatale précoce**

**Etude prospective et multicentrique dans trois maternités des
Pays de la Loire**

Mémoire soutenu et présenté par :

Lucie BASTARD

Née le 2 mai 1991

Directeur de mémoire : Pr Christèle GRAS-LEGUEN

PROMOTION 2010-2015

REMERCIEMENTS

Je remercie le Docteur Christelle GRAS-LEGUEN, Praticien Hospitalier au CHU de Nantes qui a su me guider et m'accompagner tout au long de cette étude.

Un grand merci à Monsieur Bernard BRANGER pour son aide très précieuse qui m'a permis de comprendre les subtilités des statistiques, des études épidémiologiques et d'EPIDATA.

Je remercie Mme Valérie PHILIPPE, sage-femme cadre enseignante à l'école de sage-femme au CHU de Nantes, pour son soutien durant la réalisation de ce travail.

Un grand merci à ma famille et mes amis pour le soutien qu'ils m'ont apportés au cours de ces cinq années d'études, pour leur patience et leur écoute.

Et enfin un grand merci à mes amies de promotion pour ces quatre dernières années intenses, parfois difficiles, mais formidables.

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	2
1. INFECTION MATERNO-FETALE	2
2. GERMES EN CAUSE	3
2.1 EPIDEMIOLOGIE	3
2.2 PREVENTION	3
2.3 CONSEQUENCES DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE.....	4
3. METHODES DIAGNOSTIQUES	5
3.1 CRITERES ANAMNESTIQUES	5
3.1.1 Critères majeurs (de grade A).....	6
3.1.2 Critères mineurs (de grade B).....	6
3.2 SIGNES CLINIQUES	6
3.3 SIGNES PARACLIQUES.....	7
3.3.1 Explorations biologiques.....	7
3.3.2 Explorations bactériologiques.....	8
4. TRAITEMENTS	10
4.1 RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES DE L'ANAES	10
4.2 CONSEQUENCES DE L'ANTIBIOTHERAPIE	10
4.2.1 Sur la flore digestive.....	11
4.2.1.1 Physiopathologie	11
4.2.1.2 Effets d'une antibiothérapie sur la flore digestive	11
4.2.2 Résistances aux antibiotiques.....	12
DEUXIEME PARTIE : MATERIELS ET METHODES	13
1. OBJECTIFS	13
2. TYPE D'ETUDE	13
3. POPULATION ETUDIEE	14
3.1 CRITERES D'INCLUSION	14
3.2 CRITERES D'EXCLUSION	14
3.3 STATUT INFECTIEUX DES NOUVEAU-NES.....	14
4. RECUEIL ET EXPLOITATION DES DONNEES	15

5. CRITERES DE JUGEMENT	16
6. METHODES STATISTIQUES UTILISEES	16
TROISIEME PARTIE : RESULTATS	17
1. POPULATION GENERALE	17
1.1 POPULATION TOTALE.....	17
1.2 SELON LES CENTRES	20
1.3 PRISE EN CHARGE DE LA POPULATION.....	24
2. POPULATION INFECTEE	25
3. EXAMENS COMPLEMENTAIRES SELON LES CENTRES	29
3.1 POPULATION TOTALE.....	29
3.2 POPULATION INFECTEE	30
4. EPIDEMIOLOGIE BACTERIENNE	30
4.1 POUR LE LIQUIDE GASTRIQUE	32
4.2 POUR LA PLACENTOCULTURE	32
4.3 POUR L'HEMOCULTURE PERIPHERIQUE	33
4.4 EPIDEMIOLOGIE BACTERIENNE DE LA POPULATION INFECTEE.....	34
5. ANTIBIOTHERAPIE	36
5.1 POPULATION TOTALE.....	36
5.2 SELON LES CENTRES	36
5.3 POPULATION INFECTEE	38
5.3.1 <i>Population totale</i>	38
5.3.2 <i>Selon les centres</i>	39
QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION	40
CONCLUSION.....	45

Sommaire des tableaux et des figures

Tableau I: Critères d'inclusion de la population générale	18
Tableau II : Nombres de facteurs de risques d'IMF selon l'ANAES par nouveau-nés.....	18
Tableau III : Déroulement de la grossesse et de l'accouchement dans la population générale.....	20
Tableau IV: Critères d'inclusion selon les centres	21
Tableau V: Description de la population générale selon les centres	22
Tableau VI: Déroulement de la grossesse et de l'accouchement selon les centres.....	23
Tableau VII: Prise en charge des nouveau-nés selon les centres.....	24
Tableau VIII: Concordance des avis des experts 1 et 2	26
Tableau IX: Description de la population infectée.....	27
Tableau X: Description des nouveau-nés infectés certains	27
Tableau XI: Examens biologiques et bactériologiques selon les centres	29
Tableau XII: Examens biologiques et bactériologiques de la population infectée	30
Tableau XIII: Epidémiologie bactérienne de la population.....	31
Tableau XIV: Epidémiologie bactérienne de la population infectée.....	34
Tableau XV: Antibiothérapie de la population générale.....	36
Tableau XVI: Antibiothérapie selon les centres	37
Tableau XVII: Antibiothérapie de la population infectée	38
Tableau XVIII : Antibiothérapie de la population infectée selon les centres	39
Figure 1: Répartition (en%) de l'âge gestationnel de la population étudiée	19
Figure 2: répartition (en %) des poids de naissance de la population étudiée	19
Figure 3 : Flow-chart.....	25

Figure 4 : Répartition des nouveau-nés infectés selon les centres.....	26
Figure 5: Répartition des germes (en %) du liquide gastrique selon les centres.....	32
Figure 6 : Répartition (en %) des germes de la placentoculture selon les centres.....	32
Figure 7 : Répartition des germes (en %) de l'hémoculture périphérique selon les centres..	33
Figure 8 : Epidémiologie bactérienne du liquide gastrique de la population infectée	35
Figure 9: Epidémiologie bactérienne de la placentoculture pour la population infectée	35
Figure 10 : Epidémiologie bactérienne de l'hémoculture pour la population infectée.....	35

ABREVIATIONS

INP : infection materno-fœtale

LCR : liquide céphalo-rachidien

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

SGB : Streptococcus agalactiae

E. coli : Escherichia coli

INP : infection néonatale précoce

INT : infection néonatale tardive

CDC : centers for disease control

SA : semaine d'aménorrhée

AAP : American Academy of Pediatrics

NP2 : niveau de preuve 2

PCR : polymerase chaine reaction

CRP : protein C reaction

PCT : procalcitonine

CHU : centre hospitalier universitaire

CH: centre hospitalier

HAS: haute autorité de santé

VPP : Valeur Prédictive Positive

NFS : Numération Formule Sanguine

INTRODUCTION

En France, on estimait selon les données de l'ANAES de 2002 la prévalence de l'infection néonatale certaine de 1 à 4 pour 1000 naissances et de 3 à 8 infections néonatales probables pour 1000 naissances. Aujourd'hui, depuis la généralisation du dépistage anténatale par prélèvement vaginal du Streptocoque du groupe B au 9^{ème} mois de grossesse et de l'antibioprophylaxie perpartum, l'incidence des INP à SGB est de 0,23 pour 1000 naissances. En 2010, les études américaines retrouvent une incidence de 0,8 à 1 pour 1000 infections néonatales précoces, toutes bactéries confondues et de 0,34-0,37 pour 1000 d'infection néonatale précoce à Streptocoque B. Et en France, Joram et al retrouvent un taux de 0,24 pour 1000 d'infection certaine et de 1,2 pour 100 d'infection probable [1-3]. Le diagnostic d'une infection est difficile compte tenu d'une symptomatologie peu précise dans les premiers jours de vie. Or, l'infection est la première cause de décès en périnatalogie. De ce fait, les indications de dépistages et d'antibioprophylaxies pré et post-natales concernent un grand nombre d'enfant pour finalement peu d'infections vraies.

De nombreuses études montrent que l'utilisation des antibiotiques en périnatalogie est un des facteurs influençant la mise en place de la flore intestinale le plus puissant [4]. Elles révèlent des effets potentiellement délétères de l'utilisation de ces antibiotiques sur l'implantation de cette flore, pouvant ainsi entraîner la survenue de maladies métaboliques et inflammatoires chez le jeune enfant et l'adulte [4,5]. Car en effet, la colonisation bactérienne post-natale est un processus clé dans la mise en place de la flore intestinale, qui va avoir de multiples fonctions très importantes [6]. Elle aura un rôle métabolique dans la fermentation des nutriments et un rôle immunitaire : mise en place du système immunitaire et effet barrière contre les micro-organismes pathogènes. De plus l'utilisation trop large d'antibiothérapie ou l'utilisation d'antibiotiques à trop large spectre en première intention en cas de suspicion d'infection materno-fœtale peut également augmenter le risque d'apparition de nouvelles résistances [7].

L'objectif de cette étude est de comparer les pratiques en matière de diagnostic et d'antibiothérapie probabiliste périnatale pour les nouveau-nés suspects d'infection néonatale précoce, entre trois centres hospitaliers dans le but d'identifier les pratiques suboptimales et des pistes d'amélioration.

PREMIERE PARTIE : Généralités

1. Infection materno-fœtale

C'est une infection bactérienne du nouveau-né, survenant en période périnatale, à transmission verticale materno-fœtale.

On différencie deux types d'infection durant cette période :

- L'infection néonatale précoce (INP) (Early Onset Neonatal Infection) : infection survenant dans les 72 heures après la naissance. Elles sont presque exclusivement d'origine materno-fœtale.
- L'infection néonatale tardive (INT) (Late Onset Neonatal Infection) : infection survenant à partir du 3^{ème} jour de vie jusqu'à plusieurs semaines.

Les INP sont classées en différents groupes qui sont définis à partir des critères de l'ANAES 2002 et de l'évolution clinique du nouveau-né.

- Infection certaine : si la bactériologie d'un site normalement stérile, (hémoculture ou LCR) est positive à un germe pathogène.
- Infection probable : présence de signes cliniques et/ou biologiques, et avec un prélèvement bactériologique périphérique (liquide gastrique, placentoculture) positif à un germe pathogène.
- Infection possible : présence de signes cliniques et/ou biologiques, avec des prélèvements bactériologiques négatifs ou l'isolement d'un germe non pathogène.
- Colonisation : si prélèvements bactériologiques périphériques positifs sans signe clinique ni biologique associé.

2. Germes en cause

2.1 Epidémiologie

Le germe le plus fréquemment en cause dans les INP est le *Streptococcus agalactiae* (streptocoque du groupe B : SGB). Selon les études, on estime qu'il est responsable de 36 % à 58 % des INP [8-11]. C'est un cocci à gram positif que l'on retrouve dans la flore commensale du tube digestif, et qui peut ensuite contaminer le vagin, le périnée et le tractus urinaire. La colonisation maternelle vaginale est de 10 à 15 % en Europe [10,12]. Et parmi ces mères porteuses, environ 40 % à 50 % le transmettent aux nouveau-nés, en l'absence d'antibioprophylaxie [12].

Le second germe retrouvé est *Escherichia coli*. C'est un bacille gram négatif que l'on retrouve également dans la flore commensale du tube digestif. Il serait responsable de 16 à 23 % des INP. Et en particulier le phénotype K1, qui est le plus pathogène, étant responsable de plus de la moitié des septicémies et méningites néonatales. Ce germe est résistant à l'ampicilline dans 40 à 70 % des cas [11].

D'autres germes sont parfois retrouvés dans les INP mais moins fréquemment : *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, les autres groupes de streptocoques, les enterocoques, *Candida albicans*, *Mycoplasma* et les anaérobies [8,10,11].

2.2 Prévention

Le Centers for Disease Control (CDC) en 1996, suivi par l'ANAES en 2001, ont publié des recommandations pour dépister et prévenir les infections néonatales à SGB. Aux Etats-Unis, elles ont été révisées en 2010 [12-14].

- Prélèvement vaginal systématique entre la 34^{ème} et la 38^{ème} semaine d'aménorrhée (SA).
- La prévention se fait par la mise en place d'une antibioprophylaxie perpartum en cas de :
 - Dépistage positif au 9^{ème} mois du SGB,
 - Bactériurie positive à SGB pendant la grossesse,
 - Antécédent d'infection néonatale à SGB chez un précédent enfant.

- En l'absence de dépistage du SGB, les femmes auront systématiquement une antibioprofylaxie au cours du travail en cas de :
 - Prématurité inférieure à 37 SA,
 - Rupture des membranes supérieure à 12 heures,
 - Fièvre maternelle supérieure à 38°C pendant le travail.

La prévention prénatale des INP repose sur l'antibioprofylaxie. En France, elle est recommandée uniquement lors d'un portage vaginal ou urinaire du SGB. Cela permet de limiter au maximum l'émergence de bactéries multi-résistantes. Cette antibioprofylaxie consiste en l'injection en intraveineuse de 5 millions d'unités de pénicilline G, puis 2,5 millions d'unités toutes les 4 heures pendant le travail et jusqu'à l'accouchement. Elle est considérée comme complète et efficace s'il y a eu au moins deux administrations à 4 heures d'intervalle avant la naissance.

La sage-femme joue un rôle primordial dans la prévention des INP car c'est elle qui va dépister les facteurs de risques à l'interrogatoire et qui va réaliser le prélèvement vaginal de façon systématique au 9^{ème} mois. Lors de l'admission en salle de naissance, elle récupère le résultat du prélèvement vaginal et doit identifier les situations à risques de contaminations néonatales. Et si besoin, elle met en place une antibioprofylaxie en suivant les recommandations.

2.3 Conséquences de l'antibioprofylaxie

La mise en place de cette stratégie préventive a permis de diminuer les septicémies précoces à SGB. L'incidence annuelle des INP à SGB est passée de 0,69 pour 1000 naissances vivantes en 1997 à 0,23 en 2006 [1], avec une mortalité de 4 à 6% contre 50% dans les années 1970 [11]. 10 à 20% des femmes reçoivent des antibiotiques en perpartum, qui diffusent par voie transplacentaire [14]. Cependant, l'augmentation du nombre de femmes recevant une antibiothérapie pendant le travail n'est pas sans conséquence.

Des études ont montré que depuis les recommandations du CDC et de l'AAP, on observe une diminution des sepsis précoces mais une augmentation des sepsis tardifs (NP2). L'antibioprofylaxie prénatale serait responsable du retard d'apparition des symptômes et donc par ce biais, d'une diminution des INP et d'une augmentation des INT. Il a également été montré que l'antibioprofylaxie pourrait entraîner une négativation des

cultures pratiquées chez le nouveau-né, alors qu'il existe bien une infection et cela influencerait donc le taux d'INP certaines [15].

Une augmentation des INP à E. coli a été décrite chez les prématurés et les enfants de faible poids de naissance, sans à ce jour, qu'un lien puisse être fait avec la réduction de l'incidence des INP à SGB, mais cela justifie une surveillance de ces infections [16]. 40% des colibacilles sont résistants à l'ampicilline, c'est pourquoi en France, l'ANAES recommande l'utilisation de pénicilline, avec un spectre plus étroit, et donc favorisant moins l'apparition de bactéries résistantes.

La connaissance du statut maternel vis-à-vis du portage du streptocoque B est responsable d'une augmentation des prélèvements bactériologiques périphériques néonataux. Stroebel et al montraient dans leur étude que sur les 42% des enfants prélevés, on aurait pu éviter 13,9% des prélèvements [17].

On sait que le portage du SGB est intermittent. Ainsi des femmes avec un SGB positif entre la 34^{ème} et la 38^{ème} SA vont recevoir une antibioprophylaxie perpartum inutilement, et à l'inverse des femmes avec un SGB négatif au 9^{ème} mois n'en bénéficieront pas : 49% des patientes dépistées positives par un PV intra-partum avaient un PV négatif entre 34 et 38 SA. De nouveaux tests de biologie moléculaire par Polymerase Chain Reaction (PCR) réalisés en début de travail, avec des résultats disponibles en une heure permettraient de diminuer le nombre de femmes recevant une antibioprophylaxie. Cependant, pour le moment le coût de cette stratégie et la nécessité d'un laboratoire ouvert 24 heures sur 24 rendent difficile sa mise en place [11,17,18].

3.Méthodes diagnostiques

Le diagnostic de l'INP se base sur un ensemble de critères évalués en salle de naissance. On utilise des critères anamnestiques, cliniques et biologiques pour poser ce diagnostic et évaluer le degré de gravité.

3.1 Critères anamnestiques

Les recommandations de septembre 2002 de l'ANAES définissent deux catégories de risques infectieux chez le nouveau-né.

3.1.1 Critères majeurs (de grade A)

Ils sont fortement liés à une infection néonatale mais ils restent peu fréquents (<5 %) à l'exception du portage vaginal (10 à 15 %) :

- Tableau évocateur de chorioamniotite,
- Jumeau atteint d'une infection materno-fœtale,
- Température maternelle avant ou en début de travail $\geq 38^{\circ}\text{C}$,
- Prématurité spontanée < 35 semaines d'aménorrhée (SA),
- Durée d'ouverture de la poche des eaux ≥ 18 heures,
- Rupture prématurée des membranes (RPM) avant 37 SA,
- En dehors d'une antibioprophylaxie maternelle complète : un antécédent d'infection materno-fœtale à SB, un portage vaginal de SB chez la mère, une bactériurie à SB chez la mère pendant la grossesse.

3.1.2 Critères mineurs (de grade B)

Ils sont moins liés à une infection néonatale mais sont plus fréquents :

- Durée d'ouverture prolongée de la poche des eaux ≥ 12 h, mais < 18 h,
- Prématurité spontanée < 37 SA et ≥ 35 SA,
- Anomalies du rythme cardiaque fœtal ou une asphyxie fœtale non expliquée,
- Liquide amniotique teinté ou méconial.

L'existence d'un de ces critères nécessite une surveillance clinique, particulièrement rapprochée pendant les 24 premières heures. En salle de naissance, la sage-femme se doit donc de rechercher la présence ou l'apparition d'un ou plusieurs de ces critères.

3.2 Signes cliniques

« TOUT NOUVEAU-NE QUI VA MAL, SANS RAISON APPARENTE EST A PRIORI SUSPECT D'INFECTION »

Les INP n'ont pas de signes cliniques spécifiques, ce qui pose un réel problème pour leur diagnostic et leur prise en charge. Dans les recommandations de 2002, l'ANAES définit les signes cliniques suspects d'infection néonatale (grade C). La présence d'un de ces signes doit amener le praticien à une plus grande vigilance dans la surveillance du

nouveau-né. Les sages-femmes sont en première ligne pour dépister les nouveau-nés symptomatiques, en salle de naissance ou en suites de couches et ainsi prévenir le pédiatre et éviter un retard de prise en charge.

- fièvre ($> 37^{\circ}\text{C}$) 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.

90% des nouveau-nés atteints de sepsis vont être symptomatiques dans les 24-48 heures de vie. Une surveillance clinique est donc nécessaire pendant au moins 48 heures si des facteurs de risques ont été mis en évidence avant ou au moment de la naissance.

3.3 Signes paracliniques

Les signes cliniques n'étant pas ou très peu spécifiques des INP, il est nécessaire de réaliser des bilans biologiques et bactériologiques du nouveau-né.

3.3.1 Explorations biologiques

Il n'y a pas d'examen biologique permettant à lui seul de diagnostiquer l'infection chez le nouveau-né. Le résultat apporte une orientation supplémentaire au contexte et aux signes cliniques.

Hémogramme : dosage des leucocytes totaux, des neutrophiles totaux et immatures. Mais d'après l'ANAES, cet examen est peu contributif du fait des variations liées à l'âge gestationnel et aux modifications physiologiques survenant dans les premiers jours de vie. Il est donc peu utilisé.

Protein C Réactive (CRP) : c'est un marqueur sérique de l'inflammation, normalement $< 5\text{mg/L}$ à la naissance, mais son activation est tardive (délai de 6 à 12h entre l'apparition d'une infection et son augmentation). Son dosage n'est donc pas recommandé avant 12 heures de vie et donc pas utilisé en première intention pour le diagnostic d'une

INP. Un taux de CRP modérément élevé n'est pas un critère suffisant pour débiter une antibiothérapie. La répétition de son dosage permet en revanche d'éviter les faux négatifs, de suivre l'évolution d'une infection et d'évaluer l'efficacité d'une antibiothérapie [8-10].

Interleukine 6 : sécrétée par les macrophages, son apparition est précoce et peut se doser au cordon. Cependant sa demi-vie est courte, elle doit donc être couplée avec la CRP pour obtenir une meilleure valeur prédictive. Elle ne constitue pas actuellement un examen de routine car sa recherche est onéreuse.

Aux Etats-Unis, depuis 2010, le dosage de la CRP et des marqueurs de l'inflammation ne font plus partie des recommandations [11,14].

Procalcitonine (PCT) : Il s'agit d'une prohormone spécifique aux infections bactériennes, qui ne s'élève donc pas lors d'une infection virale. La PCT au cordon est supérieure à la normale lors d'une INP contrairement à la CRP au cordon et l'intérêt de la doser au cordon permet de s'affranchir du pic physiologique survenant 48 à 72 heures après la naissance [3,19,20].

En 2002, l'ANAES ne recommande pas son dosage, en raison du manque d'études réalisées sur cette hormone. Depuis de nombreuses études s'y sont intéressées : au CHU de NANTES, en 2004, JORAM et al dans l'étude PROCORDON montrent une Sensibilité de 87,5%, une Spécificité de 98,7%, et que son dosage permettrait de réduire la durée du traitement antibiotique [3]. En 2009, Mélanie MAHE confirme ces résultats sur les prématurés [21]. L'étude DIACORD en 2011, étudiait la valeur diagnostique d'un nouvel algorithme intégrant la PCT au cordon. Elle montrait une meilleure spécificité et également une diminution du nombre d'antibiothérapies [20]. Au CHU de Nantes, le dosage de la PCT au cordon est réalisé pour chaque nouveau-né suspect d'une INP. Le résultat de ce dosage est obtenu environ 30 minutes après l'envoi au laboratoire et sa valeur seuil pathologique a été fixée à 0,6 ng/ml.

3.3.2 Explorations bactériologiques

Liquide gastrique : prélèvement réalisé à la naissance, avant la première alimentation. Le liquide gastrique est composé de liquide amniotique qui peut donc être colonisé par des bactéries de la flore vaginale lors de la naissance. On réalise un examen direct et une culture en 24 à 48 heures.

L'examen direct est positif si l'on retrouve un même morphotype bactérien dans plusieurs champs microscopiques. C'est un facteur de risque d'infection, nécessitant un

dépistage complémentaire et une surveillance clinique. Il permet également de rechercher la présence de polynucléaires, mais leur absence n'exclut pas pour autant une situation pathologique. L'interprétation des résultats doit se faire par un examinateur expérimenté et doit tenir compte du contexte clinique du couple mère-enfant. La culture met en évidence la colonisation du nouveau-né. Cela n'implique pas une infection mais constitue un facteur de risque d'infection nécessitant une surveillance mais pas nécessairement un traitement. Chez un nouveau-né symptomatique ou biologiquement infecté, la bactérie isolée par la culture du liquide gastrique constitue l'étiologie de l'infection avec une très forte probabilité et permet donc d'adapter l'antibiothérapie. Et la valeur prédictive négative du liquide gastrique étant bonne, une culture négative, en l'absence d'antibiothérapie maternelle permet d'éliminer une infection néonatale et d'arrêter le traitement. L'HAS recommande d'y associer deux autres prélèvements périphériques.

Dans son mémoire de fin d'étude en 2009, Mathilde COTTINEAU évaluait les valeurs diagnostiques des examens recommandés par l'ANAES dans la suspicion d'INP. Elle retrouvait pour le liquide gastrique un nombre élevé de faux positifs (VVP à 12%) et malgré une bonne valeur prédictive négative, elle observe des discordances entre la nature des germes retrouvés entre l'examen direct et la culture. Ce qui pourrait donc fausser l'orientation étiologique.

Aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, l'examen du liquide gastrique n'est plus recommandé considérant leur faible valeur diagnostique [14].

Hémoculture : examen de référence pour confirmer l'infection néonatale. L'utilisation d'antibiotique pendant le travail diminuerait la sensibilité de cet examen. Il est nécessaire de prélever au minimum 1ml de sang pour garantir une meilleure sensibilité, sur une veine périphérique ou un cathéter ombilical après désinfection. L'hémoculture est incubée au minimum 5 jours avec cependant des premiers résultats en 48 heures. Sa négativité à 48 heures permet d'exclure le diagnostic d'infection chez un nouveau-né asymptomatique.

Les résultats de l'enquête HEMOCORD, qui étudie la valeur prédictive des hémocultures au cordon sont en cours.

Placentoculture : C'est une biopsie du placenta prélevée sur la face fœtale près de l'insertion du cordon. L'ANAES recommande cet examen uniquement en cas de suspicion d'infection hématogène à *Listeria monocytogènes*, couplé avec des hémocultures maternelles. Dans certains centres, la placentoculture n'est réalisée que dans les cas de

prématurité, ou de suspicion d'infection hématogène. Et dans d'autres, cet examen est réalisé systématiquement avec le prélèvement du liquide gastrique et du dosage de la PCT au cordon en cas de facteurs de risques infectieux.

Ponction lombaire : l'examen du liquide céphalo-rachidien confirme le diagnostic de méningite. Compte-tenu de son caractère invasif et traumatique, il n'est indiqué qu'en cas d'altération de l'état général, de signes d'appel neurologiques, de sepsis sévère, ou lorsque l'hémoculture est positive.

4. Traitements

4.1 Recommandations thérapeutiques de l'ANAES

Nouveau-né symptomatique : mise en place d'une antibiothérapie probabiliste en urgence après la réalisation du bilan infectieux nécessaire. Le traitement doit être réévalué à 48 heures : le traitement sera arrêté si le bilan est négatif et que l'état de l'enfant s'améliore. Et si le bilan est positif, le traitement sera adapté au germe retrouvé et maintenu 8 jours ou 15 à 21 jours en cas de méningite.

Nouveau-né asymptomatique : il n'y a pas de consensus, l'indication d'un traitement est basée sur les critères anamnestiques majeurs et mineurs et sur les résultats du bilan infectieux. En cas de chorioamniotite ou d'infection de son jumeau, le nouveau-né doit être traité de façon systématique, même en l'absence de symptômes.

Une association de deux antibiotiques est recommandée dans toutes les situations : β -lactamine associée à un aminoside. Si l'état clinique de l'enfant est inquiétant, ou si la mère a reçu une antibiothérapie prolongée récente, une association de trois antibiotiques est recommandée : ampi/amoxicilline, cefotaxime et aminoside.

4.2 Conséquences de l'antibiothérapie

Beaucoup de nouveau-nés sont traités par excès au vu de la difficulté à diagnostiquer l'infection bactérienne materno-fœtale. Mais comme pour l'antibioprophylaxie per natale, cela n'est pas sans conséquence.

4.2.1 Sur la flore digestive

4.2.1.1 Physiopathologie

Le microbiote intestinal est un écosystème complexe constitué d'environ 10^{14} bactéries, réparties entre 400 et 500 espèces, dont 99% sont anaérobies strictes. La composition de la flore d'un individu donné est très stable dans le temps.

À la naissance, le tube digestif est stérile, mais la colonisation débute dès la rupture des membranes à partir de la flore maternelle tout d'abord (voies génitale, intestinale, rectale et cutanée), puis environnementale ensuite. Les premières bactéries à s'implanter sont les bactéries aérobies-anaérobies facultatives (Staphylocoques, entérocoques, entérobactéries) puis les bactéries anaérobies strictes (*bifidobacterium*, *bactéroïdes*, *clostridium*) s'implantent durant la première semaine.

Différents facteurs environnementaux interviennent dans la composition et la mise en place de la flore intestinale : le mode d'accouchement, le terme de la naissance et le mode d'alimentation. La première phase, lors des 48 premières heures de vie, est indépendante du mode d'alimentation mais la colonisation des bactéries anaérobies est retardée en cas de césarienne [6] et une antibiothérapie maternelle peut l'influencer [23]. Lors de la deuxième phase, le développement de la flore est clairement influencé par le mode d'alimentation : les nouveau-nés allaités ont une flore plus riche en bactéries anaérobies strictes, surtout en bifidobactéries mais aussi en lactobacilles.

L'implantation du microbiote est essentielle, celui-ci joue un rôle dans l'induction du système immunitaire de la muqueuse intestinale : rôle de barrière, acquisition des mécanismes de défenses, et de la tolérance alimentaire. Il joue également un rôle primordial dans le métabolisme des résidus alimentaires.

La mise en place successive d'espèces bactériennes conduit vers l'âge de 2 ans à un microbiote stable au plan fonctionnel. Ces bactéries se répartissent tout le long du tube digestif selon des concentrations croissantes depuis les parties hautes jusqu'au côlon distal.

4.2.1.2 Effets d'une antibiothérapie sur la flore digestive

L'antibiothérapie apparaît comme un des plus puissants facteurs environnementaux susceptibles de modifier le microbiote. Ils ont des effets immédiats mais aussi différés qui peuvent persister longtemps après l'arrêt du traitement.

A court terme, le microbiote ne joue plus correctement son rôle de barrière vis-à-vis des bactéries pathogènes, et on peut donc apercevoir une colonisation par des bactéries telles que *Clostridium difficile* ou *Klebsiella oxytoca*. Penders et al. ont rapporté que la flore fécale à 1 mois était différente si le nouveau-né avait reçu des antibiotiques : ils observaient une diminution des *bifidobacterium* et des *bactéroïdes*, qui sont des éléments bénéfiques du microbiote, au profit de *Clostridium difficile* et *E. coli*.

A long terme, l'antibiothérapie néonatale entraînerait des perturbations dans la maturation du système immunitaire. Des associations ont été établies entre antibiothérapie néonatale et allergie, diabète, obésité ou encore pathologies inflammatoires [4,5,23-26]. Cependant les avis divergent dans la littérature car on retrouve aussi des études qui ne retrouvent pas de lien de causalité entre une antibiothérapie néonatale et la survenue de maladies inflammatoires ou atopiques.

4.2.2 Résistances aux antibiotiques

Concernant l'écologie bactérienne tout d'abord, il a été établi une relation directe entre consommation antibiotique et émergence de résistance bactérienne, l'exemple des bactéries sécrétant des bêtalactamases à spectre étendu étant le plus récent [29]

L'antibiothérapie néonatale pourrait être impliquée dans la prolifération de certaines bactéries résistantes aux antibiotiques utilisés, générant dysbioses et diarrhées. Et elle entraînerait une augmentation des infections nosocomiales à bactéries résistantes [30].

DEUXIEME PARTIE : Matériels et méthodes

1. Objectifs

Cette étude a pour objectif principal de comparer les pratiques en matière de diagnostic et d'antibiothérapie probabiliste périnatale entre 3 maternités hospitalières de type III pour deux d'entre elles et de type II pour l'une d'entre elles dans le but d'identifier des pratiques suboptimales par rapport aux recommandations.

Les objectifs secondaires sont :

- De définir les populations bactériennes les plus fréquemment retrouvées dans chaque centre.
- De mieux cibler le type d'antibiotique à utiliser en première intention.

2. Type d'étude

Cette étude de cohorte prospective, multicentrique et non interventionnelle a été réalisée à partir des données recueillies lors de l'étude HEMOCORD dirigée par le Dr GRAS-LEGUEN, qui portait sur les nouveau-nés suspects d'INP nés entre le 1er avril 2012 et le 1er octobre 2013. Le Dr GRAS-LEGUEN, investigateur principal de cette étude, autorise l'accès à la base de données.

3. Population étudiée

3.1 Critères d'inclusion

Les nouveau-nés inclus sont ceux nés pendant la période de l'étude HEMOCORD. En cas de non-opposition des parents, tous les nouveau-nés présentant un ou plusieurs critères anamnestiques d'infection materno-fœtale de l'ANAES 2002 sont inclus :

- Critères concernant la mère :

- Antécédent d'INP et/ou portage vaginal et/ou bactériurie à SGB en l'absence d'antibioprophylaxie maternelle per partum complète (c'est à dire 2 injections d'antibiotiques à 4h d'intervalle)
- Tableau clinique évocateur de chorioamniotite
- Température maternelle avant ou en début de travail >38°C
- Prématurité non consentie (spontanée) < 37 semaines d'aménorrhée (SA)
- Durée d'ouverture de la poche des eaux > 12 heures
- Rupture prématurée des membranes avant 37 SA

- Et / ou le nouveau-né :

- Liquide amniotique teinté ou méconial sans cause obstétricale
- Anomalies du rythme cardiaque fœtal ou anoxie périnatale inexplicables
- Tout nouveau-né symptomatique en salle de naissance
- Existence d'un jumeau atteint d'INP

3.2 Critères d'exclusion

Les enfants dont les données cliniques ou biologiques sont manquantes sont exclus de l'étude.

3.3 Statut infectieux des nouveau-nés

Dans l'étude HEMOCORD, le statut infectieux des nouveau-nés a été déterminé *a posteriori* par deux experts selon les critères cliniques, biologiques et bactériologiques :

- infecté certain (bactériologie positive à un germe pathogène isolé d'un site normalement stérile tel que l'hémoculture périphérique ou le LCR),
- infecté probable (anomalie clinique et/ou biologique et prélèvement périphérique positif pour un germe pathogène, tel que le liquide gastrique),
- infection possible (anomalie clinique et/ou biologique, sans documentation bactériologique, ou identification d'un germe non pathogène),
- non infecté (pas de signe clinique ou biologique et bactériologie négative ou germe retrouvé non pathogène).

En cas de désaccord des deux experts quant au statut infectieux d'un enfant, un 3^{ème} expert statue sur le caractère infecté ou non.

Dans notre étude, les enfants considérés comme infectés rassemblent les « infectés certains », les « infectés probables » et « possibles ». Et les enfants considérés comme non infectés rassemblent les « infectés probables » ou « possibles » mais dont l'évolution clinique a été favorable en l'absence d'antibiothérapie, et les enfants ne présentant aucun signe clinique, biologique ou bactériologique d'infection.

4. Recueil et exploitation des données

Le recueil de données a été réalisé de manière prospective durant l'étude HEMOCORD qui avait pour but d'étudier 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 prélèvement de liquide gastrique en salle de naissance.

L'analyse descriptive des données a été réalisée à l'aide d'un tableur Excel et l'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel EPIDATA Analysis 2.2.

5. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la fréquence du recours aux tests diagnostics et aux thérapeutiques dans les différents centres, en matière de diagnostic d'infection néonatale précoce,

Le deuxième critère est la fréquence des germes identifiés dans les prélèvements microbiologiques des trois centres.

6. Méthodes statistiques utilisées

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-type pour les données quantitatives, exprimées en moyenne \pm écart-type (minimum-maximum). Leurs comparaisons ont été faites à l'aide du test du χ^2 , ou de Fischer, où un $p < 0.05$ est considéré comme significatif.

Un coefficient Kappa de Cohen a été utilisé avec une moyenne concordance si le coefficient est inférieure à 0,60, une bonne concordance s'il est situé entre 0,60 et 0,80 et une très bonne concordance si supérieur à 0,80.

TROISIEME PARTIE : Résultats

1. Population générale

1.1 Population totale

Du 1^{er} avril 2012 au 1^{er} octobre 2013, 14940 naissances ont eu lieu dans les trois centres hospitaliers. Parmi eux, 7522 nouveau-nés ont été considérés comme suspects d'infection néonatale précoce et ont fait l'objet d'un prélèvement de liquide gastrique. Seuls 3777 d'entre eux ont été inclus dans notre étude dans le but de tester la concordance entre les performances diagnostique de l'hémoculture prélevée au cordon versus l'hémoculture prélevée sur une veine périphérique. Parmi ces nouveau-nés suspects d'INP, 3 ont été exclus pour cause de données manquantes.

Le tableau I résume les critères de suspicion d'infection néonatale précoce. Les principaux critères étaient un liquide amniotique teinté ou méconial, des anomalies du rythme cardiaque fœtal inexplicées, une rupture prolongée de la poche des eaux de plus de 18 heures et l'absence de prélèvement vaginal ou un prélèvement vaginal positif à SGB en dehors d'une antibiothérapie maternelle complète.

Tableau I: Critères d'inclusion de la population générale

Critères d'inclusion	Total	
	N=3774	(%)
Tableau évocateur de chorioamniotite	25	(0,7)
Jumeau atteint d'une INP	-	-
Température maternelle avant ou en début de travail >38°C	296	(7,8)
Durée d'ouverture de la poche des eaux ≥ à 18h	808	(21,4)
Rupture prématurée des membranes avant 37 SA	314	(8,3)
Durée d'ouverture de la poche des eaux de 12h mais < 18h	535	(14,2)
Anomalies du rythme cardiaque fœtal ou anoxie périnatale inexplicée	915	(24,2)
Liquide amniotique teinté ou méconial sans cause obstétricale	1120	(29,7)
Prématurité spontanée <37 SA et/ou ≥ 35 SA	211	(5,6)
Prématurité spontanée < 35 SA	213	(5,6)
T° > 37°C ou < 35°C chez le nouveau-né	28	(0,7)
Signes hémodynamiques	23	(0,6)
Signes respiratoires	27	(0,7)
Signes neurologiques	-	-
Signes cutanés (éruption, purpura)	3	(0,1)
Prélèvement vaginal positif à SGB sans antibiothérapie maternelle complète	336	(8,9)
Pas de résultat de prélèvement vaginal	635	(16,8)
Autres	685	(18,1)

INP: Infection néonatale précoce ; SA: Semaines d'aménorrhée ; SGB: Streptocoque du groupe B.

La moitié des nouveau-nés ne présentait qu'un seul facteur de risque d'infection néonatale précoce et donc un seul critère d'inclusion. Un tiers des nouveau-nés présentait deux facteurs de risques et on comptait 3 facteurs de risques pour un dixième de la population. Un des nouveau-nés présentait huit facteurs de risques, il ne faisait pas parti des nouveau-nés infectés (cf. tableau II).

Tableau II : Nombres de facteurs de risques d'IMF selon l'ANAES par nouveau-nés

Nombres de facteurs de risques	N	(%)
1	1957	(51,9)
2	1206	(32,0)
3	422	(11,2)
4	139	(3,7)
5	38	(1,0)
6	9	(0,2)
7	2	(0,1)
8	1	(0,0)

La population étudiée était principalement composée de nouveau-nés à terme avec un âge gestationnel moyen d'environ 39SA. Les nouveau-nés étaient principalement eutrophes et se sont bien adaptés à la vie extra-utérine. Seulement 1,3% des nouveau-nés avait un score d'APGAR inférieur à 7 à 5 minutes de vie (Figure 1, 2 et tableau III).

Figure 1: Répartition (en%) de l'âge gestationnel de la population étudiée

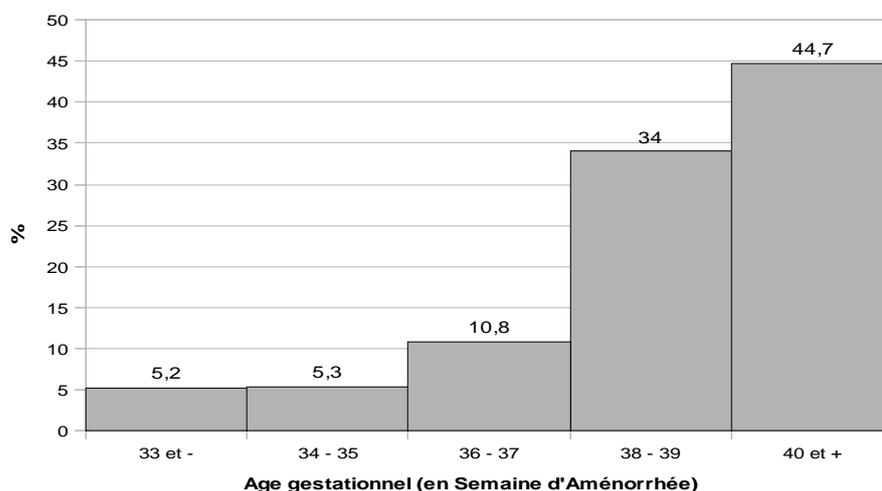
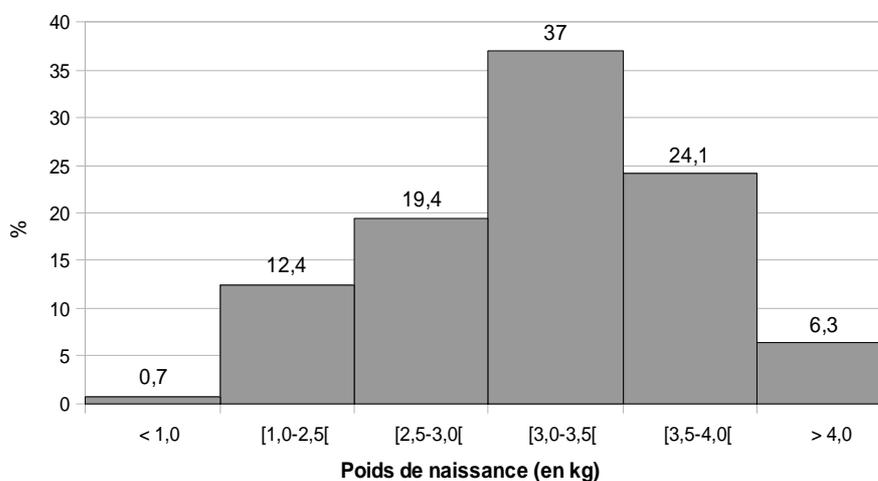


Figure 2: répartition (en %) des poids de naissance de la population étudiée



Il s'agissait principalement de grossesse simple. Les enfants inclus sont nés majoritairement après une mise en travail spontanée. La grande majorité des nouveau-nés sont nés par voie basse. Le prélèvement vaginal du 9^{ème} mois était négatif dans la majorité des cas et lorsqu'il était positif, le germe en cause était principalement le SGB. La moitié des enfants ont fait l'objet d'une antibiothérapie anténatale qui était incomplète dans la moitié des cas. Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau III.

Tableau III : Déroulement de la grossesse et de l'accouchement dans la population générale

Déroulement de la grossesse et accouchement	Total (N=3774)	(%)
Antécédent d'IMF	102	(2,7)
Type de grossesse		
Singleton	3616	(95,8)
Gémellaire et +	158	(4,2)
Gémellaire MCMA	2	(1,3)
Gémellaire MCBA	33	(21,3)
Gémellaire BCBA	120	(77,4)
Prélèvement vaginal du 9ème mois		
Non fait	635	(16,8)
Fait	3139	(83,2)
Positif	785	(25)
SGB	670	(85,4)
Autre	115	(14,6)
Négatif	2354	(75)
Antibiothérapie maternelle per partum		
Absence	1878	(49,8)
Faite	1896	(50,2)
≥ 2 doses	827	(43,7)
1 dose	1066	(56,3)
Mise en travail spontanée	2740	(72,8)
Déclenchement	818	(21,7)
Césarienne avant travail	216	(5,7)
Mode d'accouchement		
voie basse simple	2434	(64,5)
voie basse instrumentale	589	(15,6)
Césarienne	751	(19,9)
Suspicion chorioamniotite clinique	46	(1,2)
Chorioamniotite histologique	64	(1,7)
Modérée	34	(53,1)
Sévère	30	(46,9)
Terme moyen de naissance	39,0 ± 2,5	
Terme ≥ 37 SA	3212	(85,1)
Poids de naissance moyen (g)	3158,1 ± 648,3	
Score d'APGAR	9,8 ± 0,8	
APGAR à 5 minutes < 7	49	(1,3)

IMF : Infection materno-fœtale ; MCMA: Mono-choriale mono-amniotique ;
MCBA: Mono-choriale bi-amniotique ; BCBA: Bi-choriale bi-amniotique ; g : grammes.

1.2 Selon les centres

On observait des disparités significatives entre les centres. Le centre 1 incluait significativement plus de nouveau-nés pour anomalies du rythme cardiaque fœtal ou anoxie

sans cause obstétricale retrouvée, pour ouverture de la poche des eaux de plus de 12 heures mais moins de 18 heures, pour des nouveau-nés prématurés avant 35 SA et pour absence de prélèvement vaginal que les autres centres. Les nouveau-nés inclus pour présence de liquide amniotique teinté ou méconial sans cause obstétricale représentaient majoritairement les inclusions du centre 2, avec les nouveau-nés inclus pour rupture prématurée des membranes avant 37 SA. Les nouveau-nés inclus pour prélèvement vaginal à SGB avec une antibiothérapie maternelle incomplète étaient plus fréquents dans les centres 2 et 3 que dans le centre 1. On observe que les populations du centre 2 et du centre 3 sont globalement plus similaires entre elles, qu'avec celle du centre 1 (cf. tableau IV).

Tableau IV: Critères d'inclusion selon les centres

	Centre 01 N=1451 (%)		Centre 02 N=652 (%)		p 02 versu s 01	Centre 03 N=1671 (%)		p 02 versu s 03	p 01 versus 03
Tableau évocateur de chorioamniotite	19	(1,3)	6	(0,9)	0,4	-	-	<0,01	<10⁻⁴
Jumeau atteint d'une INP	-	-	-	-		-	-		
Température maternelle avant ou en début de travail >38°C	163	(11,2)	28	(4,3)	<10⁻⁴	105	(6,3)	0,06	<10⁻⁴
Durée d'ouverture de la poche des eaux > à 18h	383	(26,4)	125	(19,1)	<10⁻⁴	300	(17,9)	0,5	<10⁻⁴
Rupture prématurée des membranes avant 37 SA	86	(5,9)	118	(18,0)	<10⁻⁴	19	(1,1)	<10⁻⁴	<10⁻⁴
Durée d'ouverture de la poche des eaux de 12h mais < 18h	334	(23,6)	59	(9,0)	<10⁻⁴	142	(8,5)	0,7	<10⁻⁴
Anomalies du rythme cardiaque fœtal ou anoxie périnatale inexpliquée	482	(33,2)	115	(17,6)	<10⁻⁴	318	(19,0)	0,4	<10⁻⁴
Liquide amniotique teinté ou méconial sans cause obstétricale	340	(23,4)	274	(41,9)	<10⁻⁴	506	(30,3)	<10⁻⁴	<10⁻⁴
Prématurité spontanée <37 SA et/ou ≥ 35 SA	97	(6,7)	38	(5,8)	0,5	76	(4,5)	0,2	<0,01
Prématurité spontanée < 35 SA	139	(9,6)	28	(4,3)	<10⁻⁴	46	(2,8)	0,06	<10⁻⁴
T° > 37°C ou < 35°C chez le nouveau-né	-	-	27	(4,1)		1	(0,1)	<10⁻⁴	1,0
Signes hémodynamiques	2	(0,1)	2	(0,3)	0,6	19	(1,1)	0,06	<0,01
Signes respiratoires	9	(0,6)	15	(2,3)	<0,01	3	(0,2)	<10⁻⁴	0,05
Signes neurologiques	-	-	-	-		-	-		
Signes cutanés (éruption, purpura)	-	-	3	(0,5)		-	-		
PV positif à SGB en dehors d'une antibiothérapie maternelle complète	46	(3,2)	82	(12,5)	<10⁻⁴	208	(12,4)	0,9	<10⁻⁴
Pas de résultat de PV	423	(29,2)	68	(10,4)	<10⁻⁴	144	(8,6)	0,2	<10⁻⁴
Autres	65	(4,5)	45	(6,9)		575	(34,4)		
Pas de critères retrouvés	0	(0)	2	(0,3)	0,09	13	(0,8)	0,3	<0,01

INP: Infection néonatale précoce ; SA: Semaines d'aménorrhée PV: prélèvement vaginal

SGB: Streptocoque du groupe B

On retrouvait des populations très significativement différentes pour l'âge gestationnel et le poids de naissance selon les centres avec plus de prématurés dans le centre 1. Les enfants présentaient également une moins bonne adaptation à la vie extra-utérine dans le centre 1 par rapport aux autres centres. Le nombre de nouveau-nés symptomatiques n'était pas significativement différent entre les centres 1 et 3 mais ils étaient plus nombreux dans le centre 2 (Cf. tableau V).

Tableau V: Description de la population générale selon les centres

	Centre 01 n=1451 (%)	Centre 02 n=652 (%)	Centre 03 n=1671 (%)	p
AG moyen (SA)	38,4 ± 3,1	39,3 ± 2,3	39,5 ± 1,9	<10⁻⁸
33 et -	143 (9,9)	17 (2,6)	36 (2,2)	<10⁻⁴
34 – 35	114 (7,9)	34 (5,2)	51 (3,1)	
36 – 37	165 (11,4)	71 (10,9)	172 (10,3)	
38 – 39	475 (32,8)	210 (32,2)	598 (35,8)	
40 et +	553 (38,1)	320 (49,1)	814 (48,7)	
Prématurés < 37 SA (%)	323 (22,3)	81 (12,4)	157 (9,4)	<10⁻⁴
PN moyen (g)	3001,3 ± 748,2 (330-5000)	3238,7 ± 592,8 (820-4825)	3262,9 ± 540,1 (860-6050)	<10⁻⁸
<1000 g	20 (1,4)	5 (0,8)	1 (0,1)	<0,01
1000-2499 g	292 (20,1)	52 (0,8)	122 (7,3)	<0,01
≥ 2500g	1139 (78,5)	593 (91,2)	1548 (92,6)	<0,01
Score d'APGAR	9,7+/-1,1	9,8+/-0,7	9,9+/-0,4	<10⁻⁸
APGAR à 5 minutes < 7 (%)	39 (2,7)	5 (0,8)	5 (0,3)	<0,01
Nouveau-nés symptomatiques	161 (11,1)	102 (15,6)	158 (9,4)	<0,01

SA : semaines d'aménorrhées ; PN : poids de naissance ; g : grammes

Le centre 1 comptait plus de grossesses multiples que les autres centres. On y observait significativement plus de césarienne après déclenchement et on y comptait également un nombre de chorioamniotite histologique plus important, alors que c'est dans le centre 2 qu'il y avait le plus de suspicions de chorioamniotites cliniques. Le prélèvement vaginal du 9^{ème} mois était plus souvent positif dans les centres 2 et 3 et plus souvent manquant dans le centre 1, mais le SBG était le germe majoritaire seulement dans le centre 3. En cas de positivité du prélèvement vaginal du 9^{ème} mois, l'antibioprophylaxie était complète plus souvent dans le centre 2, et incomplète dans les centres 1 et 3 (cf. tableau VI).

Tableau VI: Déroulement de la grossesse et de l'accouchement selon les centres

Déroulement de la grossesse et accouchement	Centre 01 N=1451 (%)		Centre 02 N=652 (%)		p 01 versus 02	Centre 03 N=1671 (%)		p 02 versus 03	p 01 versus 03
Antécédent d'IMF	27	(1,9)	17	(2,6)	0,3	58	(3,5)	0,3	<0,05
Type de grossesse									
Singleton	1333	(91,9)	640	(98,2)	<10⁻⁴	1643	(98,3)	0,9	<10⁻⁴
Gémellaire et +	118	(8,1)	12	(1,8)		28	(1,7)		
Gémellaire MCMA	1	(0,9)	1	(8,3)		-	-		
Gémellaire MCBA	28	(24,3)	2	(16,7)		3	(10,7)		
Gémellaire BCBA	86	(74,8)	9	(75,0)		25	(89,3)		
Prélèvement vaginal du 9ème mois									
Non fait	423	(29,6)	68	(10,4)	<10⁻⁴	144	(8,6)	0,2	<10⁻⁴
Fait	1028	(70,8)	584	(89,6)		1527	(91,4)		
Positif	107	(7,4)	221	(33,8)	<10⁻⁴	457	(27,3)	<0,01	<10⁻⁴
SGB	96	(89,7)	153	(69,2)	<10⁻⁴	421	(92,1)	<10⁻⁴	0,4
Autre	11	(10,3)	68	(30,8)		36	(7,9)		
Négatif	921	(63,5)	363	(55,5)		1070	(64)		
Antibiothérapie maternelle per partum									
Non faite	726	(52,5)	286	(43,7)	<0,01	830	(49,6)	<0,05	0,1
Faite	689	(47,5)	366	(56,0)		839	(50,2)		
≥ 2 doses	255	(37,1)	191	(52,2)	<10⁻⁴	381	(45,4)	<0,05	<0,01
1 dose	433	(62,9)	175	(47,8)		458	(54,6)		
Mise en travail spontanée	918	(63,3)	458	(70,2)	<0,01	1364	(81,6)	<10⁻⁴	<10⁻⁴
Voie basse simple	564	(61,4)	389	(84,9)	<10⁻⁴	1003	(73,5)	<10⁻⁴	
Voie basse instrumentale	162	(17,6)	58	(12,7)		210	(15,4)		
Césarienne	192	(20,9)	11	(2,4)		151	(11,1)		
Déclenchement	414	(28,5)	171	(26,2)	<0,01	233	(13,9)	<10⁻⁴	<10⁻⁴
Voie basse simple	207	(50,0)	125	(73,1)	<10⁻⁴	146	(62,7)	<10⁻⁴	<10⁻⁴
Voie basse instrumentale	79	(19,1)	31	(18,1)		49	(21,0)		
Césarienne	128	(30,9)	15	(8,8)		38	(16,3)		
Césarienne avant travail	119	(8,2)	23	(3,5)	<0,01	74	(4,4)	<10⁻⁴	<10⁻⁴
Césarienne totale	439	(30,3)	49	(7,5)	<10⁻⁴	263	(15,7)	<10⁻⁴	<10⁻⁴
Suspicion chorioamniotite clinique	20	(1,4)	24	(3,7)	<0,01	2	(0,1)	<10⁻⁴	<10⁻⁴
Chorioamniotite histologique	55	(3,8)	9	(1,4)	<0,05	-	-		
Modérée	32	(58,2)	2	(22,2)	0,07	-	-		
Sévère	23	(41,8)	7	(77,8)		-	-		

IMF: Infection materno-foetale ; MCMA: Mono-choriale mono-amniotique ; MCBA: Mono-choriale bi-amniotique ; BCBA: Bi-choriale bi-amniotique.

1.3 Prise en charge de la population

Parmi les nouveau-nés suspects d'INP, il y avait plus d'hospitalisations dans le centre 1 que dans le centre 2 et 3. Ils sortaient majoritairement biens portants et à domicile (cf. tableau VII).

Tableau VII: Prise en charge des nouveau-nés selon les centres

	Centre 01 n=1451 (%)	Centre 02 n=652 (%)	p 01 versus 02	Centre 03 n=1671 (%)	P 02 versus 03	p 01 versus 03
Hospitalisation	377 (26)	115 (17,6)	<10⁻⁴	158 (9,4)	<10⁻⁴	<10⁻⁴
Soins intensifs	114 (30,2)	25 (21,7)	0,04	187 (11,2)	<0,05	<10⁻⁴
UK/ Néonatalogie	145 (38,5)	59 (51,3)		21 (11,2)		
Réanimation néonatale/pédiatrique	118 (31,3)	31 (27)		102 (54,5)		
Durée hospitalisation moyenne	24,5+/-28,9	15,2+/-19,9	<10⁻⁸	13,7+/-13,2	<10⁻³	<10⁻⁸
Etat de sortie						
Vivant	368 (97,6)	114 (99,1)	0,5	185 (98,9)	1,0	0,6
Bien portant	343 (91)	111 (96,5)	0,09	177 (94,7)	0,5	0,2
Séquelles	25 (6,6)	3 (2,6)		8 (4,3)		
Décès	9 (2,4)	1 (0,9)		2 (1,1)		
Mode de sortie						
Domicile	272 (72,1)	104 (90,4)	p <0,01	157 (84)	0,2	<0,01
CH Périphérique	55 (14,6)	9 (7,8)		16 (8,6)		
Autres	50 (13,3)	2 (1,7)		14 (7,5)		

UK : Unité kangourou ; CH : Centre Hospitalier

2. Population infectée

Dans la population étudiée de 3774 nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale, 64 nouveau-nés, soit 1,7% de la population a été classée comme infectée. Et parmi ces nouveau-nés infectés, 5 avaient une infection certaine soit 1,3 pour 1000, et 59 avaient une infection probable soit 16 pour 1000 (cf. figure 3). La répartition selon les centres est représentée dans la *figure 4*, on ne retrouvait pas de différence significative entre les centres.

Figure 3 : Flow-chart

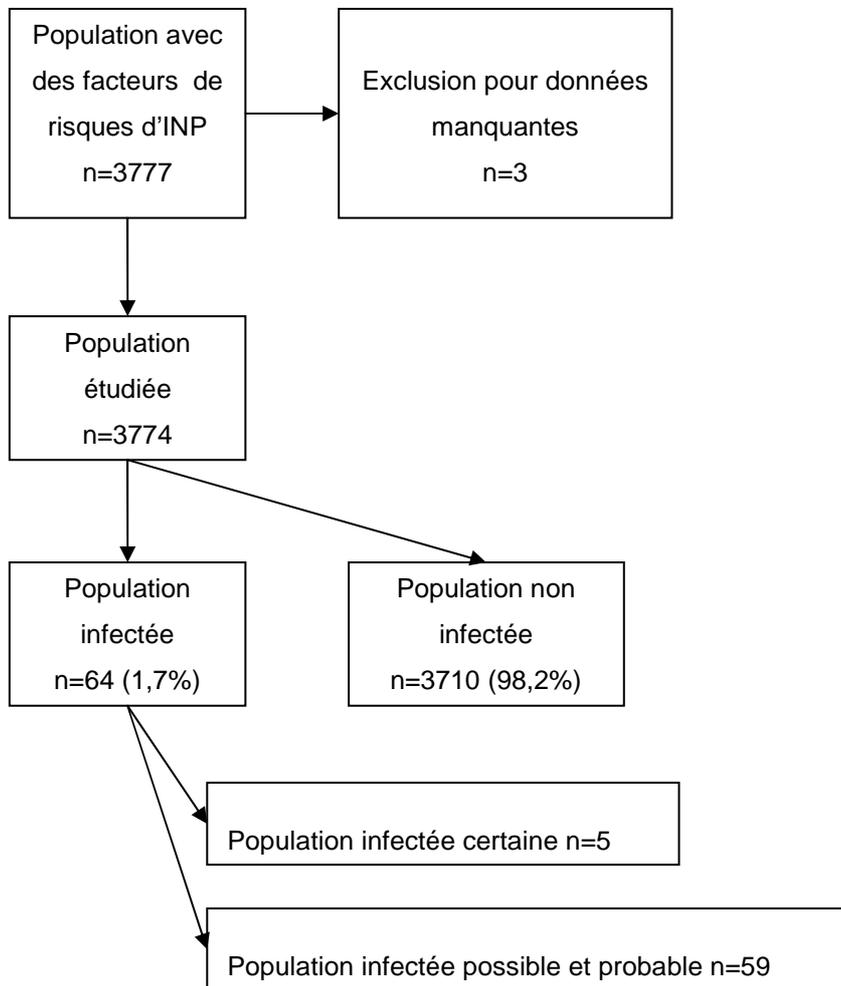


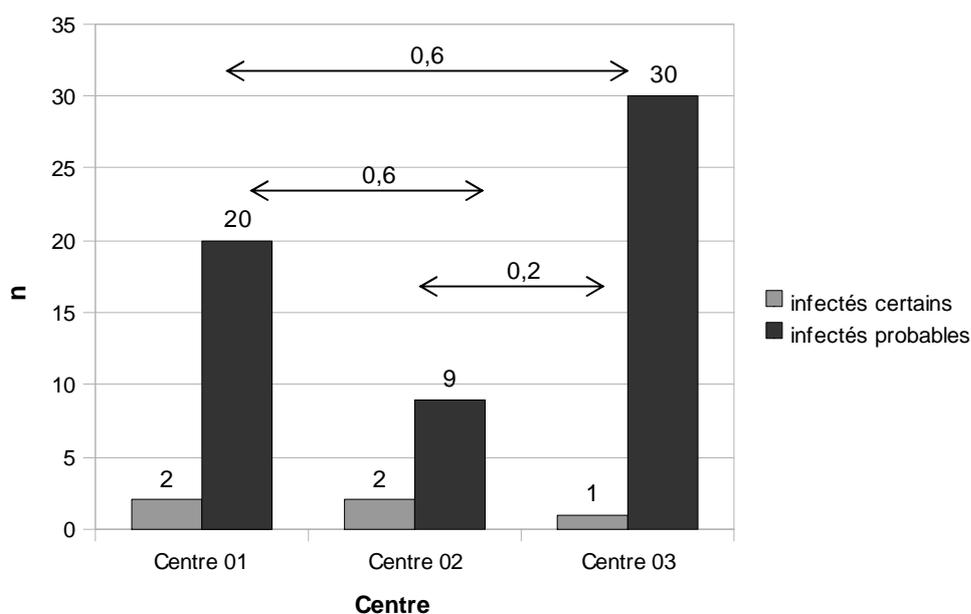
Tableau VIII: Concordance des avis des experts 1 et 2

Expert 2 \ Expert 1	Certain	Probable	Non-infecté
Certain	5	0	0
Probable	0	57	5
Non-infecté	0	20	3687

Kappa de Cohen = 0,84

On retrouve une très bonne concordance entre l'avis des deux experts chargés de définir le statut des nouveau-nés suspects d'infection ($K=0,84$). L'avis d'un troisième expert n'a été demandé que pour deux nouveau-nés qu'il a donc classé comme infectés probables.

Figure 4 : Répartition des nouveau-nés infectés selon les centres



La population infectée était principalement eutrophe et la grande majorité présentait une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Parmi les nouveau-nés infectés, environ deux tiers étaient à terme, 11 avait un prélèvement vaginal positif à SGB. Plus de la moitié avaient bénéficié d'une antibioprophylaxie anténatale qui était complète dans à peine un tiers des cas. La moitié des nouveau-nés infectés étaient asymptomatiques à deux heures de vie. (cf. tableau IX).

Tableau IX: Description de la population infectée

	Population infectée n=64 (%)
Age gestationnel moyen/médian (SA)	37,3/39
Prématurés	21 (32,3)
Poids de naissance moyen/médian (g)	2884/3015
Prélèvement vaginal positif à SGB	11 (17,2)
Antibioprophylaxie anténatale	39 (60,9)
Complète	11 (28,2)
Incomplète	28 (71,8)
Apgar <7 à 5min	4 (6,3)
Nouveau-nés symptomatiques	31 (48,4)
Examen direct du LG positif	37 (57,8)
Culture du LG positive	28 (43,8)
Hémoculture positive	8 (12,5)
Hospitalisation	62 (96,9)
Soins intensifs	14 (22,6)
UK/Néonatalogie	25 (40,3)
Réanimation Néonatale	23 (37,1)
Antibiothérapie	64 (100)
Décès	0

SA : Semaine d'Aménorrhée ; g=grammes ; SGB : Streptocoque du groupe B ; LG : Liquide gastrique ; UK : Unité Kangourou.

Tableau X: Description des nouveau-nés infectés certains

	cas n°1	cas n°2	cas n°3	cas n°4	cas n°5
Centre	1	1	2	2	3
Age gestationnel (SA+j)	35+5	41+2	39+5	34	41+4
Poids naissance (g)	2720	3460	3680	2100	3995
Prélèvement vaginal	non fait	-	-	+ E.coli	-
RPM	oui	non	Non	oui	non
Fièvre maternelle	non	oui	Non	non	non
Accouchement	VBI	VBI	VBS	césarienne	VBI
Antibiothérapie anténatale	oui, incomplète	oui, incomplète	Non	non	non
Symptôme	respiratoire	non	Respiratoire	respiratoire	respiratoire
LG+	-	+SGB	+SGB	+ E.coli	+SGB
HP+	mitis oralis	+SGB	+SGB	+ E.coli	+SGB
Hospitalisation	SI	UK	SI	SI	Réanimation Néonatale
Durée	14	8	10	14	9
Nombre de FDR	4	2	3	5	1

SA : Semaine d'aménorrhée ; j : jours ; g : grammes ; RPM : rupture prématurée des membranes ; LG : liquide gastrique ; HP : hémoculture périphérique ; FDR : facteurs de risque.

Cinq nouveau-nés présentaient une INP certaine, soit 1,3 pour 1000 de la population étudiée :

- 3 nouveau-nés présentaient une hémoculture positive à SGB.
- Un nouveau-né présentait une hémoculture positive à *Escherichia coli*.
- Un nouveau-né présentait une hémoculture positive à Streptocoque du groupe *mitis oralis*.

Parmi ces nouveau-nés, 2 nouveau-nés avaient une prématurité consentie inférieure à 35 SA, pour rupture prématurée des membranes et suspicion de chorioamniotite. Le prélèvement vaginal maternel du 9^{ème} mois était positif à E. coli pour un de ces nouveau-nés, négatifs pour trois d'entre eux et absent pour le dernier. Une antibiothérapie anténatale a été réalisée lorsque le prélèvement vaginal était positif à E. coli et également chez un deuxième nouveau-né pour fièvre maternelle pendant le travail. Dans les 2 cas, une seule dose d'antibiotique a été administrée.

Le nombre de facteurs de risque d'infection néonatale précoce allait de un seul pour le cas n°5, à 5 pour le cas n°4. Quatre nouveau-nés présentaient des symptômes respiratoires. Ils ont tous été hospitalisés, pendant une période de huit à quatorze jours. Ils ont tous bien évolué cliniquement et sans séquelle après traitement antibiotique pendant l'hospitalisation.

59 nouveau-nés présentaient une INP probable ou possible, soit 16 pour 1000 de la population étudiée : il s'agissait principalement de nouveau-nés à terme et eutrophes. Une chorioamniotite histologique était retrouvée chez 8 de ces nouveau-nés. 3 avait une hémoculture périphérique positive à *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus hominis*, et *micrococcus luteus* considérés comme contaminants. Environ la moitié étaient symptomatiques à 2 heures de vie, et il s'agissait de symptômes respiratoires dans la majorité des cas.

3. Examens complémentaires selon les centres

3.1 Population totale

La prise en charge diagnostique des nouveau-nés suspects d'INP est différente de manière significative entre les centres. En effet les nouveau-nés faisaient plus fréquemment l'objet de bilans infectieux dans le centre 2 que dans le centre 1 et le centre 3. Le centre 1 réalisait significativement plus d'hémoculture périphérique que les centres 2 et 3. On peut également observer que le centre 1 réalise significativement beaucoup plus de placentoculture que dans les centres 2 et 3, car le prélèvement est réalisé systématiquement avec le prélèvement du liquide gastrique. Le dosage de la PCT est intégré dans les protocoles du centre 1 et du centre 3 (cf. tableau XI).

Tableau XI: Examens biologiques et bactériologiques selon les centres

Examens complémentaires	Centre 01 n=1451 (%)	Centre 02 n=652 (%)	p 01 versus 02	Centre 03 n=1671 (%)	p 02 versus 03	p 01 versus 03
Liquide gastrique	1401 (96,6)	647 (99,2)	<0,01	1665 (99,6)	0,2	<10 ⁻⁴
Placentoculture	1401 (96,6)	11 (1,7)	<10 ⁻⁴	76 (4,5)	<0,01	<10 ⁻⁴
Bilan sanguin	479 (33)	530 (81)	<10 ⁻⁴	384 (23)	<10 ⁻⁴	<10 ⁻⁴
1	194 (13,4)	351 (53,8)		244 (14,6)		
2	185 (12,7)	69 (10,6)		62 (3,7)		
3	100 (6,9)	108 (16,6)		78 (4,7)		
Procalcitonine	1415 (97,5)	388 (59,5)	<10 ⁻⁴	1642 (98,3)	<10 ⁻⁴	0,1
Hémoculture périphérique	383 (26,4)	115 (17,6)	<10 ⁻⁴	210 (12,6)	<0,01	<10 ⁻⁴
Ponction lombaire	9 (0,6)	5 (0,8)	0,8	10 (0,6)	0,8	1,0

3.2 Population infectée

Dans la prise en charge des nouveau-nés infectés, quasiment la totalité des nouveau-nés a fait l'objet d'un prélèvement de liquide gastrique, d'un bilan sanguin et d'une hémoculture périphérique. Les examens complémentaires réalisés sur la population infectée ne sont pas significativement différents selon les centres, mise à part que le centre 1 réalise significativement plus de placentoculture que les centres 1 et 2. Et concernant le dosage de la PCT, tous les nouveau-nés infectés du centre 1 et 3 en ont fait l'objet contre moins de la moitié dans le centre 2 (cf. tableau XII)

Tableau XII: Examens biologiques et bactériologiques de la population infectée

Examens complémentaires	Centre 01 n=22 (%)	Centre 02 n=11 (%)	p 01 versus 02	Centre 03 n=31 (%)	p 02 versus 03	p 01 versus 03	Total
Liquide gastrique	21(95,5)	11 (100)	1,0	31 (100)		0,4	63 (98,4)
Placentoculture	21(95,5)	1 (9,1)	<10 ⁻⁴	5 (16,1)	1,0	<10 ⁻⁴	27 (42,2)
Bilan sanguin	22 (100)	11 (100)	0,3	31 (100)			64 (100)
1	0 (0)	0 (0)		6 (19,4)			6 (9,4)
2	4 (18,2)	0 (0)		10 (32,3)			14 (21,9)
3	18 (81,8)	11 (100)		15 (48,4)			44 (68,8)
Procalcitonine	22 (100)	5 (45,5)	<0,01	31 (100)	<0,01		58 (90,6)
Hémoculture périphérique	22 (100)	9 (81,8)	0,1	31 (100)	0,6	0,3	59 (92,2)
Ponction lombaire	5 (22,7)	5 (45,5)	0,2	5 (16,1)	0,09	0,8	15 (23,4)

4. Epidémiologie bactérienne

11 à 21 % des cultures des liquides gastriques sont positives. Pour le centre 1 seules 10 % des cultures placentaires sont positives, ce qui est significativement inférieur aux autres centres où les indications sont plus limitées. Les hémocultures positives sont réparties de manière équivalente entre les centres (cf. tableau XVII).

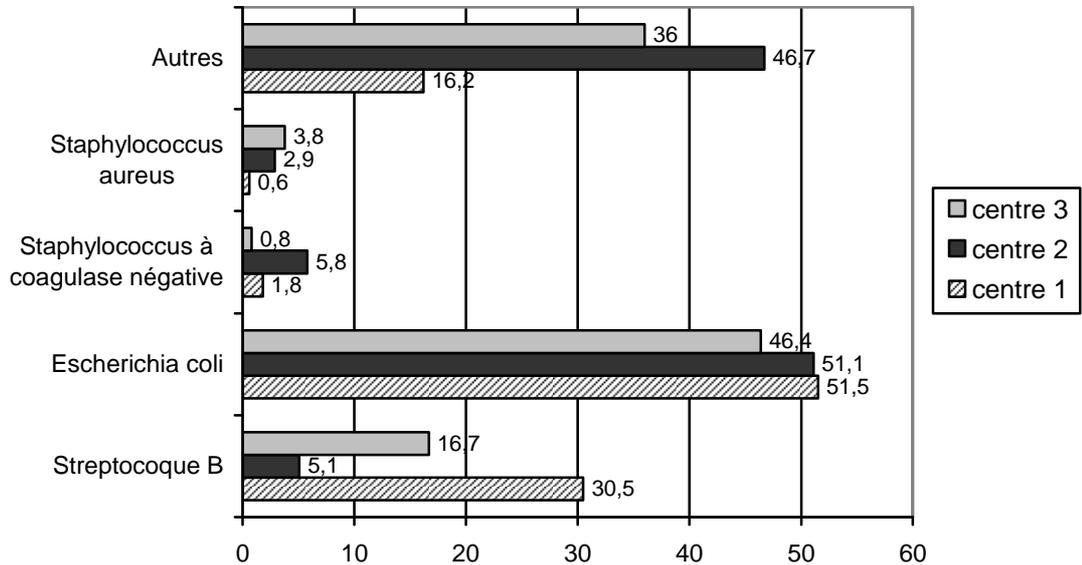
Tableau XIII: Epidémiologie bactérienne de la population

Examens complémentaires	Centre 01 n=1451 (%)		Centre 02 N=652(%)		p 01 versus 02	Centre 03 n=1671 (%)		p 02 versus 03	p 01 versus 03
Liquide gastrique	1401	(96,6)	647	(99,2)	<0,01	1665	(99,6)	0,2	<10⁻⁴
Examen direct positif	228	(16,3)	177	(27,4)	<10⁻⁴	244	(14,7)	<10⁻⁴	0,2
Cocci +	75	(32,9)	28	(15,8)		43	(17,6)		
Cocci -	1	(0,4)	0	(0,0)		1	(0,4)		
Bacille +	46	(20,2)	156	(88,1)		184	(75,4)		
Bacille -	26	(11,4)	23	(13)		28	(11,5)		
Lactiques	94	(41)	0	(0,0)		0	(0,0)		
culture positive	167	(11,9)	137	(21,2)	<10⁻⁴	239	(14,4)	<0,01	0,05
SGB	51	(30,5)	7	(5,1)	<10⁻⁴	40	(16,7)	<0,01	<0,01
E. Coli	86	(51,5)	70	(51,1)	0,9	111	(46,4)	0,4	0,3
Staph coag neg	3	(1,8)	8	(5,8)	0,07	2	(0,8)	<0,01	0,4
Staphylococcus aureus	1	(0,6)	4	(2,9)	0,01	9	(3,8)	0,8	0,05
Autres	27	(16,2)	64	(46,7)	<10⁻⁴	86	(36)	<0,05	<10⁻⁴
Placentoculture	1401	(96,6)	11	(1,7)	<10⁻⁴	76	(4,5)	<0,01	<10⁻⁴
Examen direct positif	89	(6,4)	2	(18,2)	<10⁻⁴	1	(1,3)	<0,05	0,08
Cocci +	47	(52,4)	0	(0,0)		1	(100)		
Cocci -	-	-	-	-		-	-		
Bacille +	2	(2,2)	0	(0,0)		0	(0,0)		
Bacille -	42	(47,2)	2	(100)		0	(0,0)		
Lactiques	-	-	-	-		-	-		
culture positive	140	(10)	5	(45,5)	<10⁻⁴	13	(17,1)	<0,05	0,05
SGB	46	(32,9)	0	(0,0)	0,2	2	(15,4)	1,0	0,3
E. Coli	71	(50,7)	2	(40)	0,7	6	(46,2)	1,0	0,7
Staph coag neg	1	(0,7)	0	(0,0)	1,0	0	(0,0)		1,0
Staphylococcus aureus	5	(3,6)	0	(0,0)	1,0	0	(0,0)		1,0
Autres	18	(12,9)	3	(60)	<0,01	7	(53,8)	1,0	<0,01
Hémoculture périphérique	383	(26,4)	115	(17,6)	<10⁻⁴	210	(12,6)	<0,01	<10⁻⁴
Examen direct positif	13	(3,4)	3	(2,6)	1,0	12	(5,7)	0,3	0,2
Cocci +	12	(92,3)	2	(66,7)		11	(91,7)		
Cocci -	-	-	-	-		-	-		
Bacille +	1	(7,7)	0	(0,0)		0	(0,0)		
Bacille -	0	(0,0)	1	(33,3)		1	(8,3)		
Lactiques	-	-	-	-		-	-		
Culture positive	13	(3,4)	3	(2,6)	1,0	11	(5,2)	0,4	0,3
SGB	1	(7,7)	1	(33,3)	0,4	1	(9,1)	0,5	1,0
E. Coli	0	(0,0)	1	(33,3)	0,2	0	(0,0)	0,2	
Staph coag neg	4	(30,8)	0	(0,0)	0,5	1	(9,1)	1,0	0,3
Staphylococcus aureus	-	-	-	-		-	-		
Autres	8	(61,5)	1	(33,3)	0,6	9	(81,8)	0,2	0,4
Ponction lombaire	9	(0,6)	5	(0,8)	0,8	10	(0,6)	0,8	1,0
Examen direct positif	-	-	-	-		-	-		
Culture positive	-	-	-	-		-	-		

SBG : Streptocoque du groupe B ; E. coli : Escherichia coli ; Staph coag neg : Staphylococcus à coagulase négative.

4.1 Pour le liquide gastrique

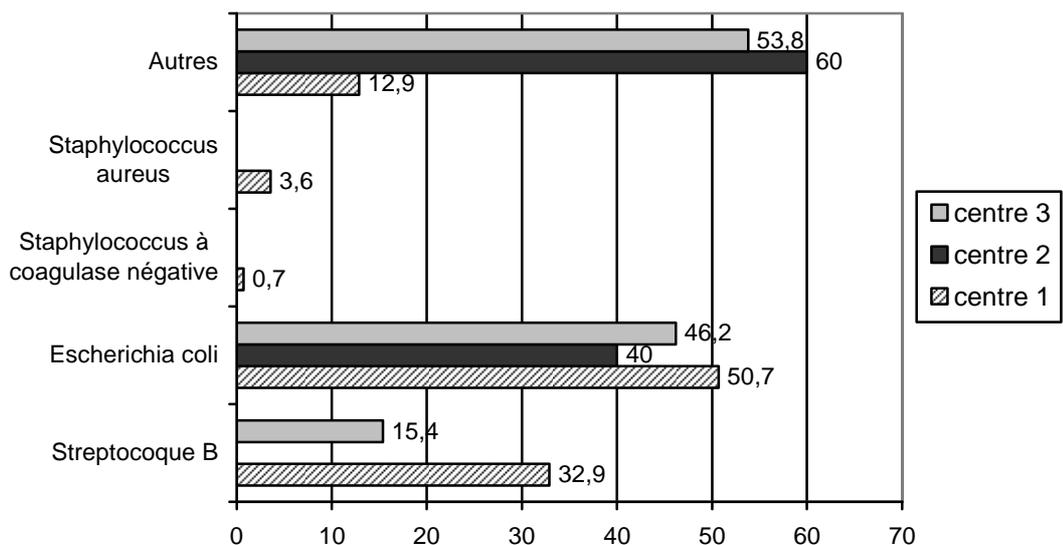
Figure 5: Répartition des germes (en %) du liquide gastrique selon les centres



On retrouvait significativement plus d'examen directs et de cultures positifs dans le centre 2. Pour les trois centres, le principal germe retrouvé était *Escherichia coli*.

4.2 Pour la placentoculture

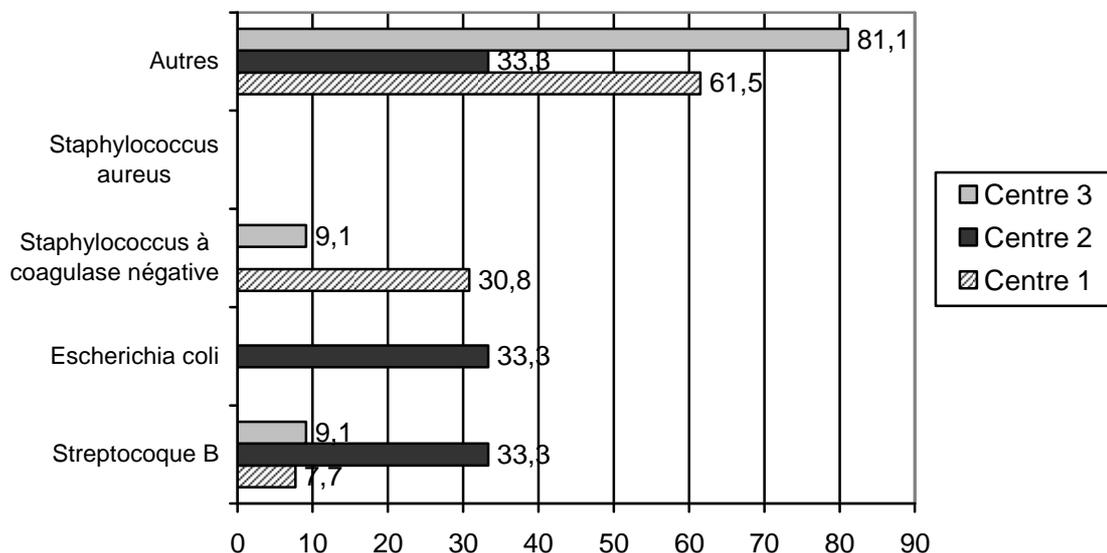
Figure 6 : Répartition (en %) des germes de la placentoculture selon les centres



Dans le centre 1, 1401 nouveau-nés en ont fait l'objet, soit la quasi-totalité. Dans le centre 1 il est réalisé en association avec le liquide gastrique, ce qui n'est pas le cas dans les centres 2 et 3 qui réalisent donc très significativement moins de placentoculture. La culture est plus souvent positive dans les centres 2 et 3 par rapport au centre 1, et significativement plus souvent positive dans le centre 2 par rapport au centre 3. Le germe le plus fréquemment isolé est comme pour le liquide gastrique, *Escherichia coli*.

4.3 Pour l'hémoculture périphérique

Figure 7 : Répartition des germes (en %) de l'hémoculture périphérique selon les centres



Elle était réalisée significativement plus souvent dans le centre 1. Il n'y avait pas de différence significative selon les centres pour les résultats. On retrouve un fort taux d'hémoculture contaminées par des staphylocoques à coagulase négative dans le centre 1.

4.4 Epidémiologie bactérienne de la population infectée

Tableau XIV: Epidémiologie bactérienne de la population infectée

Examens complémentaires	Centre 1 n=22 (%)	Centre 2 N=11 (%)	p 01 versus 02	Centre 3 n=31 (%)	p 02 versus 03	p 01 versus 03
Liquide gastrique	21 (95,5)	11 (100)	0,4	31 (100)		0,4
Examen direct positif	14 (66,7)	9 (81,8)	0,1	14 (45,2)	0,08	0,2
Cocci +	7 (50)	2 (22,2)		8 (57,1)		
Bacille +	3 (21,4)	5 (55,6)	0,6	5 (35,7)		
Bacille -	3 (21,4)	4 (44,4)	0,5	2 (14,3)		
Lactiques	2 (14,3)	-		-		
culture positive	10 (45,5)	6 (54,5)	0,6	12 (38,7)	0,5	0,6
SGB	6 (60)	2 (33,3)	0,5	6 (50)	0,6	0,7
E. Coli	2 (20)	2 (33,3)	1,0	2 (16,7)	0,6	1,0
Staph coag neg	-	-		-		
Staphylococcus aureus	-	-		-		
Autres	2 (20)	2 (33,3)	0,7	5 (41,5)	1,0	0,4
Placentoculture	21 (95,5)	1 (9,1)	<10⁻⁴	5 (16,1)	1,0	<10⁻⁴
Examen direct positif	7 (31,8)	1 (9,1)	0,3	-	0,2	0,3
Cocci +	6 (85,7)	-		-		
Bacille +	-	-		-		
Bacille -	1 (14,3)	1 (100)		-		
Lactiques	-	-		-		
culture positive	7 (31,8)	1 (9,1)	0,3	3 (9,7)	1,0	0,3
SGB	6 (85,7)	-	<0,01	-		<0,05
E. Coli	-	1 (100)	0,5	2 (66,7)	1,0	0,07
Staph coag neg	-	-		-		
Staphylococcus aureus	-	-		-		
Autres	1 (14,3)	-	1,0	2 (66,7)	1,0	0,2
Hémoculture périphérique	22 (100)	9 (81,8)	0,3	28 (90,3)	0,6	0,3
Examen direct positif	4 (18,2)	2 (22,2)	1,0	2 (7,1)	0,2	0,4
Cocci +	4 (100)	1 (50)		2 (100)		
Bacille +	-	-		-		
Bacille -	-	1 (50)		-		
Lactiques	-	-		-		
culture positive	4 (18,2)	2 (22,2)	1,0	2 (7,1)	0,2	0,4
SGB	1 (25)	1 (50)	1,0	1 (50)	1,0	1,0
E. Coli	-	1 (50)	0,33	-	1,0	
Staph coag neg	-	-		-		
Staphylococcus aureus	-	-		-		
Autres	3 (75)	-	0,4	1 (50)	1,0	1,0
Ponction lombaire	5 (22,7)	5 (45,5)	0,2	5 (16,1)	0,09	0,7
Examen direct positif	-	-		-		
culture positive	-	-		-		

SBG : Streptocoque du groupe B ; E. coli : Escherichia coli ; Staph coag neg : Staphylococcus à coagulase négative.

Parmi la population infectée, les résultats ne sont significativement pas différents, mis à part que le centre 1 retrouve significativement plus de cultures de placentocultures positives à E. coli que les autres centres. Le germe le plus fréquemment identifié est le Streptocoque du groupe B.

Figure 8 : Epidémiologie bactérienne du liquide gastrique de la population infectée

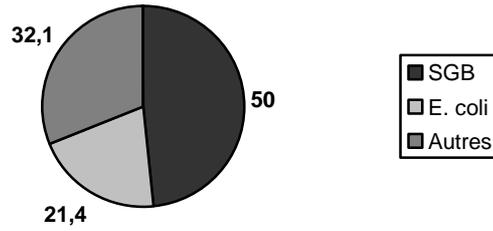


Figure 9: Epidémiologie bactérienne de la placentoculture pour la population infectée

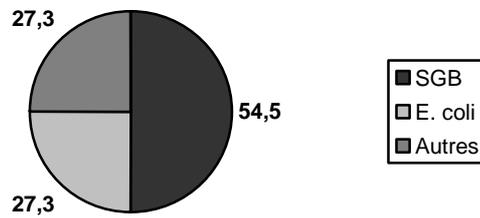
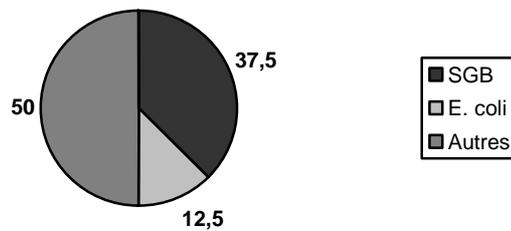


Figure 10 : Epidémiologie bactérienne de l'hémoculture pour la population infectée



5. Antibiothérapie

5.1 Population totale

Parmi les nouveau-nés inclus, la moitié a reçu une antibiothérapie anténatale et moins de la moitié d'entre elles étaient complètes. Un dixième de la population a reçu une antibiothérapie post-natale, qui était inférieure à 3 jours dans deux tiers des cas. La majorité a été traitée par monothérapie, et environ un tiers des nouveau-nés a fait l'objet d'une trithérapie. Les principaux antibiotiques utilisés étaient des Bêta-lactamines : des céphalosporines en majorité, et également de l'amoxicilline. Les antibiotiques étaient très majoritairement administrés en intraveineuse (cf. tableau XIII).

Tableau XV: Antibiothérapie de la population générale

Antibiothérapie	Total	n(%)
Anténatale	1896	(50,2)
1 dose	1066	(56,3)
≥ 2 doses	827	(43,7)
Néonatale	392	(10,4)
< 3 jours	294	(75,0)
≥ 3 jours	98	(25,0)
Monothérapie	217	(55,4)
Bithérapie	60	(15,3)
Trithérapie ou +	115	(29,3)
Types d'antibiotiques :		
Amoxicilline	188	(48)
< 3 jours	91	(48,4)
≥ 3 jours	97	(51,6)
Céphalosporines	320	(81,6)
< 3 jours	230	(71,9)
≥ 3 jours	90	(28,1)
Aminosides	144	(36,7)
< 3 jours	121	(83,4)
≥ 3 jours	24	(16,6)
Autres	34	(8,9)

5.2 Selon les centres

Parmi les nouveau-nés suspects d'INP, l'antibiothérapie anténatale était majoritairement et significativement plus souvent complète dans le centre 2. Le centre 3 a administré significativement moins d'antibiothérapies post-natales que les autres centres. Le

centre 1 traitait majoritairement par monothérapie alors que le centre 2 traitait majoritairement par trithérapie. La durée du traitement variait également de manière significative entre les centres. Les nouveau-nés du centre 1 et du centre 2 étaient majoritairement sous antibiotiques pendant une période de moins de trois jours contrairement aux nouveau-nés du centre 3 qui étaient majoritairement sous antibiotiques pendant une période supérieure à trois jours. On observe des différences significatives sur les antibiotiques utilisés entre les centres ainsi que sur leur durée d'administration. En effet, les centres 2 et 3 administraient significativement plus d'amoxicilline que le centre 1. Mais dans le centre 2 la durée d'utilisation était majoritairement inférieure à trois jours alors qu'elle était supérieure à trois jours dans le centre 3. Concernant l'utilisation des céphalosporines, le centre 3 les utilisait significativement moins, et pendant une période supérieure à trois jours, alors que la quasi totalité en recevaient dans les centres 1 et 2, mais leur utilisation y était majoritairement inférieure à trois jours. Les aminosides eux, étaient significativement plus utilisés dans le centre 2 (cf. tableau XIV).

Tableau XVI: Antibiothérapie selon les centres

Antibiothérapie	Centre 01 n=1451 (%)	Centre 02 n=652 (%)	p 01 versus 02	Centre 03 n=1671 (%)	p 02 versus 03	p 01 versus 03
Anténatale	689 (47,5)	366 (56,1)	<10⁻⁴	841 (50,3)	0,1	0,1
1 dose	433 (62,9)	175 (47,8)	<10⁻⁴	458 (54,6)	<0,01	<0,01
≥ 2 doses	255 (37,1)	191 (52,2)		381 (45,4)		
Néonatale	195 (13,4)	95 (14,5)	0,5	102 (6,1)	<10⁻⁴	<10⁻⁴
< 3 jours	161 (82,6)	92 (96,8)	<0,01	41 (40,2)	<10⁻⁴	<10⁻⁴
≥ 3 jours	34 (17,4)	3 (3,2)		61 (59,8)		
Monothérapie	165 (84,6)	2 (2,1)	<10⁻⁴	50 (49,0)	<10⁻⁴	<10⁻⁴
Bithérapie	24 (12,3)	6 (6,3)		30 (29,4)		
Trithérapie ou +	6 (3,1)	87 (91,6)		22 (21,6)		
Types d'antibiotiques :						
Amoxicilline	24 (12,3)	92 (96,8)	<10⁻⁴	72 (70,6)	<10⁻⁴	<10⁻⁴
< 3 jours	10 (41,7)	65 (70,7)	<0,01	16 (22,2)	<10⁻⁴	0,06
≥ 3 jours	14 (58,3)	27 (29,3)		56 (77,8)		
Céphalosporines	188 (96,4)	90 (94,7)	0,6	42 (41,2)	<10⁻⁴	<10⁻⁴
< 3 jours	155 (82,4)	63 (70)	<0,05	12 (28,6)	<10⁻⁴	<10⁻⁴
≥ 3 jours	33 (17,6)	27 (30)		30 (71,4)		
Aminosides	8 (4,1)	92 (96,8)	<10⁻⁴	45 (43,1)	<10⁻⁴	<10⁻⁴
< 3 jours	7 (87,5)	90 (97,8)	0,1	24 (53,3)	<10⁻⁴	0,1
≥ 3 jours	1 (12,5)	2 (2,2)		21 (46,7)		
Autres	11 (5,6)	3 (3,2)	0,6	20 (19,6)	0,1	

5.3 Population infectée

5.3.1 Population totale

Parmi la population infectée, plus de la moitié a fait l'objet d'une antibiothérapie anténatale, qui était complète seulement dans moins d'un tiers des cas. Ils ont tous fait l'objet d'une antibiothérapie néonatale et majoritairement pendant une période supérieure à trois jours. Le traitement était plus fréquemment sous forme d'une monothérapie. Plus de la majorité a reçu un traitement par amoxicilline et céphalosporines pendant une période supérieure à trois jours. Et à peine la moitié a reçu des aminosides pendant une période inférieure à trois jours (cf. tableau XV).

Tableau XVII: Antibiothérapie de la population infectée

Antibiothérapie	Total	(%)
Anténatale	39	(60,9)
1 dose	28	(71,8)
≥ 2 doses	11	(28,2)
Néonatale	64	(100)
< 3 jours	23	(35,9)
≥ 3 jours	41	(64,1)
Monothérapie	26	(40,6)
Bithérapie	18	(28,1)
Trithérapie	20	(31,3)
Types antibiotiques:		
Amoxicilline	46	(71,9)
< 3 jours	2	(4,3)
≥ 3 jours	44	(95,7)
Céphalosporine	46	(71,9)
< 3 jours	5	(10,9)
≥ 3 jours	41	(89,1)
Aminosides	26	(40,6)
< 3 jours	21	(77,8)
≥ 3 jours	6	(22,2)
Autres	5	(7,8)

5.3.2 Selon les centres

On ne retrouve pas de différence significative d'antibioprophylaxie entre les centres pour la population infectée, mais elle est plus souvent complète dans le centre 2 que dans les centres 1 et 3. Il existe des différences significatives dans l'utilisation des antibiotiques néonataux entre les centres concernant le type d'antibiotique utilisé et la durée du traitement. En effet la période de traitement était majoritairement inférieure à trois jours dans le centre 2 contrairement aux centres 1 et 3 dont la période était majoritairement supérieure à trois jours. Le centre 1 utilisait majoritairement des céphalosporines pendant plus de 3 jours. Il utilisait significativement moins l'amoxicilline et les aminosides que les centres 2 et 3. Le centre 2 utilisait systématiquement une trithérapie comprenant de l'amoxicilline, des céphalosporines et des aminosides. Le centre 3 utilisait significativement moins de céphalosporines, et il utilisait significativement moins d'aminosides que le centre 2 mais plus que le centre 1 (cf. Tableau XVI).

Tableau XVIII : Antibiothérapie de la population infectée selon les centres

Antibiothérapie	Centre 01 n=22 (%)	Centre 02 n=11 (%)	p 01 versus 02	Centre 03 n=31 (%)	p 02 versus 03	p 01 versus 03
Anténatale	14 (63,6)	5 (45,5)	0,5	20 (64,5)	0,3	1,0
1 dose	11 (78,6)	1 (20)	<0,05	16 (80)	<0,05	1,0
≥ 2 doses	3 (21,4)	4 (80)		4 (20)		
Néonatale	22 (100)	11 (100)		31 (100)		
< 3 jours	3 (13,6)	10 (90,9)	<10⁻⁴	10 (32,3)	<0,01	0,2
≥ 3 jours	19 (86,4)	1 (9,1)		21 (67,7)		
Monothérapie	14 (63,6)	0 (0,0)		12 (38,7)		
Bithérapie	6 (27,3)	0 (0,0)		12 (38,7)		
Trithérapie	2 (9,1)	11 (0,0)		7 (22,6)		
Types antibiotiques:						
Amoxicilline	8 (36,4)	11 (100)	<0,01	27 (87,1)	0,6	<0,01
< 3 jours	0 (0)	2 (18,2)	0,5	0 (0)	0,07	
≥ 3 jours	8 (100)	9 (81,8)		27 (100)		
Céphalosporines	21 (95,5)	11 (100)	1,0	14 (45,2)	<0,01	<0,01
< 3 jours	2 (9,5)	3 (27,3)	0,3	0 (0)	0,07	0,5
≥ 3 jours	19 (90,5)	8 (72,7)		14 (100)		
Aminosides	1 (4,5)	11 (100)	<10⁻⁴	14 (45,2)	<0,01	<0,01
< 3 jours	1 (100)	10 (90,9)	1,0	10 (66,7)	0,2	1,0
≥ 3 jours	0 (0)	1 (9,1)		5 (33,3)		
Autres	2 (9,1)	0 (0)	0,5	3 (9,7)	0,6	1,0

QUATRIEME PARTIE : Discussion

Dans notre étude, nous montrons des pratiques significativement différentes en matière de prise en charge des INP sur le plan diagnostique et sur le plan thérapeutique, dans trois maternités de l'Ouest. Les différences concernant les examens diagnostics portent sur la réalisation d'une placentoculture, le nombre de bilans infectieux et le nombre d'hémoculture périphérique. Les différences concernant la prise en charge thérapeutique portent sur l'antibioprophylaxie anténatale et l'antibiothérapie postnatale dans sa durée, dans le type d'antibiotiques utilisés et dans le nombre d'antibiotiques associés. Ces différences témoignent d'une interprétation propre à chaque centre des recommandations publiées par l'ANAES en 2002 et de l'expérience personnelle des équipes depuis 13 ans.

Dans notre étude nous avons diagnostiqué 64 nouveau-nés infectés soit 17 ‰ de la population de l'étude. Parmi eux, on compte 5 infectés certains soit une incidence de 1,3 ‰ pour les infections certaines et de 1,6 ‰ pour les infections probables. Ces résultats sont supérieurs à ceux de la littérature. L'ANAES en 2002 parle d'une incidence de 1 à 4 ‰ d'infection néonatale certaine et de 3 à 8 ‰ d'infection néonatale probable [8]. En 2010 Joram et al parlent d'une incidence de 0,24 ‰ d'infection certaine et de 1,2 ‰ d'infection probable [3]. Cependant nos résultats, comme ceux de Joram et al, ont été obtenu à partir de la population de l'étude donc une population considérée comme à risque d'INP et non pas sur le nombre de naissance totale. Durant la période de notre étude, on enregistre 14940 naissances. L'exhaustivité de notre étude est d'environ 50 ‰. Si l'on recalcule l'incidence à partir du nombre de naissances totales, on retrouve une incidence de 4,3 ‰ d'INP, et de 0,6 ‰ d'infection certaine, ce qui se rapproche de l'incidence retrouvé dans les études américaines [2]. Les résultats microbiologiques observés dans cette étude confirment que les germes en cause dans les INP sont majoritairement le streptocoque B et E. coli. Le streptocoque B est le germe isolé dans 50% des liquides gastriques, des placentocultures et dans 37,5% des hémocultures chez les nouveau-nés infectés. E. coli est le second germe isolé dans 21% des liquides gastriques, 27% des placentocultures et 12% des hémocultures chez les nouveau-nés infectés. Stoll et al montrent que le SGB est le germe le plus fréquemment retrouvé dans les INP chez les nouveau-nés à terme [2]. On peut observer un problème de contamination plus fréquent des prélèvements du centre 1 par rapports aux autres centres. Un rappel du protocole d'asepsie des prélèvements serait nécessaire pour diminuer ce chiffre, qui entraine la mise en place d'antibiothérapie

probabiliste sur un résultat d'examen direct positif, en attente de la culture qui révèle le caractère non pathogène du germe.

Les points forts de notre étude sont que c'est une étude prospective et multicentrique, les données ont été recueillies sur 18 mois, ce qui a permis d'obtenir un grand échantillon (n=3777) avec des données actualisées. Cependant la comparaison des nouveau-nés suspects d'INP est délicate en raison de la différence majeure dans la population des femmes accouchées des trois centres de l'Ouest. Pourtant, certaines différences de prise en charge ne semblent pas être expliquées seulement par ce biais. En effet, concernant les facteurs de risque d'INP et donc les critères d'inclusion dans l'étude, le centre 1 compte plus de prématurés avant 35 SA (9,6%) , et donc cela peut expliquer que le poids de naissance moyen est le plus faible, que le prélèvement vaginal est plus souvent manquant (29,2%), et le nombre d'anomalies du rythme cardiaque fœtal ou anoxie sans cause obstétricale retrouvée (33,2%). Puopolo S. en 2012 montre que les nouveau-nés de 34 à 36 SA ont un risque deux à trois fois plus élevé d'INP que ceux nés à terme [32]. Pourtant, la proportion de nouveau-nés exposés à une antibiothérapie post natale n'est pas différente de celle du centre 2, et la proportion de nouveau-né traité par une monothérapie est significativement supérieure à celle des centres 2 et 3. Il serait intéressant de réaliser une analyse multivariée en ajustant sur l'âge gestationnel, pour voir si à âge gestationnel donné, les résultats seraient similaires ou non. Le liquide amniotique est plus souvent méconial (41,9%) dans le centre 2 et on y trouve plus de rupture prématurée des membranes avant 37 SA (18%). Pour le centre 3, le facteur de risque le plus fréquent est le liquide amniotique méconial (30,3%) mais on retrouve 34,4% des inclusions pour d'autres critères que ceux définis par l'ANAES. On peut donc supposer qu'une partie de ces nouveau-nés n'aurait pas du être inclus dans cette étude car ils n'étaient pas à considérer comme suspects d'INP. Bien que la majorité des accouchements soient des accouchements voie basse après un travail spontané, le centre 1 compte beaucoup plus de césariennes pendant le travail. En ce qui concerne l'antibioprophylaxie perpartum, les différences d'administration sont également significatives dans notre population. Environ la moitié des femmes a reçu une antibioprophyllaxie pendant le travail, mais elle était complète majoritairement seulement dans le centre 2 (52,2%).

On peut supposer que ces différences sont dues au fait que notre étude compare deux maternités de type III et une maternité de type II, qui ont donc à la base des profils de patientes différentes. Le nombre de nouveau-nés incluent pour suspicion d'INP est également plus faible pour le centre 2 (n=654) par rapport aux deux autres. Malgré ces différences de population, l'incidence de l'INP n'est pas significativement différente entre les centres. Mais 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. L'étude DIACORD est une étude de cohorte de 8000 nouveau-nés suspects d'IMF qui doit-être constituée dans le cadre d'une étude nationale en 2015.

Nous avons pu constater que le centre 1 couple systématiquement la placentoculture avec le liquide gastrique et donc quasiment tous les nouveau-nés suspects d'INP en font l'objet (96,6%). Or la HAS recommande cet examen uniquement en cas de suspicion d'infection hématogène à *Listeria monocytogenes* [8]. De plus les résultats de la culture ne sont disponibles qu'au bout de 48 à 72 heures, donc cet examen contribue peu au diagnostic de l'INP. Les recommandations publiées en 2012 par l'AAP indiquent que les prélèvements périphériques tels que la placentoculture ou l'examen du liquide gastrique n'ont aucune valeur diagnostique dans l'INBP et ne sont plus recommandés [14,33]. Nous retrouvons seulement 10% des cultures des placentocultures du centre 1 positives, ce qui est significativement inférieur aux centres 2 et 3, qui semblent donc utiliser cet examen à meilleur escient. Concernant le liquide gastrique qui est un geste invasif et potentiellement délétère pour l'enfant, il est réalisé en France quasiment systématiquement, malgré le fait que l'ANAES en 2002 lui définissait des performances modestes [8]. Mathilde COTTINEAU dans son mémoire de fin d'étude en 2011 montrait un taux de faux positif très important avec une VPP à 12% et une probabilité post-test positive nettement inférieure à celle de la PCT (12% versus 28%) [9]. Le centre 2 lui, réalise significativement plus de bilans infectieux, comprenant une NFS et un dosage de la CRP que les autres centres. Et les centres 2 et 3 réalisent significativement moins d'hémoculture périphérique que le centre 1. Le bilan infectieux est jugé peu contributif d'après la HAS, mais l'hémoculture est l'examen de référence pour confirmer une INP.

Dans cette étude si l'on part du nombre de naissance, un total d'environ 50% des nouveau-nés ont été considéré comme suspect d'IMF. Au CHU de Nantes, une étude réalisée de 2011 à 2012 comptait 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 [34]. Les recommandations de 2010 du CDC aux Etats-Unis 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 par Verani et al [35]. Une étude observationnelle sur les infections néonatales

(ETOI) réalisé dans 14 maternités de l'île de France en 2013, comparait les pratiques et les résultats qui auraient été obtenus si les recommandations de l'AAP 2012 avaient été appliquées. Avec les recommandations de l'ANAES, 46% des nouveau-nés auraient du faire l'objet de prélèvement bactériologique à la naissance contre zéro selon les recommandations de l'AAP, mais en réalité, un nouveau-né sur deux était prélevé en excès. Et concernant les prélèvements sanguins, plus d'un nouveau-né sur quatre était prélevé selon l'ANAES contre un sur cinq selon l'AAP [33]. Une mise à jour des recommandations semble nécessaire pour diminuer ou supprimer ces prélèvements bactériologiques qui ont un intérêt diagnostique limité et qui ont un impact économique important.

Pour notre population, l'antibiothérapie post-natale est différente selon les centres. Le centre 3 administre significativement moins d'antibiotiques alors qu'on ne retrouve pourtant pas de différence dans l'incidence des INP. Pour le centre 1 l'exposition aux antibiotiques supérieure peut s'expliquer par le pourcentage de prématuré dans sa population. En revanche le centre 2, administre plus d'antibiotique que le centre 3 mais aussi plus que le centre 1 alors qu'il prend en charge beaucoup moins de prématuré. Seulement 6,1 % des nouveau-nés ont été mis sous traitement, pendant une période majoritairement supérieure à trois jours. Alors que pour les nouveau-nés des centres 1 et 2, la durée du traitement est majoritairement inférieure à trois jours. En plus de ces différences sur la durée des traitements, on observe une différence de protocole concernant le nombre d'antibiotique administré. En effet 84,6% des nouveau-nés du centre 1 ont été traités par administration de céphalosporines en monothérapie alors que dans le centre 2, 91,6 % des nouveau-nés reçoivent en trithérapie de l'amoxicilline, une céphalosporine et un aminoside. En France, la HAS recommande l'association d'une β -lactamine et d'un aminoside dans toutes les situations et si l'état de l'enfant est inquiétant, on y associe une céphalosporine [8]. Or dans notre population, on ne retrouve pas de différence significative concernant le nombre de nouveau-né symptomatique ou de mauvaise adaptation à la vie extra-utérine entre les centres. Le centre 2 semble donc administrer une trithérapie en première intention en cas de suspicion d'INP, sans qu'il y ait systématiquement un facteur inquiétant pour le nouveau-né. Concernant la population infectée, ils ont tous reçu un traitement antibiotique en majorité pendant plus de trois jours, en bithérapie ou trithérapie (59,4%).

Dans l'étude ETOI, 3,9 % des enfants nés à termes dans des maternités de l'île de France, recevaient une antibiothérapie alors que 4,2 % auraient été traité si les recommandations de l'AAP de 2012 avaient été appliquées. Leurs mises à jour ne semblent donc pas permettre de réduire l'antibiothérapie néonatale [33].

Il est important de rappeler que l'antibiothérapie néonatale a des effets délétères. En effet de nombreuses études leur associent des effets néfastes sur l'implantation de la flore

digestive, qui peut entraîner à plus long terme l'apparition de maladies inflammatoires [4-6]. De plus un lien a été établi entre consommation antibiotique et apparition de résistance bactérienne [7]. Ces effets sont de mieux en mieux décrits, et il est donc nécessaire d'en tenir compte pour la rédaction de nouvelles recommandations.

Un dosage de la PCT est quasiment systématique dans les centres 1 et 3, mais n'est pas aussi fréquemment réalisé dans le centre 2. Ce dosage ne fait pas partie des recommandations de 2002 mais depuis, de nombreuses études ont montré que la PCT avait une bonne valeur diagnostique. En 2004, Joram et al ont montré que le dosage au cordon permettait de s'affranchir du pic physiologique et de distinguer de manière discriminante les enfants infectés des enfants sains. Le seuil pathologique a été fixé à 0,6 ng/ml [3,21]. Ces valeurs diagnostiques semblent même supérieures à celles des facteurs de risque habituellement utilisés et recommandés jusqu'alors par l'ANAES, par rapport à celle du liquide gastrique par exemple [9]. Ces résultats ont été confirmés chez les prématurés en 2009 par Mélanie MAHE lors de son mémoire de fin d'étude [22]. Et Cabaret et al ont proposé un algorithme pour la prise en charge de l'INP intégrant la PCT au cordon et en excluant les prélèvements périphériques et la CRP. Ce nouvel algorithme permettrait une diminution significative du nombre d'examens complémentaires (12,7% vs 39,6%) ainsi que la prescription des antibiotiques (8,9% vs 13,3%) [20]. De plus il a un aspect économique important qui s'intégrerait tout à fait dans l'objectif de réduire les dépenses des centres hospitaliers. L'étude nationale DIACORD prévu en 2015 sera une étude contrôlée randomisée en cluster dans 14 maternités, réalisée sur des nouveau-nés suspects d'INP, d'âge gestationnel supérieur à 36 SA. Elle a pour objectif principal de déterminer si ce nouvel algorithme avec la PCT au cordon permettrait de réduire le nombre d'hospitalisations et d'examens complémentaires.

CONCLUSION

Cette étude multicentrique prospective nous a permis de montrer qu'une mise à jours de recommandations concernant la prise en charge des infections néonatales précoces est nécessaire, afin d'harmoniser les pratiques car en effet il existe des différences entre les centres d'un point de vue diagnostique et thérapeutique.

La médecine et les études sur le sujet ont progressé et il est essentiel d'adapter nos pratiques, à l'image des États-Unis qui ont fait évoluer leurs pratiques en redéfinissant les critères anamnestiques, et en supprimant les prélèvements bactériologiques de leur algorithme de prise en charge.

Le dosage de la PCT au cordon qui semble présenter des performances diagnostiques intéressantes, est déjà utilisé dans certains centres. La validation d'un algorithme intégrant la PCT pour le diagnostic et le traitement des nouveau-nés suspects d'IMF serait utile.

La sage-femme tient un rôle essentiel, en particulier en salle de naissance, c'est-elle qui doit dépister les facteurs de risques d'INP afin de mettre en place les mesures adaptées. Ce qui nécessite une parfaite connaissance des critères anamnestiques afin d'éviter de réaliser des examens à des nouveau-nés, qui ne sont pas justifiés. Il est donc indispensable pour les sages-femmes de connaître les protocoles du service qui ont été actualisés, accentué par le fait que les sages-femmes hospitalières changent régulièrement de service. Le rôle de la sage-femme en suite de couches est également primordial, car de part ses compétences, elle doit accorder une importance particulière aux nouveau-nés suspects d'INP, sachant qu'ils peuvent-être symptomatiques qu'au bout de 48 à 72 heures.

La sage-femme est donc le professionnel de santé le plus à même de pouvoir dépister les infections néonatales en maternité, mais pour que sa pratique soit optimale, il est nécessaire de définir un protocole précis, basé sur des recommandations nationales actualisées.

Bibliographie

- [1] JOURDAN-DA SILVA N, ANTONA D, SIX C et al. Infections néonatales à streptocoque B en France : données d'incidence de 1997 à 2006 et pratiques de prévention en maternité. BEH 04/08 : n°14-15 ; 110-113.
- [2] STOLL BJ, HANSEN NI, SANCHEZ PJ et al. Early onset neonatal sepsis : the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics 2011 ; 127:817-26.
- [3] JORAM N, MULLER J-B, DENIZOT S et al. Umbilical cord blood procalcitonine level in early neonatal infections : a 4 years university hospital cohort study. Eur J ClinMicrobiol Infect Dis. 2011.p.1005-13
- [4] GRAS-LEGUEN C, LAUNAY E, COLAS H et al. Microbiote intestinal et antibiothérapie périnatale. Journal des anti-infectieux 2011 ; 13 :103-108.
- [5] GRAS-LEGUEN C, LAUNAY E, CAILLON J. Conséquences à long terme de l'antibiothérapie néonatale. Arch Pediatr 2012 ; 19 :86-87.
- [6] LANGHENDRIES JP. Colonisation bactérienne de l'intestin dans l'enfance : pourquoi y accorder autant d'importance ? Arch Pediatr 2006 ; 13 :1526-1534.
- [7] MULLERS JB, GRAS-LEGUEN C, CAILLON J et al. Traiter moins mais traiter mieux les nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale : vers de nouvelles recommandations. Résumé communication libre JPP 2013.
- [8] AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. Recommandations pour la pratique clinique. Paris :ANAES ; 2002.
- [9] COTTINEAU M, LAUNAY E, BRANGER B et al. Valeur diagnostique des critères de suspicion d'infection néonatale précoce : bilan 10 ans après les recommandations de l'ANAES. Arch Pediatr. 2014 ;21 :187-193.
- [10] BLOND MH, POULAIN P, GOLD F et al. Infection bactérienne maternofoetale. Encycl Med Chir 2004. 5-040-c-10.

- [11] MORCEL K, LAVOUE V, VANDENBROUCKE et al. Infection bactérienne maternofoetale (hors listériose). *Encycl Med Chir*, 2013, 5-040-c-10.
- [12] AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTE. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Recommandation pour la pratique clinique. Paris :ANAES ;2001.
- [13] CDC and prevention. Prevention of périnatal group B streptococcal disease : a public health perspective. *MMWR Recomm Rep* 1996; 45:1-24.
- [14] CDC and prévention. Prevention of périnatal group B streptococcal disease : revised recommendations from CDC. *MMWR recomm Rep* 2010;59:1-32.
- [15] SCHUCHAT A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States : shifting paradigms. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:497-53.
- [16] AUJARD Y. Infections materno-foetales. *Arch Pediatr* 2009;16:880-2.
- [17] STROEBEL NOGUER A, THIBAUDON C, DUBOS JP et al. Infections bactériennes précoces en maternité : peut-on limiter les prélèvements bactériens périphériques en salle de naissance ? *Arch Pediatr* 2008 ;15 :375-381.
- [18] El Helali N, Nguyen JC, LYL A et al. Diagnostic Accuracy of a Rapid Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay for Universal Intrapartum Group B Streptococcus Screening. *Clin Infect Dis* 2009; 49:417-23.
- [19] STOCKER M, HOP WJ, VAN ROSSUM AM. Neonatal procalcitonin intervention study (NeoPInS): effect of procalcitonine guided decision making on duration of antibiotic therapy In suspected neonatal early-onset sepsis: a multi-centre randomized superiority and non-inferiority intervention study. *BMC Pediatr* 2010; 10:89.
- [20] CABARET B, LAURANS C, LAUNAY E et al. Prise en charges des nouveau-nés suspects d'infection néonatale précoce : valeur diagnostique d'un algorithme intégrant le dosage de la procalcitonine au cordon. *Arch Pediatr* 2013 ; 20 :954-962
- [21] JORAM N, BOSCHER C, DENIZOT S et al. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2006; 91:F65-6.

- [22] MAHE M. L'intérêt d'un dosage quantitatif de procalcitonine au cordon dans l'établissement du diagnostic d'infection bactérienne materno-fœtale chez les prématurés. Mémoire sage-femme : Nantes, 2009.
- [23] LANGHENDRIES JP, PAQUAY T, HANNON M et all. Acquisition de la flore intestinale néonatale : rôle sur la morbidité et perspectives thérapeutiques. Arch Pediatr 1998 ;5 :644-53.
- [24] QUEVRAIN E, SEKSIK P. Microbiote intestinal : de la diarrhée post-antibiotique aux maladies inflammatoires intestinales. Press Med 2013, tome 42, n°1.
- [25] PENDERS J, THIIJS C, VINK C et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics 2006; 118:511—21.
- [26] LANGHENDRIES JP. Prévention de l'allergie et si tout ou presque se jouait à la naissance. Arch Pediatr 2001 ; 8 : 1037-41.
- [27] ANDREMONT A. Conséquences de l'antibiothérapie sur l'écosystème intestinal. Ann Fr Anesth Réanim 2000 ; 19 : 395-402.
- [28] KOZYRSKYJ AL, ERNST P, BECKER AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. Chest 2007; 131:1753-9.
- [29] MARRA F, LYND L, COOMBES M et al. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma? A systematic review and meta-analysis. Chest 2006; 129: 610-8.
- [30] LEPELLETIER D, BERTHELOT P, FOURNIER S et al. Bactéries multi et hautement résistantes aux antibiotiques : stratégies et enjeux. 03/2014 ; EMC vol n°9 :1.
- [31] CAMPETTO F, GARNIER F, KALACH N et al. Acquisition nosocomiale de bactéries multirésistantes dans un service de néonatalogie : étude prospective et analyse des facteurs de risque. Arch Pédiatr 2004 ;11 :1314-8.
- [32] Puopolo KM, Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns \geq 34 weeks gestation. Pediatrics 2011,127:817.
- [33] RICHARD A, POLIN MD and the committer on fetus and newborn. Management of Neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2012;129:1006-1015.

- [34] LENCOT S, CABARET B, GRAS-LEGUEN, Diagnostic value of a new procalcitonine cord based algorithm to manage newborns suspected of early-onset infection: an 18 months study. Mémoire de DES pédiatrie.
- [35] VERANI JR, MCGEE L, SCHRAG SJ, Prévention of périnatale group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC 2010. MMWR Recomm Rep. 59: p1-16.
- [36] BOILEAU Pascal. La prise en charge de l'IMF en France, plaidoyer pour une mise à jour des recommandations ANAES 2002. Résumé de communication libre JPP 2014. 18p.

RESUME

L'infection néonatale précoce est rare, mais c'est la première cause de décès en périnatalogie. Son diagnostic précoce est difficile. Il n'existe pas de bilans biologiques ou bactériologiques suffisamment spécifiques pour affirmer une infection néonatale avec certitude. Par prudence, à partir des recommandations de l'ANAES 2002, de nombreux bilans et une antibioprofylaxie sont réalisés très tôt chez les enfants susceptibles d'être atteints. De ce fait, un grand nombre de nouveau-nés non infectés est exposé aux effets délétères des antibiotiques. Depuis 13 ans, les centres hospitaliers ont inclus, les critères définis par la HAS dans leur protocole en fonction de leurs expériences et des avancés de la médecine. Notre étude compare les méthodes diagnostiques et thérapeutiques de trois maternités du grand ouest afin de mettre en évidence les pratiques qui pourrait-être diminuer ou arrêter, ou celles qu'il serait intéressant de développer.

C'est une étude prospective multicentrique réalisé sur une période de 18 mois qui a inclus 3777 nouveau-nés suspects d'INP. L'étude comprend 64 nouveau-nés infectés dont 5 sont considérés comme infectés certains. Cette étude montre une différence significative entre les centres concernant l'utilisation de la placentoculture, du nombre de bilans infectieux et d'hémoculture réalisés. Et également une différence dans le nombre d'antibiotique administré en cas de suspicion d'INP.

Au vu de ces différences, et du nombre de nouveau-nés concernés par ces examens et ces traitements, pour finalement un taux d'INP faible, il semble nécessaire d'établir de nouvelles recommandations. Les prélèvements bactériologiques pourraient avoir une place plus secondaire, au profit d'un algorithme intégrant la PCT au cordon. Pour que cela soit possible il est nécessaire de réaliser une étude nationale et multicentrique.

Mots clés : Infection materno-fœtale, liquide gastrique, placentoculture, antibiotique, multicentrique, prospective.